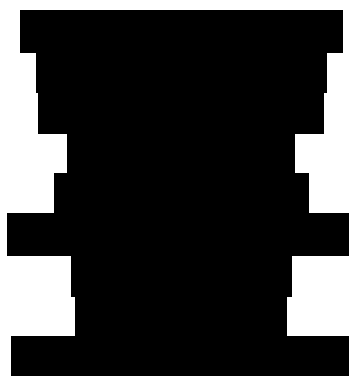




**Produkt leczniczy Remsima<sup>®</sup> (infliksymab,  
proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)  
stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy  
plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować  
na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych  
schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną,  
metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami  
promieniami UVA (PUVA)**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)**  
**– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, grudzień 2014

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU .....	11
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	12
STRESZCZENIE .....	15
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	27
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	27
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	27
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	28
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	29
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	31
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	32
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	33
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	34
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	36
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	37
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	40
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	43
4.1. WSTĘP.....	43
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	43
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW, KTÓRZY PRZESTALI REAGOWAĆ NA LECZENIE, MAJĄ PRZECIWWSKAZANIA LUB NIE TOLERUJĄ INNYCH SCHEMATÓW LECZENIA OGÓLNEGO, W TYM LECZENIA CYKLOSPORYNĄ, METOTREKSATEM, RETINOIDAMI LUB PSORALENAMI I NAŚWIETLENAMI PROMIENIAMI UVA (PUVA).....	46
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO.....	46
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	50
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE] .....	70
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU, USTEKINUMABU, ETANERCEPTU.....	81
5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU .....	81
5.2.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE POŚREDNIE] .....	84
5.2.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE POŚREDNIE] .....	98
5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO USTEKINUMABU.....	103

5.2.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO USTEKINUMABU [PORÓWNIANIE POŚREDNIE] .....	108
5.2.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO USTEKINUMABU [PORÓWNIANIE POŚREDNIE] .....	126
5.2.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO ETANERCEPTU .....	133
5.2.3.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE] .....	136
5.2.3.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE] .....	136
5.2.3.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE] .....	138
5.2.3.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNIANIE POŚREDNIE] .....	138
5.2.3.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNIANIE POŚREDNIE] .....	138
5.2.3.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNIANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNIANIE POŚREDNIE] .....	148
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	152
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	152
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	152
7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	153
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	153
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	154
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	156
8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH .....	156
8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA .....	177
8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	178
9. DYSKUSJA .....	181
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	195
11. WNIOSKI KOŃCOWE .....	198
12. BIBLIOGRAFIA .....	208
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW .....	239
14. ANEKS .....	246
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	246
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	263
14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	265
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH .....	266
14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY/ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO .....	289
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE .....	304
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	310
14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	337
14.9. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z INNYCH DONIESIEŃ DOTYCZĄCYCH DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA .....	371
14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD .....	464
14.11. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS .....	471

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



---

14.12. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ .....	474
14.13. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	475
14.14. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE .....	539
14.15. TABELE POMOCNICZE.....	543

**INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ**

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
6-MOP	6-metoksypsolaren
6-MP	6-merkaptopuryna
8-MOP	8-metoksypsolaren
A1AT	Alfa1- antytrypsyna
AAE	ang. <i>Any Adverse Event</i> ; Jakiegokolwiek zdarzenie nieporządane
ADA	ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwciałkowe
ADR	ang. <i>Adverse Drug Reaction</i> ; Niepożądane działanie leku
AE	ang. <i>Adverse Effect</i> ; Zdarzenie niepożądane
AFB	ang. <i>Acid Fast Bacilli</i> ; Test na obecność prątków kwasoopornych
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANA	ang. <i>Anti-nuclear antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwjądrowe
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARC 20	Wskaźnik określający 20% poprawę zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego
ARR	ang. <i>Absolute Risk Reduction</i> ; Bezwzględne zmniejszenie ryzyka
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ASR	ang. <i>Application Site Reactions</i> ; Reakcje alergiczne w miejscu aplikacji leku
AZA	azatiopryna
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
BD	ang. <i>Behçet's Disease</i> ; Choroba Behçeta
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> ; Wskaźnik powierzchni ciała
BSRBR	ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i> ; Rejestr Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD	ang. <i>Crohn's Disease</i> ; Choroba Leśniewskiego i Crohna
CD26/DPPIV	Dipeptydylopeptydaza IV
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
CHF	ang. <i>Congestive Heart Failure</i> ; Zastoinowa niewydolność krążenia
CHF	ang. <i>Chronic Heart Failure</i> ; Przewlekła niewydolność serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CMV	Cytomegalowirus
CPI	ang. <i>Consumer Price Index</i> ; Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> ; Białko C-reaktywne
CRVO	ang. <i>Central Retinal Vein Occlusion</i> ; Okluzja żyły środkowej siatkówki
DAS28	ang. <i>Disease Activity Score</i> ; Wskaźnik Aktywności Choroby, międzynarodowa skala oceniająca aktywność stanu zapalnego w stawach
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; Wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne
DMARD	ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic</i> ; Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
dPGA	ang. <i>Dynamic Photographic Physician Global Assessment</i> ; Dynamiczna fotograficzna ogólna ocena lekarza
D-PUVA	Fototerapia promieniami UVA z psoralenami oraz analogami witaminy D3
dsDNA	ang. <i>Double Stranded DNA</i> ; Dwuniciowe DNA
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
ESR	ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów, w polskiej nomenklaturze – OB (odczyn Biernackiego)
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i> ; Skala służąca do funkcjonalnej oceny zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GPP	ang. <i>Generalized Pustular Psoriasis</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Łuszczyca krostkowa ogólna
<b>GRADE</b>	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
<b>Ham-D</b>	ang. <i>Hamilton rating scale for Depression</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji
<b>HBV</b>	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HC</b>	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
<b>HCV</b>	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HPV</b>	ang. <i>Human Papilloma Virus</i> ; Wirus brodawczaka ludzkiego
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
<b>HRQoL</b>	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> ; Jakość życia powiązana z ogólnym zdrowiem
<b>HS</b>	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa</i> ; Ropnie mnogie pach
<b>HSCRC</b>	ang. <i>Health Services Cost Review Commission</i> ; Komisja do spraw weryfikacji kosztów usług medycznych
<b>HSTCL</b>	ang. <i>Hepatosplenic T-cell Lymphoma</i> ; Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>IBD</b>	ang. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> ; Nieswoiste zapalenie jelit
<b>IFG</b>	ang. <i>Impaired Fasting Glycaemia</i> ; Nieprawidłowa glikemia na czczo
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	ang. <i>Interferon Alpha</i> ; Interferon $\alpha$
<b>IGD</b>	ang. <i>Interstitial Granulomatous Dermatitis</i> ; Śródmiąższowe ziarniniakowe zapalenie skóry
<b>IGT</b>	ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i> ; Nieprawidłowa tolerancja glukozy
<b>IL-17</b>	Interleukina 17
<b>IL-22</b>	Interleukina 22
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>IRR</b>	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Współczynnik występowania infekcji
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IVIG</b>	ang. <i>Intravenous Immunoglobulines</i> ; Wlewy dożylnie immunoglobulin
<b>LFT</b>	ang. <i>Liver Function Test</i> ; Badanie czynnościowe wątroby
<b>LOR</b>	ang. <i>Loss of Response</i> ; Utrata reakcji na leczenie
<b>ŁZS</b>	Łuszczycowe zapalenie stawów
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>MACE</b>	ang. <i>Major Adverse Cardiac Events</i> ;



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Główne niekorzystne zdarzenia sercowe
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> ; Ogólna ocena stanu psychicznego
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MIZS	Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie stawów
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Porównywanie różnych sposobów leczenia
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Metaanaliza sieciowa
MTX	metotreksat
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> ; Wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NB UVB	ang. <i>Narrow Band UVB</i> ; Terapia wąskim spektrum UVB
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem Ocena Technologii Medycznych
NMSC	ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> ; Nieczerniakowy rak skóry
NMSC	ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> ; Nieczerniakowy rak skóry
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NO	ang. <i>Nitric Oxide</i> ; Tlenek azotu
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceniająca wiarygodność badań obserwacyjnych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Klasyfikacja zaawansowania niewydolności serca według New York Heart Association
OB	Odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ; Wskaźnik nasilenia łuszczycy

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PBMC	ang. <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> ; Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Reakcja łańcuchowa polimerazy
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> ; Ogólna ocena stanu fizycznego
PCT	Polichemioterapia
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PG	ang. <i>Pyoderma Gangrenosum</i> ; Piodermia zgorzelinowa
PGA	ang. <i>Physician Global Assessment</i> ; Ogólna ocena lekarza
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie
PLC	ang. <i>Pityriasis Lichenoides Chronica</i> ; Przyłuszczyca przewlekła
PML	ang. <i>Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Wieloogniskowe leukoencefalopatię
PP/PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROMIS	ang. <i>PROMIS Emotional Distress/ Depression</i> ; Skala do oceny nasilenia złego samopoczucia/depresji
PsA	ang. <i>Psoriatic Arthritis</i> ; Łuszczycowe zapalenie stawów
PSSI	ang. <i>Psoriasis Scalp Severity Index</i> ; Wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy skóry głowy
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> ; Fototerapia promieniami UVA z psoralenami
r.ż.	Rok(u) życia
RA	ang. <i>Rheumatoid Arthritis</i> ; Reumatoidalne zapalenie stawów
RADAI	ang. <i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>Risk Difference</i> ; Różnica ryzyka
Re-PUVA	Fototerapia promieniami UVA z psoralenami oraz retinoidy podawane ogólnie
RPLS	ang. <i>Reversible Progressive Leukoencephalopathy Syndrome</i> ; Odwracalny progresywny zespół leukoencefalopatii
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RTG	Zdjęcie rentgenowskie

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SAE	ang. <i>Serious Adverse Event</i> ; Poważne zdarzenie niepożądane
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia
SpA	ang. <i>Spondyloarthritis</i> ; Spondyloartropatia
SPASI	ang. <i>Self-assessment Psoriasis Area and Severity Index</i> ; Samooceńca wskaźnika nasilenia łuszczycy
sPGA	ang. <i>Static Photographic Physician Global Assessment</i> ; Statyczna fotograficzna ogólna ocena lekarza
TAILS	ang. <i>Alpha Antagonist-Induced Lupus-Like Syndrome</i> ; Zespół toczniopodobny wywołany antagonistami TNF- $\alpha$
TNF	ang. <i>Tumour Necrosis Factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [599]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w porównaniu do placebo w leczeniu umiarkowanej oraz ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz adalimumabu, ustekinumabu lub etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [597], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [598] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [599].

II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 18 randomizowanych badań klinicznych, 69 badań o niższej wiarygodności, 13 badań nieopublikowanych, 63 opracowania wtórne i 314 publikacji, dotyczących dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

III. Efektywność kliniczna infliksymabu w leczeniu umiarkowanej oraz ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo.

Należy zwrócić uwagę że placebo nie jest odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu nie odpowiada bowiem praktyce klinicznej w przypadku leczenia pacjentów umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w warunkach polskich; jednocześnie nie odnaleziono badań klinicznych które umożliwiły by porównanie infliksymabu do aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych z łuszczycą w Polsce; z tego powodu ograniczono się do przedstawienia badań klinicznych dotyczących porównania infliksymabu z placebo.

Na podstawie wyników z badań [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] porównujących infliksymab vs placebo przeprowadzona została metaanaliza, natomiast wyniki z badania [16] przedstawione zostały oddzielnie ze względu na różnice dotyczące uwzględnienia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz braku dokładnych danych na temat nasilenia choroby.

Przeprowadzona na podstawie wyników z badań [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] metaanaliza wykazała, że **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10 tygodni [1], [5], [8], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni [1], [5], [8], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większą** poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni [6], [9], [15], [17],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p = 0,005$ ) większym** ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-14 tygodni [14], [17].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza wyników z pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) wykazała, że **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 30 tygodni, w badaniu [5]–[7],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni w badaniu [16],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów, u których nastąpiła poprawa jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10–14 tygodni [6], [9], [16],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16] i 24 tygodni w badaniu [8]–[13],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem wystąpienia polekowych działań niepożądanych w okresie obserwacji 14 tygodni [16],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** wystąpienia reakcji w miejscu infuzji w okresie obserwacji 30 tygodni [5], zakażenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16], bólu głowy w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [14], zapalenia nosogardzieli w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16], podwyższonego poziomu ALT i AST w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu [8],
- z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem identyfikacji przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu [5]–[7] oraz przeciwciał przeciw dsDNA w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16].

#### IV. Efektywność kliniczna infliksymabu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu.

Ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie infliksymabu względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo).

Przeprowadzona na podstawie wyników z badań [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] (infliksymab vs placebo) oraz [27]–[33], [39]–[45] (adalimumab vs placebo) analiza wykazała, że **podanie infliksymabu względem adalimumabu związane jest z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10–12 tygodni,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10–16 tygodni.

Przeprowadzona na podstawie wyników z badań [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] (infliksymab vs placebo) oraz [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61] (ustekinumab vs placebo) analiza wykazała, że **podanie infliksymabu względem ustekinumabu związane jest z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10–12 tygodni,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni,

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10–16 tygodni,
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10–14 tygodni.

Przeprowadzona na podstawie wyników z badania [62] analiza wykazała, że **podanie infliksymabu względem etanerceptu związane jest z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni i 24 tygodnie,
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu: łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim, w okresie obserwacji 24 tygodni.

Przeprowadzona na podstawie wyników z badań [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] (infliksymab vs placebo) oraz [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71] (etanercept vs placebo) analiza wykazała, że **podanie infliksymabu względem etanerceptu związane jest z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10–14 tygodni,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** procentową poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10–14 tygodni.

- V. Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badania o niższej wiarygodności** potwierdzają skuteczność kliniczną infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych. Ponadto, infliksymab był w większości przypadków dobrze tolerowany przez pacjentów.
- VI. Publikacje uwzględnione w **dotatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa** potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, że terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ .
- VII. Wnioski Autorów **opracowań (badań) wtórnych** są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy, potwierdzając skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.
- VIII. **Podsumowując**, infliksymab cechuje duża skuteczność w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, a także okazał się on istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejszy od adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w zakresie pojedynczych punktów końcowych w analizowanym wskazaniu. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, oprócz istotnie statystycznie wyższego ryzyka rezygnacji pacjentów z leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych podczas terapii infliksymabem w porównaniu do komparatorów, analiza wykazała że infliksymab jest równie dobrze tolerowany co adalimumab, etanercept i ustekinumab. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność infliksymabu niż komparatorów wydaje się, że korzyści wynikające z jego stosowania przewyższają ewentualne zdarzenia niepożądane, które mogą pojawić się podczas stosowania tego leku.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymb, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymb, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w porównaniu do placebo oraz adalimumabu, ustekinumabu lub etanerceptu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

### **Metody:**

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [597], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [598] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [599],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 18 randomizowanych badań klinicznych: 6 badań porównujących infliksymb względem placebo: [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [16], [17]–[18], 2 badania porównujące adalimumab względem placebo: [27]–[33], [39]–[45], 5 badań porównujących ustekinumab względem placebo: [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61], 1 badanie porównujące infliksymb względem etanerceptu — [63] oraz 4 badania porównujące etanercept względem placebo: [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71],
- 69 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 72 referencjach) w tym: 6 badań prospektywnych z grupą kontrolną: [82]–[87], 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną: [88]–[92], 19 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej: [93]–[114], 9 badań retrospektywnych badań bez grupy kontrolnej: [115]–[123] oraz 30 opisów przypadku: [124]–[153],
- 13 badań nieopublikowanych: [154]–[166],
- 63 opracowania wtórne, w tym 34 przeglądy systematyczne: [167]–[200], 22 przeglądów systematycznych z metaanalizą: [201]–[222], oraz 7 raportów HTA [223]–[229],
- 314 publikacji, dotyczących dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: [230]–[543].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono tylko jedno wiarygodne randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną infliksymabu z komparatorem jakim był etanercept, które były stosowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów. Jednak z uwagi na fakt, że wyniki tego badania zostały opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego, zdecydowano o włączeniu do analizy także wyników uzyskanych na drodze porównania pośredniego pomiędzy infliksymabem i etanerceptem względem wspólnego komparatora jakim było placebo. Natomiast w przypadku dwóch pozostałych komparatorów — ustekinumabu i adalimumabu, nie odnaleziono żadnego wiarygodnego randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio ich efektywność kliniczną z efektywnością kliniczną infliksymabu. Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie infliksymabu względem adalimumabu i ustekinumabu w analizowanym wskazaniu, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Ostatecznie zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego pomiędzy infliksymabem i wybranymi komparatorami, ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, populacji pacjentów, czasie trwania leczenia i obserwacji, analizowanych punktach końcowych.

#### ***Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo***

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano wiarygodne randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej. Z powyższych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne dotyczące leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy również podkreślić, że placebo nie jest odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu nie odpowiada bowiem praktyce klinicznej w przypadku leczenia pacjentów umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w warunkach polskich; jednocześnie nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiłyby porównanie infliksymabu do aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych z łuszczycą w Polsce; z tego powodu ograniczono się do przedstawienia badań klinicznych dotyczących porównania infliksymabu z placebo.

#### ***Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu***

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu. Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie infliksymabu względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Po przeszukaniu medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badania kliniczne pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego infliksymabu z adalimumabem, ustekinumabem lub etanerceptem stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej. Z powyższych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne dotyczące leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## **Wyniki:**

### ***Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo***

#### ***Infliksymab vs placebo — porównanie bezpośrednie***

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 6 wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, opisanych w referencjach [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [16], [17]–[18], w których porównywano bezpośrednio infliksymab z placebo. Ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych, możliwe było przeprowadzenia metaanalizy wyników z 5 badań [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18]. Wyniki z badania [16] przedstawiono oddzielnie ze względu na różnice dotyczące uwzględnienia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz braku dokładnych danych na temat nasilenia choroby. Przedstawione w analizie dane dotyczące skuteczności klinicznej odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 10–14 tygodni, przy czym w przypadku badań [5]–[7] i [8]–[13] uwzględniono również dane z okresu obserwacji wynoszącego 24 i 30 tygodni. We wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] zastosowana dawka leku wynosiła 5 mg/kg. Dodatkowo w badaniu [1]–[4] podawano infliksymab także w dawce 10mg/kg, a w badaniach [5]–[7] oraz [14]–[15] także w dawce 3mg/kg. Zastosowana we wszystkich badaniach dawka infliksymabu 5mg/kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230] i to dla tej dawki przedstawiono wyniki. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] (metaanaliza) i [16] w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10–14 tygodni. W badaniu [5]–[7] okres obserwacji wyniósł 30 tygodni, a w badaniu [8]–[13] okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

#### **Przeprowadzona metaanaliza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p=0,01$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10 tygodni [1], [5], [8], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–2, w okresie obserwacji 10 tygodni [1], [5],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni [1], [5], [8], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni [5], [8], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni [5], [8], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) większą** poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni [6], [9], [15], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,0001$ ) większą** poprawą oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: subskala oceniająca stan fizyczny (PCS) i subskala oceniająca stan psychiczny (MCS), w okresie obserwacji 10 tygodni [9], [15].

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że w zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17],
- **istotnie statystycznie ( $p=0,005$ ) większym** ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10–14 tygodni [14], [17],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu infuzji (analiza nie wykazała heterogenności danych,  $p=0,65$ ) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (analiza wykazała heterogenność danych,  $p=0,07$ ) w okresie obserwacji 10–14 tygodni [14], [17].

Przeprowadzona analiza wyników z pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) wykazała, że podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10 i 24 tygodni w badaniu [8]-[13], [16],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 30 tygodni, w badaniu [5]-[7],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 10 w badaniu [16],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni w badaniu [16],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów ze wskaźnikiem PASI równym 0** w okresie obserwacji 10 tygodni [8],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą** procentową poprawą stanu skóry ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w okresie obserwacji 10 tygodni [8],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą** procentową poprawą stanu paznokci ocenianą za pomocą wskaźnika NAPSI w okresie obserwacji 10–14 tygodni [8], [16],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci, w okresie obserwacji 10 tygodni [11],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci, po upływie 24 tygodni [11],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni [6],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą** poprawą jakości życia mierzoną za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10–24 tygodni [9], [16],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p<0,05$ ) istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą** poprawą jakości życia mierzoną za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni [6],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0, w okresie obserwacji 10 i 24 tygodni w badaniach [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0, w okresie obserwacji 10-14 tygodni w badaniu [16],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów, u których nastąpiła poprawa jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10–14 tygodni [6], [9], [16],

Produkt leczniczy Remsima® (infiksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów, u których doszło do pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni [6], [9],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** poprawą oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/szkola, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10 tygodni [9],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w grupie chorych, u których stwierdzono 50-75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni [6],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do procentowej poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika DLQI w grupach chorych, u których stwierdzono  $\leq 50\%$  lub  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni [6],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/szkola, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10 tygodni [6],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** poprawą oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do subskali oceniającej stan fizyczny (PCS) i subskali oceniającej stan psychiczny (MCS) pacjentów, w okresie obserwacji 24 tygodni [9], [15],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** poprawą oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do jego poszczególnych składowych, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji 10 tygodni [15],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** produktywnością ocenianą w skali VAS oraz poprawą jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego w okresie obserwacji 10 i 24 tygodni [10].

Przeprowadzona analiza wyników z pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) wykazała, że w zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji 10 tygodni w badaniu [16], 24 tygodni w badaniu [8]–[13] i 30 tygodni w badaniu [5]–[7],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16] i 24 tygodni w badaniu [8]–[13],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu [5]–[7],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji 10 tygodni [17],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem wystąpienia polekowych działań niepożądanych w okresie obserwacji 14 tygodni [16],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej, niepożądanego reakcji polekowej prowadzącej do przerwania leczenia, niepożądanego reakcji polekowej — zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej — zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, w okresie obserwacji 14 tygodni [16],

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 24 tygodni i 30 tygodni, w badaniach [5]–[7] i [8]–[13],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem w okresie obserwacji 30 tygodni [5], ciężkich zakażeń w okresie obserwacji 14–30 tygodni [5], [8], [16] ciężkich reakcji w miejscu infuzji obserwacji 14–30 tygodni [5], [16],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wystąpienia łuszczycy w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [14] i 24 tygodni w badaniu [8] oraz zapalenia zatok w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu [8],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji prowadzące do przerwania terapii, zakażenia, zakażenia wymagającego leczenia, zakażenia wymagającego przerwania terapii, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszlu, nudności, świąd, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, osłabienie, zmęczenie, ból stawów, ból nowotwory, nadciśnienie tętnicze, ból płaców, grzybica stóp, pokrzywka, próchnica zębów, niedoczulica, cukrzyca, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom ALT, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, podwyższony poziom gamma-GTP, w okresie obserwacji 14-30 tygodni w [5], [8], [14], [16],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** wystąpienia reakcji w miejscu infuzji w okresie obserwacji 30 tygodni [5], zakażenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16], bólu głowy w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [14], zapalenia nosogardzieli w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16], podwyższonego poziomu ALT i AST w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu [8],
- z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu [5]–[7] oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [6] oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 10–30 tygodni [1], [5], [8], [16].

***Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu***

***Infliksymab vs adalimumab — porównanie pośrednie***

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio infliksymab z adalimumabem zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie tych leków względem wspólnego komparatora jakim było placebo. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 5 wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, opisanych w referencjach: [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18], które porównywały infliksymab względem placebo oraz 2 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne opisane w referencjach: [27]–[33], [39]–[45], które porównywały adalimumab względem placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej, i było możliwe przeprowadzenie dla nich porównania pośredniego. Przedstawione w analizie dane dotyczące skuteczności klinicznej odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 10–14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu oraz 12–16 tygodni w badaniach z zastosowaniem adalimumabu. We wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] zastosowana dawka leku wynosiła 5mg/kg. Dodatkowo w badaniu [1]–[4] podawano infliksymab także w dawce 10mg/kg, a w badaniach [5]–[7] oraz [14]–[15] także w dawce 3mg/kg. Zastosowana we wszystkich badaniach dawka infliksymabu 5mg/kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230] i to dla tej dawki przedstawiono wyniki. Z kolei w badaniach dotyczących adalimumabu [27]–[33], [39]–[45] zastosowana dawka leku wynosiła 40 mg co 2. dzień i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira® (adalimumab) [624]. Podczas analizy profilu bezpieczeństwa nie wzięto pod uwagę wyników uzyskanych w badaniach [5]–[7], [8]–[13], ponieważ okres obserwacji w tych badaniach był dłuższy i wynosił odpowiednio 30 i 24 tygodnie.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania adalimumabu wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14], [17] vs [27], [39],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14], [17] vs [27], [39],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [1], [5], [8], [14], [17] vs [27], [39],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [1], [5], [8], [14], [17] vs [27], [39],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [5], [8], [17] vs [39],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [5], [8], [14], [17] vs [27], [39],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10–16 tygodni [6], [9], [15], [17] vs [28], [40],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/ szkoła, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10–16 tygodni [9] vs [28], [40],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: subskala oceniająca stan fizyczny (PCS), subskala oceniająca stan psychiczny (MCS), funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ( $p=0,89$ ), dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji 10–16 tygodni [9], [15] vs [28].

**W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania adalimumabu wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14], [17] vs [27], [39],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10–16 tygodni [14], [17] vs [27], [39],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14], [17] vs [27], [39],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, świąd w czasie leczenia w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14], [17] vs [27], [39],
- **istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) większym ryzykiem** wystąpienia nieżyty nosa, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10–16 tygodni [14] vs [39].

#### *Infliksymab vs ustekinumab – porównanie pośrednie*

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio infliksymab z ustekinumabem zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie tych leków względem wspólnego komparatora jakim było placebo. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych wybrano 5 wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, opisanych



w referencjach: [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18], które porównywały infliksymab względem placebo oraz w 5 wiarygodnych randomizowanych badaniach klinicznych, opisanych w referencjach: [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61], które porównywały ustekinumab względem placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych dla danych z tych publikacji możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. Przedstawione w analizie dane dotyczące skuteczności klinicznej odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 10–14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu oraz 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem ustekinumabu, z wyjątkiem badania [46]–[48], gdzie okres leczenia i obserwacji wyniósł 16 tygodni. We wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] zastosowana dawka leku wynosiła 5 mg/kg. Dodatkowo w badaniu [1]–[4] podawano infliksymab także w dawce 10mg/kg, a w badaniach [5]–[7] oraz [14]–[15] także w dawce 3mg/kg. Zastosowana we wszystkich badaniach dawka infliksymabu 5mg/kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230] i to dla tej dawki przedstawiono wyniki. W przypadku ustekinumabu we wszystkich badaniach zastosowano dawkę 45 mg, przy czym w badaniach [46]–[48], [49]–[52] oraz [53]–[56] dodatkowo podawano ustekinumab w dawce 90 mg. Dawka 45 mg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara® (ustekinumab) [626] i to dla niej przedstawiono wyniki. Podczas analizy profilu bezpieczeństwa nie wzięto pod uwagę wyników uzyskanych w badaniach [5]–[7], [8]–[13] dotyczących zastosowania infliksymabu, ponieważ okres obserwacji w tych badaniach był dłuższy i wyniósł odpowiednio 30 i 24 tygodnie oraz wyników uzyskanych w badaniu [46]–[48], dotyczącym stosowania ustekinumabu, ponieważ okres obserwacji wyniósł 20 tygodni.

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania ustekinumabu wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14], [17] vs [46], [49], [55], [57], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14] vs [46], [49], [55], [57],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [1], [5], [8], [14], [17] vs [46], [49], [53], [57], [61],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [1], [5], [8], [14], [17] vs [46], [49], [53], [57], [61],
- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [5], [8], [17] vs [46], [49], [53], [57], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [5], [8], [17] vs [46], [49], [53], [57], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [8] vs [49], [53], [57], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do procentowej poprawy stanu paznokci ocenianej za pomocą wskaźnika NAPSI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [8] vs [51],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [11] vs [51],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [6], [9], [15], [17] vs [46], [49], [53]–[54], [57]–[58], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [14] vs [46],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/ szkoła, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [9] vs [50], [58],

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: subskala oceniająca stan fizyczny (PCS), subskala oceniająca stan psychiczny (MCS), funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ( $p=0,89$ ), dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [9], [15] vs [49], [50].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania ustekinumabu wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10–16 tygodni [1], [14], [17] vs [46], [49], [53], [57], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10–14 tygodni [14], [17] vs [49], [53], [57], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17] vs [49], [53], [57], [61],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, świąd, łuszczyca, zapalenie gardła, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17] vs [49], [53], [57], [61].

#### *Infliksymab vs etanercept – porównanie bezpośrednie*

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do etanerceptu, które zostało opisane w 1 referencji pierwotnej — doniesienie konferencyjne [62]. W ramach publikacji [62] przedstawiono wyniki uzyskane dla populacji pacjentów prawidłowo zrandomizowanych do badania ( $N=48$ ). Okres leczenia w badaniu wyniósł 24 tygodnie dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z etanerceptem, natomiast okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Zastosowane w badaniu [62] dawki leków wyniosły odpowiednio: 5mg/kg dla infliksymabu oraz 50 mg dla etanerceptu. Dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych: Remsima® (infliksymab) [230] oraz Enbrel® (etanercept) [625] do stosowania tych leków w analizowanym wskazaniu.

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie w grupie badanej infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej etanerceptu wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni i 24 tygodnie [62],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów, którzy ocenili swój stan jako zupełną/ dobrą kontrolę choroby, w okresie obserwacji 12 tygodni [62],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie czasu trwania remisji choroby w okresie obserwacji 24 tygodni [62].

Analiza wykazała również porównywalną skuteczność infliksymabu i etanerceptu we względnej redukcji oceny dokonanej przez pacjentów za pomocą kwestionariusza Skindex-17.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, **podanie w grupie badanej infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej etanerceptu wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu: łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim, w okresie obserwacji 24 tygodni [62].

#### *Inflixymab vs etanercept – porównanie pośrednie*

Pomimo zidentyfikowania jednego randomizowanego badania klinicznego [62], w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną infliksymabu z etanerceptem, zdecydowano o uzupełnieniu wyników porównania między infliksymabem i etanerceptem w analizowanym wskazaniu o wyniki pochodzące z porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, jakim było placebo. Decyzja o przeprowadzeniu porównania pośredniego wynikała z faktu, że wyniki badania [62] opublikowano jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, których wartość dowodowa jest z definicji niższa niż danych uzyskanych z publikacji pełnotekstowych. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, opisanych w referencjach: [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18], które porównywały infliksymab względem placebo oraz 4 wiarygodne randomizowane badania kliniczne, opisane w referencjach: [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71], które porównywały etanercept względem placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych dla danych z tych publikacji możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. Przedstawione w analizie dane dotyczące skuteczności klinicznej odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 10–14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu oraz 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem etanerceptu. Zastosowana we wszystkich badaniach dawka infliksymabu 5mg/kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230] i to dla tej dawki przedstawiono wyniki. W przypadku etanerceptu we wszystkich badaniach zastosowano dawkę 50 mg, przy czym w badaniu [63]–[66] dodatkowo podawano etanercept w dawce 25 mg i 100 mg, a w badaniu [67]–[68] w dawce 100 mg. Dawka 50 mg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (etanercept) [625] i dla niej przedstawiono wyniki.

Podczas analizy profilu bezpieczeństwa nie wzięto pod uwagę wyników uzyskanych w badaniach [5]–[7], [8]–[13] dotyczących zastosowania infliksymabu, ponieważ okres obserwacji w tych badaniach był dłuższy i wynosił odpowiednio 30 i 24 tygodnie oraz wyników uzyskanych w badaniach [69], [70]–[71], dotyczących stosowania etanerceptu, ponieważ okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania etanerceptu wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17] vs [67], [69], [70],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], vs [67], [69], [70],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [1], [5], [8], [14], [17] vs [63], [67], [70],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [1], [5], [8], [14], [17] vs [63], [67], [69], [70],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [5], [8], [14], [17] vs [63], [67], [69], [70],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [5], [8], [17] vs [63], [67], [69], [70],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [5], [8], [14], [17] vs [63], [67], [69], [70],
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większą** procentową poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [8], [17] vs [63],



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- **istotnie statystycznie ( $0,001 < p < 0,01$ ) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10–12 tygodni [6] vs [63], [70].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, **podanie infliksymabu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg w porównaniu do zastosowania etanerceptu wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $0,01 < p < 0,05$ ) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17] vs [67], [69], [70],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1], [14], [17] vs [63], [67].

#### ***Badania o niższej wiarygodności:***

**Wyniki i wnioski** z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badania o niższej wiarygodności** [82]–[153], potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu, stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej [82], [84], [86], [90], [93], [94], [96], [97], [98], [99], [100], [102], [103], [106], [110], [111], [112], [113], [114], [101], [115], [118], [119], [120], [121], [122], [124]–[140]. Badania te wskazują także na wyższą skuteczność infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu [92] oraz etanerceptu bądź adalimumabu w pierwszych tygodniach leczenia [85], [89], [90], [94], a także na dobre efekty terapii infliksymabem u pacjentów, którzy wykazywali niewrażliwość na leczenie z wykorzystaniem konwencjonalnych metod terapii bądź przy użyciu innych leków biologicznych [93], [94], [100], [106], [111], [112], [121], [147]. Infliksymab jako jedyny z analizowanych leków biologicznych charakteryzował się porównywalną skutecznością z konwencjonalną metodą PUVA, podczas gdy pozostałe leki z tej grupy wykazywały niższą skuteczność niż ta tradycyjna metoda leczenia łuszczycy [92]. Dodatkowo uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej badania o niższej wiarygodności potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej [82], [84], [86], [91], [93]–[94], [96], [98], [99], [100], [102], [103], [104], [110], [111], [112], [113], [114], [101], [115], [119], [120], [121], [122]. Najczęściej wymienianymi zdarzeniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu podania [84], [93]–[94], [97], [99], [102], [119], [120], [121], [122], [109] zakażenia [91], [93]–[94], [97], [102], [110], [111], [112], [115], [116], [120], [121], [122], [143], [144], wystąpienie reakcji autoimmunologicznej [94], [102], [103], [117].

#### ***Opracowania (badania) wtórne:***

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [167]–[229], które dotyczyły zastosowania infliksymabu w porównaniu do placebo oraz adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu, w porównaniu do placebo w terapii pacjentów z łuszczycą plackowatą o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wnioski Autorów opracowań (badania) wtórnych potwierdzają wnioski uzyskane w niniejszej analizie, że infliksymab jest skuteczny w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wyniki opracowań wtórnych wskazują także na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów oraz na jego wyższą skuteczność w porównaniu do innych leków biologicznych.

#### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:***

**Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa** [230]–[543] potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie, że terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ . Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały: reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje

hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. Jednak większość Autorów badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazywało, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko. Zwracali oni także uwagę na trudności w określeniu czy dane zdarzenie niepożądane rzeczywiście występowało na skutek terapii infliksymabem, ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków.

***Wnioski z analizy klinicznej:***

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy, porównującej zastosowanie terapii infliksymabem z podaniem placebo, w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, stwierdzono że: istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy odsetek pacjentów rezygnował z leczenia i udziału w badaniu (ogółem lub z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 10–14 tygodni), istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów odpowiadał na leczenie (ogólna ocena lekarza —PGA wynosiła 0–1 lub 0–2), wykazując  $\geq 75\%$ ,  $\geq 50\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI oraz istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawę jakości życia, ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI oraz kwestionariusza SF-36 w okresie obserwacji 10 tygodni. Także przeprowadzone porównania pośrednie infliksymabu względem wybranych komparatorów (adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu) wskazują na większą skuteczność kliniczną infliksymabu, który okazał się istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od analizowanych trzech komparatorów w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI). Przeprowadzona analiza oceny profilu bezpieczeństwa wykazała, że oprócz istotnie statystycznie wyższego ryzyka rezygnacji pacjentów z leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych podczas terapii infliksymabem w porównaniu do komparatorów, jest on jest równie dobrze tolerowany co adalimumab, etanercept i ustekinumab. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność infliksymabu niż komparatorów wydaje się, że korzyści wynikające z jego stosowania przewyższają ewentualne zdarzenia niepożądane, które mogą pojawić się podczas stosowania tego leku.

**Podsumowując**, infliksymab cechuje duża skuteczność w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, a także okazał się on istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejszy od adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w zakresie pojedynczych punktów końcowych w analizowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## **1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w porównaniu do placebo oraz adalimumabu, ustekinumabu lub etanerceptu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

## **2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

### **2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)**

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [597], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [598] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [599].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## **2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [597] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., M.G.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 12.09.-15.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2014). Dodatkowo w dniu 15.11.2014 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania opracowań wtórnych w bazach *PubMed*, *Cochrane Library* oraz *Embase*. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieuwjęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., M.G.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 12.09.-15.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2014). Dodatkowo w dniu 15.11.2014 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania opracowań wtórnych w bazach *PubMed*, *Cochrane Library* oraz *Embase*. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji),
- komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparisons*): placebo (choć nie jest to prawidłowy komparator odpowiadający realnej praktyce klinicznej) oraz adalimumab, ustekinumab, etanercept,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA) - wartość wskaźnika 0-1 lub 0-2, pacjenci z  $\geq 75\%$ ,  $\geq 50\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, pacjenci ze wskaźnikiem PASI=0, procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI, procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPSII, całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci, procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI, jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI, ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0, poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 5$  lub  $\geq 10$  punktów, poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 5$  punktów i/lub wskaźnik DLQI=0, pogorszenie lub brak poprawy oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI, jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe, procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poszczególne składowe, produktywność oceniana w skali VAS, rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu, rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: rezygnacji z leczenia/ udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych, działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, niepożądanych reakcji polekowych (ogółem, ciężkich, szczególnych), ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, szczególnych działań niepożądanych, zgonu),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.



Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu względem wybranych komparatorów – placebo w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) infliksymabu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie infliksymabu oraz wybranych komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby,
- przed wszystkim randomizowane badania kliniczne, których wyniki uzupełniono o wyniki badań nierandomizowanych i badań o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad* (badania ocenione na mniej niż 2 punkty w skali *Jadad* uwzględniono w rozdziale badań o niższej wiarygodności),
- przede wszystkim badania opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów, ponieważ wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa (często zawierają wstępne wyniki) i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; w ramach analizy klinicznej oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych, a jedynie w przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniano dane z doniesień konferencyjnych,
- badania dotyczące profilu farmakokinetycznego bądź farmakodynamiki infliksymabu oraz komparatorów nie były włączane do przeglądu.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja

badania przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., M.G.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stożek zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH**

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [597].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [612] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* [612] przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* [612] umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) [616], rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* [598] oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [597]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych i obserwacyjnych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości [616].

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE [613]-[615] (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## 2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., M.G.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy ( $n$ ) oraz całkowitą liczebność grupy ( $N$ ) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia ( $SD$ ) lub błędu standardowego ( $SE$ ) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [611].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Ze względu na fakt, że w analizie ekonomicznej przedstawiono wszystkie parametry RB/RR, OR (ang. *Odds Ratio*), Peto OR i RD (ang. *Risk Difference*) oraz ponieważ część opracowań (badań) wtórnych przedstawiała wyniki dotyczące parametru RD, również w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki za pomocą parametrów RB, Peto OR, OR i RD w odniesieniu do istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (poprawa o 75%, 50% lub 90% oceniana za pomocą wskaźnika PASI). Postępowanie takie miało na celu wyeliminowanie błędu systematycznego wynikającego wyłącznie z wybranej metody oceny różnicy w skuteczności. Takie same wnioski wynikające z obliczeń z zastosowaniem parametrów RD i OR i podobne wnioski z zastosowaniem parametru Peto OR sugerują, że te metody lepiej odzwierciedlają dostępne dane z badań klinicznych niż te wynikające z obliczeń z zastosowaniem parametru RB. Należy mieć również na uwadze istotną dysproporcję liczby pacjentów

w grupach leczonych z zastosowaniem leków i placebo oraz niską liczbę zdarzeń w grupach placebo, co istotnie ogranicza wiarygodność metody Peto OR.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanych technologii opcjonalnych, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

### 2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [617]-[623].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [619] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [620]-[623].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub metaanalizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.



W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$\text{var}(E_{A/C}) = \text{var}(E_{A/B}) + \text{var}(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarymiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

#### 2.9.4. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – infliksymabu – z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) – adalimumabem, ustekinumabem, etanerceptem, w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [599]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej [601]-[610].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA)), pod



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [600].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji).

**(C) Komparatory (ang. *comparisons*) – technologie opcjonalne** stanowi podanie: placebo oraz adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej. Placebo nie jest odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu nie odpowiada bowiem praktyce klinicznej w przypadku leczenia pacjentów umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w warunkach polskich; jednocześnie nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiły by porównanie infliksymabu do aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych z łuszczycą w Polsce; z tego powodu ograniczono się do przedstawienia badań klinicznych dotyczących porównania infliksymabu z placebo.

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA) - wartość wskaźnika 0-1,
  - pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA) - wartość wskaźnika 0-2,
  - pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI,
  - pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI,
  - pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI,
  - pacjenci ze wskaźnikiem PASI=0,
  - procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI,
  - procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPSI,
  - całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci,

- procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI,
- jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI,
- ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0,
- poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 5$  lub  $\geq 10$  punktów,
- poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 5$  punktów i/lub wskaźnik DLQI=0,
- pogorszenie lub brak poprawy oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI,
- jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe,
- procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe,
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36,
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poszczególne składowe,
- produktywność oceniana w skali VAS,
- rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu,
- rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko:
  - rezygnacji z leczenia/ udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
  - wystąpienia działań niepożądanych (ogółem, prawdopodobnie związanych z leczeniem, ciężkich, poszczególnych),
  - niepożądanych reakcji polekowych (ogółem, ciężkich, poszczególnych),
  - zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

---



## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., M.G.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

### **4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>					
Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego		Infliksymab vs placebo	Bezpośrednie	-	[1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18]
		Infliksymab vs adalimumab	Bezpośrednie	-	-
			Pośrednie	Placebo	[1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [27]-[33], [39]-[45]
		Infliksymab vs ustekinumab	Bezpośrednie	-	-
			Pośrednie	Placebo	[1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61]
		Infliksymab vs etanercept	Bezpośrednie	-	[62]
Pośrednie	Placebo		[1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]		
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie		Referencja	
<b>Badania o niższej wiarygodności</b>					
Chorzy z łuszczycą plackowatą	Z grupą kontrolną – prospektywne	Infliksymab		[82]-[87]	
	Z grupą kontrolną – retrospektywne			[88]-[92]	
	Bez grupy kontrolnej – prospektywne			[93]-[114]	
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne			[115]-[123]	
	Opis przypadku/ opisy przypadków			[124]-[153]	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyicy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)</b>			
Chorzy z łuszczycą plackowatą	www.clinicaltrials.gov	Infliksymab	[154]-[166]
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Chorzy z łuszczycą plackowatą	Przeglądy systematyczne	Infliksymab	[167]-[200]
	Przeglądy systematyczne z metaanalizą		[201]-[222]
	Raporty HTA		[223]-[229]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Chorzy z łuszczycą plackowatą	EMA (ChPL, EPAR)	Infliksymab	[230]-[231]
	Raporty FDA		[232]-[248]
	Raporty <i>Health Canada</i>		[249]-[252]
	Raporty <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[253]-[258]
	Raporty <i>Uppsala Monitoring Centre</i>		[259]-[261]
	Inne dowody naukowe (badania pierwotne, opracowania wtórne)		[262]-[543]
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>URPL</i>	-	Brak

**5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU (PRODUKT LECZNICZY REMSIMA<sup>®</sup>, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW, KTÓRZY PRZESTALI REAGOWAĆ NA LECZENIE, MAJĄ PRZECIWWSKAZANIA LUB NIE TOLERUJĄ INNYCH SCHEMATÓW LECZENIA OGÓLNEGO, W TYM LECZENIA CYKLOSPORYNĄ, METOTREKSATEM, RETINOIDAMI LUB PSORALENAMI I NAŚWIETLENIAMI PROMIENIAMI UVA (PUVA)**

**5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano wiarygodne randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej. Z powyższych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne dotyczące leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 badań, w których porównywano infliksymab z placebo [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18]. Ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych, możliwe było przeprowadzenia metaanalizy wyników z 5 badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18]. Wyniki z badania [16] przedstawiono oddzielnie ze względu na różnice dotyczące uwzględnienia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz braku dokładnych danych na temat nasilenia choroby (podano jedynie kryterium włączenia pacjentów wskaźnik PASI  $\geq 12$ ) (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania bezpośredniego infliksymabu z placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.**

Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo					
	[1]-[4]	[5]-[7]	[8]-[13]	[14]-[15]	[17]-[18]	[16]
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	+	+	+	+	+	-
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-2	+	+	-	-	-	-
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	+	+	+	+	+	+
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	-	+	-
Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	+	+	-
Pacjenci ze wskaźnikiem PASI=0	-	-	+	-	-	-
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	-	-	+	-	-	-
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPSI	-	-	+	-	-	+
Całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci	-	-	+	-	-	-
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	-	+	-	-	-	-
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	-	+	+	+	+	+
Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0	-	+	+	+	-	+
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o $\geq 5$ lub $\geq 10$ punktów	-	+	+	-	-	+
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o $\geq 5$ punktów i/lub wskaźnik DLQI=0	-	-	+	-	-	-
Pogorszenie lub brak poprawy oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI	-	+	-	-	-	-
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe	-	-	+	-	-	-
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe	-	+	-	-	-	-
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	-	-	+	+	-	-
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poszczególne składowe	-	-	-	+	-	-
Produktywność oceniana w skali VAS	-	-	+	-	-	-
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	+	+	+	+	+	+



Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo					
	[1]-[4]	[5]-[7]	[8]-[13]	[14]-[15]	[17]-[18]	[16]
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	+	+	-	+	-	+
<b>Profil bezpieczeństwa</b>						
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	+	+	+	+	+	+
Działania niepożądane	-	+	+	+	+	+
Działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	-	-	-	-	+	-
Niepożądana reakcja polekowa (ogółem, ciężka, poszczególne)	-	-	-	-	-	+
Ciężkie działania niepożądane	+	+	+	+	+	+
Ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	-	+	-	-	-	-
Poszczególne działania niepożądane	+	+	+	+	+	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Randomizowane badanie kliniczne [1]-[4], dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 4 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=33). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 10 tygodni dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo. Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wyniosły odpowiednio: 5 mg/kg i 10 mg/kg. Dawka infliksymabu wynosząca 5 mg/kg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230] i dla tej dawki przedstawiono wyniki.

Randomizowane badanie kliniczne [5]-[7], dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 3 referencjach pierwotnych (2 publikacje pełnotekstowe [5], [6], 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych [7] – protokół badania). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=249). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=248). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 30 tygodni dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo (wyniki podano również dla okresu wynoszącego 10 tygodni). Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wyniosły odpowiednio: 3 mg/kg i 5 mg/kg. Dawka infliksymabu wynosząca 5 mg/kg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230] i dla tej dawki przedstawiono wyniki.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Randomizowane badanie kliniczne [8]-[13], dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 6 referencjach pierwotnych (5 publikacji pełnotekstowych [8]-[12], 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych [13] – protokół badania). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=378). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=374). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 24 tygodnie dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo (wyniki podano również dla okresu wynoszącego 10 tygodni). Zastosowana w badaniu dawka infliksymabu wyniosła 5 mg/kg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230].

Randomizowane badanie kliniczne [14]-[15], dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=627). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (brak definicji, N=626). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 14 tygodni dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo (wyniki podano również dla okresu wynoszącego 10 tygodni). Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wyniosły odpowiednio: 3 mg/kg i 5 mg/kg. Dawka infliksymabu wynosząca 5 mg/kg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230] i dla tej dawki przedstawiono wyniki.

Randomizowane badanie kliniczne [17]-[18], dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (1 publikacja pełnotekstowa [17], 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych [18]). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=129). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 10 tygodni dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka infliksymabu wyniosła 5 mg/kg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230].

Randomizowane badanie kliniczne [16], dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 1 publikacji pełnotekstowej [16]. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=129), a wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (N=129). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 14 tygodni dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka infliksymabu wyniosła 5 mg/kg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230].

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań.

#### **5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]**

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (metaanaliza) i [16] w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni. Dodatkowo, w badaniach [5]-[7] i [8]-[13] uwzględniono również dane z okresu obserwacji wynoszącego 24 i 30 tygodni.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	[1]	10	1/11 (9,1*)	1/11 (9,1*)	1,00 [0,11; 8,91]	>0,05	-
	[14]	14	17/314 (5,4*)	24/208 (11,5*)	0,47 [0,26; 0,84]	<0,05	17 [9; 73]
	[17]	10	1/84 (1,2)	1/45 (2,2)	0,54 [0,06; 5,08]	>0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,30; df=2; p=0,86)				0,49 [0,28; 0,86]	0,01	20 [11; 77]
	[5]	30	18/99 (18,2*)	37/51 (72,5*)	0,25 [0,16; 0,39]	<0,05	2 [2; 3]
	[8]	24	32/301 (10,6*)	9/77 (11,7*)	0,91 [0,47; 1,82]	>0,05	-
	[16]	10	3/35 (8,6)	4/19 (21,1)	0,41 [0,11; 1,50]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p=0,01) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych (p=0,86). Parametr NNT wyniósł 20, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że 1 chory spośród 20 nie zrezygnuje z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 10-14 tygodni.

Ponadto, analiza wyników pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10 i 24 tygodni w badaniach [8]-[13] i [16]. Natomiast, w badaniu [5]-[7] **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 30 tygodni. Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że 1 chory spośród 2 nie zrezygnuje z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	[1]	10	0/11 (0*)	1/11 (9,1*)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
	[14]	14	0/314 (0*)	10/208 (4,8*)	Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,05	21 [12; 39]
	Metaanaliza (Cochran Q=0,07; df=1; p=0,79)				Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,0001	20 [12; 36]
	[5]	30	5/99 (5,1*)	26/51 (51,0*)	RR=0,10 [0,04; 0,23]	<0,05	3 [2; 4]
	[16]	10	2/35 (5,7*)	0/19 (0*)	Peto OR=4,82 [0,26; 90,24]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,79$ ). Parametr NNT wyniósł 20, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że 1 chory spośród 20 nie zrezygnuje z leczenia z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji wynoszącym 10-14 tygodni.

Ponadto, analiza wyników pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 10 w badaniu [16] oraz z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu [5]-[7]. Parametr NNT wyniósł 3, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że 1 chory spośród 3 nie zrezygnuje z leczenia z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	[1]	10	9/11 (82)	1/11 (9*)	9,00 [2,04; 51,07]	<0,05*	2 [2; 4]
	[5]	10	89/99 (89,9)	5/51 (9,8)	9,17 [4,27; 21,15]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
	[8]	10	242/292 (83)	3/77 (4)	21,27 [7,64; 62,20]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
	[14]	10	239*/314 (76,0)	2*/208 (1,0)	79,16 [22,11; 288,55]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
	[17]	10	74/84 (88,1)	3/45 (6,7)	13,21 [4,92; 38,51]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=9,27; df=4; p=0,05)</b>					17,45 [7,74; 39,31]	<0,0001*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1, w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p=0,05$ ). Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 2 wystąpi odpowiedź na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 10 tygodni.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-2	[1]	10	9/11 (82)	2/11 (18)	4,50 [1,56; 16,26]	0,0089^ <0,05*	2 [2; 5]
	[5]	10	97/99 (98,0)	23/51 (45,1)	2,17 [1,67; 3,04]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,20; df=1; p=0,27)</b>					2,32 [1,72; 3,12]	<0,0001*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-2, w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,27$ ). Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 2 wystąpi odpowiedź na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 10 tygodni.

W badaniu [5]-[7] w 26. tygodniu terapii część pacjentów, u których PGA wyniosła  $\geq 3$ , otrzymała dodatkową infuzję. Po upływie 4 tygodni u 64% chorych z grupy badanej leczonej infliksymabem i u 18% chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo stwierdzono poprawę (PGA  $< 3$ ) [5].

W badaniu [16] istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z ogólną ocenianą lekarza (PGA) wynoszącą 0-1 punktu lub 1-2 punktu w grupie badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, stwierdzono już w okresie od 6. do 14. tygodnia terapii ( $p \leq 0,004$  i  $p < 0,001$ ). Ponadto, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych infliksymabem z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI stwierdzono w 10. tygodniu ( $p < 0,001$ ) i w 14. tygodniu ( $p = 0,011$ ) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [16].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
<b>Pacjenci z <math>\geq 75\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	[1]	10	9/11 (82)	2/11 (18)	RB=4,50 [1,56; 16,26] Peto OR=11,36 [2,22; 58,14] OR=20,25 [1,73; 293,48] RD=0,64 [0,22; 0,86]	<b>0,0089<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 5]
	[5]	10	87/99 (87,9)	3/51 (5,9)	RB=14,94 [5,50; 43,58] Peto OR=29,78 [14,98; 59,21] OR=116,0 [28,94; 631,88] RD=0,82 [0,70; 0,89]	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 2]
	[8]	10	242/301 (80)	2/77 (3)	RB=30,95 [8,94; 112,52] Peto OR=29,70 [17,61; 50,08] OR=153,81 [38,56; 1309,29] RD=0,78 [0,70; 0,83]	<b>&lt;0,0001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 2]
	[14]	10	237*/314 (75,5)	4*/208 (1,9)	RB=39,25 [15,56; 100,78]	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>	2 [2; 2]



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
					Peto OR=19,18 [13,50; 27,25] OR=156,97 [56,61; 593,86] RD=0,74 [0,68; 0,78]	<0,05*	
	[17]	10	68/84 (81,0)	1/45 (2,2)	RB=36,43 [6,98; 206,20] Peto OR=23,11 [11,21; 47,62] OR=187,00 [26,31; 7656,04] RD=0,79 [0,67; 0,86]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=9,12; df=4; p=0,06)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,19; df=4; p=0,53)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=3,21; df=4; p=0,52)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=3,78; df=4; p=0,44)</b>				RB=19,22 [8,11; 45,52] Peto OR=22,65 [17,67; 29,05] OR=134,91 [71,26; 255,61] RD=0,76 [0,73; 0,79]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]
	[16]	10	24/35 (68,6)	0/19 (0)	RB=27,22 [4,04; infinity] Peto OR=15,27 [5,01; 46,49] OR=83,09 [7,86; infinity] RD=0,69 [0,49; 0,82]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p = 0,06$ ) przy obliczeniach parametru RB, heterogenności danych nie stwierdzono przy obliczeniach pozostałych parametrów (Peto OR,  $p = 0,53$ ; OR,  $p = 0,52$ ; RD,  $p = 0,44$ ). Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 2 wystąpi  $\geq 75\%$  poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji wynoszącym 10 tygodni.

Ponadto, analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem tka pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni w badaniu [16].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	[5]	10	96/99 (97,0)	11/51 (21,6)	RB=4,50 [2,80; 7,77] Peto OR=38,97 [18,51; 82,05] OR=116,36 [28,35; 640,97] RD=0,75 [0,62; 0,85]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
	[8]	10	274/301 (91)	6/77 (8)	RB=11,68 [5,69; 25,16] Peto OR=75,40 [42,62; 133,39] OR=120,09 [45,64; 360,15] RD=0,83 [0,75; 0,89]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
	[17]	10	79/84 (94,0)	6/45 (13,3)	RB=7,05 [3,58; 15,06] Peto OR=35,29 [16,49; 75,51] OR=102,70 [26,10; 437,62] RD=0,81 [0,67; 0,89]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
	Metaanaliza RB (Cochran Q=4,70; df=2; p=0,095) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,20; df=2; p=0,20) Metaanaliza OR (Cochran Q=0,04; df=2; p=0,98) Metaanaliza RD (Cochran Q=1,34; df=2; p=0,51)					RB=6,84 [3,77; 12,41] Peto OR=51,62 [34,38; 76,18] OR=114,57 [59,94; 218,99] RD=0,81 [0,75; 0,86]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p = 0,095$ ) przy obliczeniach parametru RB, heterogenności danych nie stwierdzono przy obliczeniach pozostałych parametrów (Peto OR,  $p = 0,20$ ; OR,  $p = 0,98$ ; RD,  $p = 0,51$ ). Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 2 wystąpi  $\geq 50\%$  poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji wynoszącym 10 tygodni.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą	[5]	10	57/99 (57,6)	1/51 (2,0)	RB=29,36 [5,54; 166,80]	<0,001 <sup>^</sup>	2 [2; 3]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
oceniają za pomocą wskaźnika PASI					Peto OR=10,27 [5,15; 20,51] OR=67,86 [10,48; 2779,71] RD=0,56 [0,44; 0,65]	<0,05*	
	[8]	10	172/301 (57)	1/77 (1)	RB=44,00 [8,15; 249,89] Peto OR=9,43 [5,71; 15,58] OR=101,33 [17,02; 4077,34] RD=0,56 [0,49; 0,62]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]
	[14]	10	142*/314 (45,2)	1*/208 (0,5)	RB=94,06 [16,87; 533,98] Peto OR=9,44 [6,38; 13,98] OR=170,90 [29,32; 6828,87] RD=0,45 [0,39; 0,50]	<0,001^ <0,05*	3 [2; 3]
	[17]	10	48/84 (57,1)	0/45 (0)	RB=52,49 [7,25; infinity] Peto OR=11,32 [5,37; 23,88] OR=120,92 [14,05; infinity] RD=0,57 [0,46; 0,67]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=0,72; df=3; p=0,87)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,22; df=3; p=0,97)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=0,44; df=3; p=0,93)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=9,38; df=3; p=0,02)</b>					RB=53,74 [19,07; 151,44] Peto OR=9,78 [7,51; 12,73] OR=116,26 [39,94; 339,27] RD=0,53 [0,46; 0,60]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,0001) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych przy obliczeniach parametrów RB (p=0,87), Peto OR (p=0,97) i OR (p=0,93), natomiast analiza wykazała heterogenność danych (p=0,02) przy obliczeniach parametru RD. Parametr NNT wyniósł 2, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 2 wystąpi  $\geq 90\%$  poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji wynoszącym 10 tygodni.

W badaniu [5]-[7] 40% chorych z grupy badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do 4% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej placebo, uzyskało  $\geq 50\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 2. tygodniu terapii (p<0,001), a w 4. tygodniu terapii 47% chorych z grupy badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do 0% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej placebo, uzyskało  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [5].

W badaniu [8]-[13] istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większy odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w grupie badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, stwierdzono już w 2. tygodniu terapii. Natomiast, w 6. tygodniu terapii istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większy odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI stwierdzono w grupie badanej leczonej infliksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [8].

W badaniu [14]-[15] istotnie statystycznie ( $p \leq 0,001$ ) większy odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w grupie badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, stwierdzono już w 2. tygodniu terapii. Podobnie, 35,4% chorych z grupy badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do 2,9% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej placebo, uzyskało  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 2. tygodniu terapii [14].

W badaniu [16] istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) większy odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  lub  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w grupie badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, stwierdzono w okresie od 6. do 14. tygodnia terapii. Ponadto, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI stwierdzono w 10. tygodniu ( $p < 0,001$ ) i w 14. tygodniu ( $p = 0,011$ ) [16].

W badaniu [17]-[18] istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) większy odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  lub  $\geq 75\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w grupie badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, stwierdzono w okresie od 6. do 10. tygodnia terapii [17].

**Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.**

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
<b>Pacjenci ze wskaźnikiem PASI=0</b>	[8]	10	77/301 (26)	0/77 (0)	4,82 [2,59; 8,97]	<b>&lt;0,05</b>	4 [4; 5]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów ze wskaźnikiem PASI równym 0** w okresie obserwacji 10 tygodni. Parametr NNT wyniósł 4, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 4 wystąpi poprawa i ocena wykonana za pomocą wskaźnika PASI wyniesie 0, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia $\pm$ SD	Grupa kontrolna - placebo Średnia $\pm$ SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	[8]	10	85,5 $\pm$ 21,4 [N=301]	6,1 $\pm$ 29,9 [N=77]	79,4 [73,55; 85,25]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą procentową poprawą stanu skóry ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w okresie obserwacji 10 tygodni.**

W badaniu [1]-[4] stwierdzono redukcję w średniej wartości wskaźnika PASI z 22,1 do 3,8 w grupie badanej leczonej infliksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo – redukcja z 20,3 do 17,5 – w 10. tygodniu terapii. Istotnie statystycznie większą ( $p < 0,0003$ ) średnią procentową poprawę wskaźnika PASI w grupie badanej leczonej infliksymabem odnotowano już w 2. tygodniu terapii. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 4 tygodnie [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia $\pm$ SD	Grupa kontrolna - placebo Średnia $\pm$ SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPS	[8]	10	26,0 $\pm$ 42,3 [N=235]	-5,9 $\pm$ 54,3 [N=65]	31,9 [19,50; 44,30]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia ± SD	Grupa kontrolna - placebo Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p
	[16]	10	1,4 ± 2,2 [N=28]	-0,3 ± 1,0 [N=12]	1,7 [0,39; 3,01]	<0,05*
		14	1,6 ± 2,0 [N=28]	-0,6 ± 0,8 [N=12]	2,2 [1,02; 3,38]	<0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** procentową poprawą stanu paznokci ocenianą za pomocą wskaźnika NAPSI w okresie obserwacji 10-14 tygodni.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci	[11]	10	17*/240 (6,9)	1*/65 (1,7)	4,60 [0,82; 27,03]	>0,05^ >0,05*	-
		24	63*/240 (26,2)	3*/65 (5,1)	5,69 [2,02; 16,88]	<0,001^ <0,05*	5 [4; 9]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci, w okresie obserwacji 10 tygodni. Jednak, po upływie 24 tygodni **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci. Parametr NNT wyniósł 5, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 5 wystąpi poprawa stanu paznokci oceniana za pomocą wskaźnika NAPSI w okresie obserwacji 24 tygodni.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa kontrolna – placebo Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	Wartość p
<b>Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	[6]	10	-79,4 ± 30,9 [N=99] (-91,0; -100,0 - -75,0)	-15,9 ± 40,1 [N=51] (0,0; -38,0 - 0,0)	-63,5 [-75,08; -51,92]	<0,001 ^ <0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia zmiana ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa kontrolna – placebo Średnia zmiana ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
<b>Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	[6]	10	-10,3 ± 7,3 [N=99] (-10,0; -15,0 - -5,0)	-2,6 ± 5,7 [N=51] (0,0; -5,0 - 0,0)	-7,7 [-10,0; -5,40]	<0,001 ^ <0,05*	
	[9]	10	-10,3 ± 7,1 [N=301]	-0,4 ± 5,7 [N=77]	-9,9 [-11,61; -8,19]	<0,001 ^ <0,05*	
	[15]	10	-10,5 ± 7,1 [N=314]	-0,6 ± 5,4 [N=208]	-9,9 [-11,03; -8,77]	<0,001 ^ <0,05*	
	[17]	10	-8,0 ± 7,1 [N=82]	-1,5 ± 5,1 [N=44]	-6,5 [-8,87; -4,13]	<0,001 ^ <0,05*	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=10,42; df=3; p=0,02)</b>					WMD=-8,71 [-10,24; -7,18]	<0,0001*
	[9]	24	-10,0 ± 7,3 [N=301]	-0,2 ± 6,1 [N=77]	-9,8 [-11,57; -8,03]	<0,001 ^ <0,05*	
	[16]	10	-9,9 ± 7,1 [N=34]	-0,4 ± 6,2 [N=16]	-9,5 [-13,56; -5,44]	<0,001 ^ <0,05*	



5.1. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia zmiana ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa kontrolna – placebo Średnia zmiana ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
		14	-9,9 ± 7,4 [N=34]	-0,4 ± 7,8 [N=16]	-9,5 [-13,97; -5,03]	<0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,0001$ ) większą** poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p = 0,02$ ).

Ponadto, analiza wyników pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) potwierdziła, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** poprawą jakości życia mierzoną za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10-24 tygodni.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa kontrolna – placebo Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	Wartość p*
<b>Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	[6]	10	2,8 ± 5,0 [N=99] (1,0; 0,0 – 3,0)	11,2 ± 7,4 [N=51] (10,0; 6,0 – 16,0)	-8,4 [-10,40; -6,40]	<0,05

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p < 0,05$ ) istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** poprawą jakości życia mierzoną za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



W badaniu [5]-[7] redukcja (mediana) wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych wyniosła 10 i była się istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) większa w grupie badanej leczonej infliksymabem, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w której nie stwierdzono zmian, w 10. tygodniu terapii. Mediana wskaźnika DLQI w 10. tygodniu terapii wyniosła 1 w grupie badanej leczonej infliksymabem i 10 w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [5].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0	[6]	10	40*/99 (40)	1*/51 (2)	20,61 [3,86; 117,65]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	3 [3; 4]
	[9]	10	142*/301 (47,1)	1*/77 (1,3)	36,33 [6,72; 205,99]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	3 [2; 3]
		24	138*/301 (46,0)	1*/77 (1,3)	35,30 [6,53; 200,21]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	3 [2; 3]
	[14]	10	122*/314 (39,0)	2*/208 (1,0)	40,41 [11,23; 147,96]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	3 [3; 4]
	[16]	10	8/33 (24,2)	1/16 (6,3)	3,88 [0,74; 23,22]	>0,05*	-
		14	7/33 (21,2)	1/16 (6,2)	3,39 [0,64; 20,55]	>0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0, w okresie obserwacji 10 i 24 tygodni w badaniach [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15] oraz z **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0, w okresie obserwacji 10-14 tygodni w badaniu [16].

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o $\geq 10$ punktów	[6]	10	50*/99 (50)	8*/51 (16)	3,22 [1,74; 6,34]	<0,05*	NNT=3 [3; 6]
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o $\geq 5$ punktów	[9]	10	234*/301 (77,9)	11*/77 (14,7)	5,44 [3,25; 9,55]	<0,001 ^ <0,05*	NNT=2 [2; 2]
	[16]	10	25/30 (83,3)	4/13 (30,8)	2,71 [1,39; 6,65]	<0,05*	NNT=2 [2; 5]
		14	23/30 (76,7)	6/13 (46,2)	1,66 [1,00; 3,38]	<0,05*	NNT=4 [2; 312]
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o $\geq 5$ punktów i/lub wskaźnik DLQI=0	[9]	10	257*/301 (85,5)	12*/77 (16,0)	5,48 [3,37; 9,35]	<0,001 ^ <0,05*	NNT=2 [2; 2]
Pogorszenie lub brak poprawy oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI	[6]	10	7*/99 (7)	26*/51 (51)	RR=0,14 [0,07; 0,29]	<0,05*	NNH=3 [2; 4]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów, u których nastąpiła poprawa jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Obliczenia parametru NNT wykazały, że zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród:

- 3 wystąpi poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 10$  punktów w okresie obserwacji 10 tygodni,
- 2 wystąpi poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 5$  punktów w okresie obserwacji 10 tygodni,
- 4 wystąpi poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 5$  punktów w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 2 wystąpi poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI o  $\geq 5$  punktów i/lub wskaźnik DLQI wyniesie 0 w okresie obserwacji 10 tygodni.

Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których doszło do pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni. Parametr NNH

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



wyniósł 3, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 3 nie dojdzie do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy		Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia zmiana ± SD	Grupa kontrolna – placebo Średnia zmiana ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Objawy/ odczucia	[9]	10	-2,9 ± 1,8 [N=301]	-0,1 ± 1,6 [N=77]	-2,8 [-3,24; -2,36]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Codzienna aktywność	[9]	10	-2,1 ± 1,9 [N=301]	-0,2 ± 1,5 [N=77]	-1,9 [-2,36; -1,44]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Odpoczynek	[9]	10	-2,0 ± 2,0 [N=301]	-0,1 ± 1,6 [N=77]	-1,9 [-2,38; -1,42]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Praca/ szkoła	[9]	10	-0,8 ± 1,1 [N=301]	0,0 ± 0,9 [N=77]	-0,8 [-1,07; -0,53]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Związki/ relacje	[9]	10	-1,4 ± 1,7 [N=301]	0,1 ± 1,5 [N=77]	-1,5 [-1,92; -1,08]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Leczenie	[9]	10	-1,1 ± 1,1 [N=301]	-0,1 ± 1,1 [N=77]	-1,0 [-1,28; -0,72]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych. \*\* Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą** oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/ szkoła, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy		Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa kontrolna – placebo Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	Wartość p
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI w zależności osiągniętej od poprawy we wskaźniku PASI	≤50% poprawa	[6]	10	-13,3 ± 34,9 [N=3] (0,0; 52,9 – 13,0)	9,5 ± 40,8 [N=40] (0,0; 0,0 – 29,8)	-22,8 [-70,35; 24,75]	0,363 <sup>^</sup> >0,05*
	50-75% poprawa	[6]	10	81,1 ± 25,1 [N=9] (88,2; 78,6 – 100,0)	31,5 ± 21,9 [N=8] (26,0; 15,3 – 44,2)	49,6 [27,07; 72,13]	<b>0,001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>
	≥75% poprawa	[6]	10	82,4 ± 26,3 [N=87] (92,9; 76,9 – 100,0)	60,0 ± 36,2 [N=3] (69,6; 20,0 – 90,5)	22,4 [-8,18; 52,98]	0,133 <sup>^</sup> >0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w grupie chorych, u których stwierdzono 50-75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni. Ponadto, analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do procentowej poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika DLQI w grupach chorych, u których stwierdzono ≤50% lub ≥75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy		Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa kontrolna – placebo Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Objawy/ odczucia	[6]	10	-74,0 ± 37,0 [N=99] (-83,0; -100,0 – -67,0)	-15,0 ± 35,7 [N=51] (0,0; -40,0 – 0,0)	-59,0 [-71,35; -46,65]	<b>&lt;0,05</b>
	Codzienna aktywność	[6]	10	-75,2 ± 38,5 [N=99] (-100,0; -100,0 – -50,0)	-21,6 ± 44,1 [N=51] (0,0; -50,0 – 0,0)	-53,6 [-67,27; -39,93]	<b>&lt;0,05</b>
	Odpoczynek	[6]	10	-81,1 ± 38,8 [N=99] (-100,0; -100,0 – -80,0)	-17,9 ± 64,1 [N=51] (0,0; -75,0 – 0,0)	-63,2 [-79,70; -46,70]	<b>&lt;0,05</b>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa kontrolna – placebo Średnia ± SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	Wartość p*
Praca/ szkoła	[6]	10	-81,5 ± 48,9 [N=99] (-100,0; -100,0 – -100,0)	-19,8 ± 68,7 [N=51] (0,0; -100,0 – 0,0)	-61,7 [-80,74; -42,66]	<0,05
	[6]	10	-88,0 ± 28,1 [N=99] (-100,0; -100,0 – -100,0)	-23,4 ± 61,6 [N=51] (0,0; -83,5 – 0,0)	-64,6 [-78,95; -50,25]	<0,05
	[6]	10	-86,8 ± 33,7 [N=99] (-100,0; -100,0 – -100,0)	-17,6 ± 60,3 [N=51] (0,0; -50,0 – 0,0)	-69,2 [-84,23; -54,17]	<0,05

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/ szkoła, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa kontrolna – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	[9]	10	5,0 ± 8,3 [N=301]	-0,4 ± 7,7 [N=77]	5,4 [3,35; 7,45]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	[15]	10	3,8 ± 8,9 [N=314]	-0,1 ± 7,7 [N=208]	3,9 [2,42; 5,38]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Metaanaliza (Cochran Q=1,46; df=1; p=0,23)				WMD=4,42 [3,27; 5,58]	<0,0001*
	[9]	24	4,9 ± 9,5 [N=301]	-1,4 ± 9,2 [N=77]	6,3 [3,94; 8,66]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Ocena stanu psychicznego (MCS)	[9]	10	6,3 ± 11,0 [N=301]	-0,8 ± 9,7 [N=77]	7,1 [4,41; 9,79]

Punkt końcowy		Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa kontrolna – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
		[15]	10	5,3 ± 10,9 [N=314]	-0,2 ± 9,8 [N=208]	5,5 [3,66; 7,34]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,04; df=1; p=0,31)</b>					WMD=6,05 [4,59; 7,50]	<0,0001*
		[9]	24	5,3 ± 10,3 [N=301]	-0,5 ± 10,1 [N=77]	5,8 [3,23; 8,37]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>	[15]	10	3,0 ± 9,2 [N=314]	-0,8 ± 8,7 [N=208]	3,8 [2,22; 5,38]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego</b>	[15]	10	5,1 ± 11,6 [N=314]	0,8 ± 10,7 [N=208]	4,3 [2,33; 6,27]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Dolegliwości bólowe</b>	[15]	10	7,7 ± 12,0 [N=314]	0,2 ± 9,2 [N=208]	7,5 [5,58; 9,42]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Ogólne poczucie zdrowia</b>	[15]	10	1,2 ± 7,2 [N=314]	-0,8 ± 6,7 [N=208]	2,0 [0,77; 3,23]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Witalność</b>	[15]	10	4,2 ± 9,6 [N=314]	-0,4 ± 8,1 [N=208]	4,6 [3,02; 6,18]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Funkcjonowanie społeczne</b>	[15]	10	7,0 ± 11,5 [N=314]	0,2 ± 10,9 [N=208]	6,8 [4,83; 8,77]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych</b>	[15]	10	4,4 ± 12,3 [N=314]	0,9 ± 12,2 [N=208]	3,5 [1,35; 5,65]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
<b>Poczucie zdrowia psychicznego</b>	[15]	10	5,3 ± 10,1 [N=314]	-1,2 ± 8,7 [N=208]	6,5 [4,82; 8,18]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,0001) większą** poprawą oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: subskala oceniająca stan fizyczny (PCS) i subskala oceniająca stan psychiczny (MCS), w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do składowych: PCS (p=0,23), MCS (p=0,31). Ponadto, analiza wyników badania [8]-[13] z okresu obserwacji 24 tygodni potwierdziła, że



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą** oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do subskali oceniającej stan fizyczny (PCS) i subskali oceniającej stan psychiczny (MCS) pacjentów.

Przeprowadzona analiza wykazała również, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą** oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do jego poszczególnych składowych, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy		Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab Średnia $\pm$ SD N=301	Grupa kontrolna – placebo Średnia $\pm$ SD N=77	MD [95% CI]*	Wartość p
Produktywność oceniana w skali VAS		[10]	10	2,7 $\pm$ 3,5	-0,1 $\pm$ 2,9	2,8 [1,95; 3,65]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			24	2,5 $\pm$ 3,5	-0,2 $\pm$ 3,2	2,7 [1,84; 3,56]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
Poprawa jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	Funkcjonowanie fizyczne	[10]	10	20,6 $\pm$ 37,8	-5,2 $\pm$ 35,0	25,8 [16,48; 35,12]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			24	18,5 $\pm$ 39,8	-2,6 $\pm$ 35,5	21,1 [11,35; 30,85]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	Funkcjonowanie emocjonalne	[10]	10	18,2 $\pm$ 39,2	-2,2 $\pm$ 28,3	20,4 [11,08; 29,72]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			24	16,5 $\pm$ 38,0	-1,7 $\pm$ 33,3	18,2 [8,91; 27,49]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą produktywnością** ocenianą w skali VAS oraz poprawą jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego w okresie obserwacji 10 i 24 tygodni.

5.1. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo

Ponadto, w badaniu [8]-[13] odnotowano procentowy wzrost (mediana) w skali VAS o 22,5% w 10. tygodniu i o 23,6% w 24. tygodniu w grupie badanej leczonej infliksymabem w porównaniu do procentowego spadku (mediana) w skali VAS o 1,1% w 10. tygodniu i braku zmian w 24. tygodniu w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [10].

**5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO PLACEBO [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]**

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [14]-[15], [17]-[18] (metaanaliza) i [16] w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni. W badaniu [5]-[7] okres obserwacji wyniósł 30 tygodni, a w badaniu [8]-[13] okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	[1]	10	1/11 (9,1*)	0/11 (0*)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	[14]	14	16*/314 (5,1)	5*/208 (2,4)	2,12 [0,82; 5,51]	>0,05	-
	[17]	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR=4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,54; df=2; p=0,77)				Peto OR=2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-
	[5]	30	3/99 (3,0*)	1/51 (2,0*)	1,55 [0,23; 10,69]	>0,05	-
	[8]	24	27/298 (9)	5/76 (7)	1,38 [0,58; 3,40]	>0,05	-
	[16]	10	1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,77$ ).

Ponadto, analiza pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) potwierdziła, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji 10 tygodni w badaniu [16], 24 tygodni w badaniu [8]-[13] i 30 tygodni w badaniu [5]-[7].

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Działania niepożądane	[14]	14	216/314 (68,8)	116/207 (56,0)	1,23 [1,07; 1,42]	<0,05	8 [5; 24]
	[17]	10	36/84 (42,9)	17/45 (37,8)	1,13 [0,74; 1,81]	>0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,11; df=1; p=0,74)				1,21 [1,06; 1,39]	0,005	10 [6; 37]
	[5]	30	78/99 (78,8)	32/51 (62,7)	1,26 [1,01; 1,46]	<0,05	7 [4; 99]
	[8]	24	244*/298 (82)	54*/76 (71)	1,15 [1,01; 1,37]	<0,05	10 [5; 162]
	[16]	14	34/35 (97,1)	11/19 (57,9)	1,68 [1,25; 2,68]	<0,05	3 [2; 6]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p = 0,005$ ) większym** ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,74$ ). Parametr NNH wyniósł 10, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 10 wystąpią działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni.

Ponadto, analiza pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) potwierdziła, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 14 tygodni w

5.1. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo

badaniu [16], 24 tygodni w badaniu [8]-[13] i 30 tygodni w badaniu [5]-[7]. Parametr NNH wyniósł 3, 10 i 7, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 3 lub 10 lub 7 wystąpią działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni lub 24 tygodnie lub 30 tygodni.

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR [95% CI] *	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
<b>Działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem</b>	[17]	10	28/84 (33,3)	8/45 (17,8)	1,88 [0,97; 3,80]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNH [95% CI] *
<b>Niepożądana reakcja polekowa</b>	[16]	14	30/35 (85,7)	7/19 (36,8)	2,33 [1,41; 4,53]	<b>&lt;0,05</b>	3 [2; 5]
<b>Ciężka niepożądana reakcja polekowa</b>	[16]	14	1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	>0,05	-
<b>Niepożądana reakcja polekowa prowadząca do przerwania leczenia</b>	[16]	14	1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	>0,05	-
<b>Niepożądana reakcja polekowa - zakażenia</b>	[16]	14	14/35 (40,0)	4/19 (21,1)	1,90 [0,80; 5,04]	>0,05	-
<b>Ciężka niepożądana reakcja polekowa - zakażenia</b>	[16]	14	0/35 (0)	1/19 (5,3)	Peto OR=0,06 [0,001; 3,53]	>0,05	-
<b>Niepożądana reakcja polekowa</b>	[16]	14	3/35 (8,6)	1/19 (5,3)	1,63 [0,25; 11,08]	>0,05	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNH [95% CI] *
– reakcje w miejscu infuzji							
<b>Ciężka niepożądana reakcja polekowa – reakcje w miejscu infuzji</b>	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem wystąpienia polekowych działań niepożądanych w okresie obserwacji 14 tygodni**. Parametr NNH wyniósł 3, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 3 wystąpią działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni.

Ponadto, analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej, niepożądanego reakcji polekowej prowadzącej do przerwania leczenia, niepożądanego reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, w okresie obserwacji 14 tygodni**.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNH [95% CI] *
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	[1]	10	0/11 (0)**	0/11 (0)**	-	-	-
	[14]	14	9/314 (2,9)	5/207 (2,4)	1,19 [0,42; 3,34]	>0,05	-
	[17]	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR=4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,42; df=2; p=0,81)</b>				Peto OR=1,26 [0,47; 3,36]	>0,05	-
	[5]	30	8/99 (8,1)	0/51 (0)	Peto OR=4,90	<0,05	13 [7; 120]

5.1. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNH [95% CI] *
					[1,10; 21,94]		
	[8]	24	17/298 (6)	2/76 (3)	2,17 [0,58; 8,37]	>0,05	-
	[16]	14	1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* Przy obliczeniach zastosowano metodę korekty pól zerowych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,81$ ).

Ponadto, analiza pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) potwierdziła, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16]. Parametr NNH wyniósł 13, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 13 wystąpią ciężkie działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni. Natomiast, w badaniach [5]-[7] i [8]-[13] **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 24 tygodni i 30 tygodni.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
<b>Ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem</b>	[5]	30	2/99 (2,0)	0/51 (0)	4,60 [0,24; 86,57]	>0,05	-
<b>Ciężkie zakażenia</b>	[5]	30	1/99 (1,0)	0/51 (0)	4,55 [0,07; 285,04]	>0,05	-
	[8]	24	3/298 (*)	0/76 (0*)	3,53 [0,21; 59,24]	>0,05	-
	[16]	14	0/35 (0)	1/19 (5,3)	0,06 [0,001; 3,53]	>0,05	-
<b>Ciężkie reakcje w miejscu</b>	[5]	30	0/99 (0)	0/51 (0)	-	-	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
infuzji	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem w okresie obserwacji 30 tygodni,
- ciężkich zakażeń w okresie obserwacji 14-30 tygodni,
- ciężkich reakcji w miejscu infuzji obserwacji 14-30 tygodni.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI] *	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI] *	
Poszczególne działania niepożądane	Reakcje w miejscu infuzji	[1]	10	0/11 (0)**	0/11 (0)**	-	-	-
		[14]	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	>0,05	-
		[17]	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR=4,76 [0,43; 52,10]	>0,05	-
		Metaanaliza (Cochran Q=0,85; df=2; p=0,65)				Peto OR=1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
		[5]	30	22/99 (22,2)	1/51 (2,0)	11,33 [2,08; 65,62]	<0,05	NNH=5 [4; 10]
		[8]	24	38/298 (3)	7/76 (2)	1,38 [0,67; 2,97]	>0,05	-
	[16]	14	3/35 (8,6)	1/19 (5,3)	1,63 [0,25; 11,08]	>0,05	-	
	Reakcje w miejscu infuzji prowadzące do przerwania terapii	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-
	Zakażenia	[8]	24	125/298 (42)	30/76 (40)	1,06 [0,80; 1,47]	>0,05	-



Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
	[14]	14	97/314 (30,9)	62/207 (30,0)	1,03 [0,79; 1,35]	>0,05	-
	[16]	14	22/35 (62,9)	4/19 (21,1)	2,99 [1,36; 7,60]	<0,05	NNH=3 [2; 8]
<b>Zakażenia wymagające leczenia</b>	[8]	24	44/298 (15)	11/76 (15)	1,02 [0,57; 1,89]	>0,05	-
<b>Zakażenia prowadzące do przerwania terapii</b>	[16]	14	0/35 (0)	1/19 (5,3)	Peto OR=0,06 [0,001; 3,53]	>0,05	-
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	[14]	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62; 1,48]	>0,05	-
	[17]	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR=4,94 [0,89; 27,41]	>0,05	-
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=3,28; df=1; p=0,07)</b>				Peto OR=1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-
	[8]	24	46/298 (15)	12/76 (16)	0,98 [0,56; 1,76]	>0,05	-
<b>Ból głowy</b>	[8]	24	43/298 (14)	9/76 (12)	1,22 [0,64; 2,39]	>0,05	-
	[14]	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	<0,05	NNH=15 [9; 56]
	[16]	14	1/35 (2,9)	2/19 (10,5)	0,27 [0,04; 1,98]	>0,05	-
<b>Kaszel</b>	[14]	14	6/314 (1,9)	3/207 (1,4)	1,32 [0,37; 4,78]	>0,05	-
<b>Nudności</b>	[14]	14	12/314 (3,8)	8/207 (3,9)	0,99 [0,42; 2,32]	>0,05	-
<b>Świąd</b>	[8]	24	22/298 (7)	5/76 (7)	1,12 [0,46; 2,81]	>0,05	-
	[14]	14	9/314 (2,9)	9/207 (4,3)	0,66 [0,27; 1,59]	>0,05	-
<b>Łuszczycza</b>	[14]	14	5/314 (1,6)	10/207 (4,8)	0,33 [0,12; 0,91]	<0,05	NNT=31 [14; 327]
	[8]	24	9/298 (3)	10/76 (13)	0,23 [0,10; 0,54]	<0,05	NNT=10 [6; 27]
<b>Zapalenie gardła</b>	[14]	14	16/314 (5,1)	7/207 (3,4)	1,51 [0,65; 3,52]	>0,05	-
	[8]	24	17/298 (6)	6/76 (8)	0,72 [0,31; 1,74]	>0,05	-
	[16]	14	1/35 (2,9)	2/19 (10,5)	0,27 [0,04; 1,98]	>0,05	-
<b>Nieżyt nosa</b>	[14]	14	9/314 (2,9)	1/207 (0,5)	5,93 [0,99; 36,12]	>0,05	-
	[8]	24	18/298 (6)	1/76 (1)	4,59 [0,81; 26,91]	>0,05	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Zapalenie zatok	[14]	14	20/314 (6,4)	3/207 (1,4)	4,39 [1,42; 13,77]	<0,05	NNH=21 [12; 64]
	[8]	24	4/298 (1)	4/76 (5)	0,26 [0,07; 0,92]	<0,05	NNT=26 [9; 468]
Oslabienie	[17]	10	6/84 (7,1)	2/45 (4,4)	1,61 [0,39; 6,82]	>0,05	-
Zmęczenie	[8]	24	25/298 (8)	3/76 (4)	2,13 [0,72; 6,54]	>0,05	-
Ból stawów	[8]	24	21/298 (7)	3/76 (4)	1,79 [0,60; 5,55]	>0,05	-
Ból	[14]	14	14/314 (4,5)	9/207 (4,3)	1,03 [0,46; 2,28]	>0,05	-
	[8]	24	17/298 (6)	4/76 (5)	1,08 [0,40; 3,03]	>0,05	-
Nowotwory	[8]	24	3/298 (1)	0/76 (0)	Peto OR=3,53 [0,21; 59,24]	>0,05	-
Nadciśnienie tętnicze	[14]	14	7/314 (2,2)	8/207 (3,9)	0,58 [0,22; 1,51]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	[16]	14	10/35 (28,6)	1/19 (5,3)	5,43 [1,05; 32,05]	<0,05	NNH=5 [3; 132]
Ból pleców	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-
Grzybica stóp	[16]	14	2/35 (5,7)	0/19 (0)	Peto OR=4,82 [0,26; 90,24]	>0,05	-
Pokrzywka	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-
Próchnica zębów	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-
Niedoczulica	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-
Cukrzyca	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-
Zapalenie żołądka i jelit	[16]	14	2/35 (5,7)	0/19 (0)	Peto OR=4,82 [0,26; 90,24]	>0,05	-
Podwyższony poziom ALT i AST	[8]	24	26/298 (9)	0/76 (0)	Peto OR=3,84 [1,43; 10,32]	<0,05	NNH=12 [9; 27]
Zaburzenia	[16]	14	4/35 (11,4)	2/19 (10,5)	1,09 [0,26; 4,84]	>0,05	-

5.1. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
<b>czynności wątroby</b>							
<b>Podwyższony poziom ALT</b>	[16]	14	2/35 (5,7)	0/19 (0)	Peto OR=4,82 [0,26; 90,24]	>0,05	-
<b>Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej</b>	[8]	24	10/298 (3)	4/76 (5)	0,64 [0,22; 1,89]	>0,05	-
<b>Podwyższony poziom gamma-GTP</b>	[16]	14	2/35 (5,7)	0/19 (0)	Peto OR=4,82 [0,26; 90,24]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* Przy obliczeniach zastosowano metodę korekty pól zerowych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu infuzji (analiza nie wykazała heterogenności danych,  $p = 0,65$ ) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (analiza wykazała heterogenność danych,  $p = 0,07$ ) w okresie obserwacji 10-14 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wystąpienia łuszczycy w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [14] i 24 tygodni w badaniu [8] oraz zapalenia zatok w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu [8],
- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji prowadzące do przerwania terapii, zakażenia, zakażenia wymagającego leczenia, zakażenia wymagającego przerwania terapii, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszlu, nudności, świąd, zapalenie gardła, nieżyt nosa, osłabienie, zmęczenie, ból stawów, ból, nowotwory, nadciśnienie tętnicze, ból płaców, grzybica stóp, pokrzywka, próchnica zębów, niedoczulica, cukrzyca, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom ALT, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, podwyższony poziom gamma-GTP, w okresie obserwacji 14-30 tygodni w [5], [8], [14], [16],

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** wystąpienia reakcji w miejscu infuzji w okresie obserwacji 30 tygodni [5], zakażenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16], bólu głowy w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [14], zapalenia zatok w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [14], zapalenia nosogardzieli w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16], podwyższonego poziomu ALT i AST w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu [8].

Obliczenia parametru NNT wykazały, że zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na:

- 31 pacjentów nie dojdzie do wystąpienia łuszczycy w okresie obserwacji 14 lub 24 tygodni,
- 26 pacjentów nie dojdzie do wystąpienia zapalenia zatok w okresie obserwacji 24 tygodni.

Natomiast, obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na:

- 5 pacjentów dojdzie do wystąpienia reakcji w miejscu infuzji w okresie obserwacji 30 tygodni,
- 3 pacjentów dojdzie do wystąpienia zakażenia w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 15 pacjentów dojdzie do wystąpienia bólu głowy w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 21 pacjentów dojdzie do wystąpienia zapalenia zatok w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 5 pacjentów dojdzie do wystąpienia zapalenia nosogardzieli w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 12 pacjentów dojdzie do wystąpienia podwyższonego poziomu ALT i AST w okresie obserwacji 24 tygodni.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Obecność przeciwciał przeciwdających	[1]	10	2/11 (18,2*)	0/11 (0*)	Peto OR=8,17 [0,48; 139,81]	>0,05	-
	[5]	30	20/80 (25,0)	1/44 (2,3)	RR=11,00 [2,03; 63,76]	<0,05	5 [3; 10]

Punkt końcowy	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana - infliksymab n/N (%)	Grupa kontrolna - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	[16]	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR=4,68 [0,08; 283,46]	>0,05	-
<b>Obecność przeciwciał przeciw dwuniciowemu dsDNA (ang. <i>double stranded</i>)</b>	[1]	10	2/11 (18,2*)	0/11 (0*)	Peto OR=8,17 [0,48; 139,81]	>0,05	-
	[5]	30	4/94 (4,3)	1/48 (2,1)	RR=2,04 [0,32; 13,45]	>0,05	-
	[8]	24	2/298 (0,7*)	0/76 (0*)	Peto OR=3,52 [0,11; 110,75]	>0,05	-
	[16]	14	24/35 (68,6)	0/19 (0)	Peto OR=15,27 [5,01; 46,49]	<0,05	2 [2; 3]
<b>Obecność przeciwciał przeciw infliksymabowi</b>	[5]	30	17/87 (19,5)	Nie oszacowano	-	-	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** ryzykiem identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu [5]-[7] oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu [16]. Obliczenia wykazały, że stosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 5 pojawią się przeciwciała przeciwjądrowe w okresie obserwacji 30 tygodni oraz u 1 chorego na 2 pojawią się przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 14 tygodni.

Ponadto, analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 10-14 tygodni oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 10-30 tygodni.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## **5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU, USTEKINUMABU, ETANERCEPTU**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu. Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie infliksymabu względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Po przeszukaniu medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badania kliniczne pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego infliksymabu z adalimumabem, ustekinumabem lub etanerceptem stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej. Z powyższych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne dotyczące leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

### **5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu.

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie infliksymabu względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania, w których porównywano infliksymab z placebo (7 badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [19]-[20]) lub metotreksatem (1 badanie [21]-[22]) oraz adalimumab z placebo (6 badań [23]-[26], [27]-[32], [34]-[35], [37], [38], [39]-[45]) lub metotreksatem (1 badanie [39]-[45]), zatem rozważanym komparatorem wspólnym było placebo

lub metotreksat w analizowanym wskazaniu. Ze względu na różnice w dawkowaniu metotreksatu w badaniach [21]-[22] (infliksymab vs metotreksat) i [39]-[45] (adalimumab vs metotreksat), niemożliwe było wybranie go na komparator pośredni. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego okazało możliwe w przypadku badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [27]-[32], [39]-[45] (adalimumab vs placebo), ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

**Tabela 32. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego infliksymabu z adalimumabem poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.**

Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo					Adalimumab vs placebo	
	[1]-[4]	[5]-[7]	[8]-[13]	[14]-[15]	[17]-[18]	[27]-[32]	[39]-[45]
<b>Skuteczność kliniczna</b>							
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	+	+	+	+	+	+	+
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	+	+	+	+	+	+	+
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	-	+	-	+
Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	+	+	+	+
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	-	+	+	+	+	+	+
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe	-	-	+	-	-	+	+
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	-	-	+	+	-	+	-
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poszczególne składowe	-	-	-	+	-	+	-
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	+	-	-	+	+	+	+
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	+	-	-	+	-	+	+
<b>Profil bezpieczeństwa</b>							
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	+	-	-	+	+	+	+
Działania niepożądane	-	-	-	+	+	+	+



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo					Adalimumab vs placebo	
	[1]-[4]	[5]-[7]	[8]-[13]	[14]-[15]	[17]-[18]	[27]-[32]	[39]-[45]
Ciężkie działania niepożądane	+	-	-	+	+	+	+
Poszczególne działania niepożądane	+	-	-	+	+	+	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Randomizowane badanie kliniczne [26]-[33], dotyczące oceny efektywności klinicznej adalimumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (7 publikacji pełnotekstowych [26]-[32], 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych [33] – protokół badania). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania w tygodniu 0 (N=1 212). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=1 212). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 16 tygodni dla porównania efektywności klinicznej adalimumabu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka adalimumabu wyniosła 40 mg co 2. dzień i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira® (adalimumab) [624].

Randomizowane badanie kliniczne [39]-[45], dotyczące oceny efektywności klinicznej adalimumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 7 referencjach pierwotnych (5 publikacji pełnotekstowych [39]-[42], [45], 2 dniesienia konferencyjne [43]-[44]). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=271). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (N=270). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 16 tygodni dla porównania efektywności klinicznej adalimumabu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka adalimumabu wyniosła 40 mg co 2. dzień i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira® (adalimumab) [624].

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań.

---

#### **5.2.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE POŚREDNIE]**

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [27]-[32], [39]-[45] (adalimumab vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 12-16 tygodni w badaniach z zastosowaniem adalimumabu.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 33. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	Infliksymab vs placebo	[1]	10	1/11 (9,1*)	1/11 (9,1*)	1,00 [0,11; 8,91]	>0,05	-	
		[14]	14	17/314 (5,4*)	24/208 (11,5*)	0,47 [0,26; 0,84]	<0,05	17 [9; 73]	
		[17]	10	1/84 (1,2)	1/45 (2,2)	0,54 [0,06; 5,08]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,30; df=2; p=0,86)</b>						0,49 [0,28; 0,86]	<b>0,01</b>	20 [11; 77]
	Adalimumab vs placebo	[27]	16	31/814 (3,8)	43/398 (10,8)	0,35 [0,23; 0,55]	<0,05	15 [10; 26]	
		[39]	16	4/108 (3,7)	5/53 (9,4)	0,39 [0,12; 1,31]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,02; df=1; p=0,88)</b>						0,36 [0,23; 0,54]	<b>&lt;0,0001</b>	15 [10; 26]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,37 [0,68; 2,78]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,38$ ).

Tabela 34. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0*)	1/11 (9,1*)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-	
		[14]	14	0/314 (0*)	10/208 (4,8*)	Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,05	21 [12; 39]	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,07; df=1; p=0,79)</b>						Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<b>&lt;0,0001</b>	20 [12; 36]
	Adalimumab vs placebo	[27]	16	2/814 (0,2*)	17/398 (4,3*)	RR=0,06 [0,01; 0,22]	<0,05	25 [16; 43]	

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
		[39]	16	0/108 (0*)	4/53 (7,5*)	Peto OR=0,05 [0,01; 0,37]	<0,05	14 [6; 34]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,17; df=1; p=0,68)</b>					Peto OR=0,07 [0,03; 0,16]	<0,0001	23 [15; 36]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=1,21 [0,27; 5,41]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,80$ ).

Tabela 35. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
<b>Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1</b>	Infliksymab vs placebo	[1]	10	9/11 (82)	1/11 (9*)	9,00 [2,04; 51,07]	<0,05*	2 [2; 4]
		[5]	10	89/99 (89,9)	5/51 (9,8)	9,17 [4,27; 21,15]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[8]	10	242/292 (83)	3/77 (4)	21,27 [7,64; 62,20]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[14]	10	239*/314 (76,0)	2*/208 (1,0)	79,16 [22,11; 288,55]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[17]	10	74/84 (88,1)	3/45 (6,7)	13,21 [4,92; 38,51]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=9,27; df=4; p=0,05)</b>					17,45 [7,74; 39,31]	<0,0001*	2 [2; 2]
	Adalimumab vs placebo	[27]	12	488*/814 (60)	16*/398 (4)	14,91 [9,29; 24,16]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
		[39]	12	72*/108 (66,7)	5*/53 (9,4)	7,07 [3,25; 16,42]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=2,32; df=1; p=0,13)</b>					13,05 [8,57; 19,87]	<0,0001*	2 [2; 2]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					1,27 [0,66; 2,46]	>0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych (p=0,47).

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
<b>Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Infliksymab vs placebo	[1]	10	9/11 (82)	2/11 (18)	RB=4,50 [1,56; 16,26] Peto OR=11,36 [2,22; 58,14] OR=20,25 [1,73; 293,48] RD=0,64 [0,22; 0,86]	0,0089 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 5]
		[5]	10	87/99 (87,9)	3/51 (5,9)	RB=14,94 [5,50; 43,58] Peto OR=29,78 [14,98; 59,21] OR=116,0 [28,94; 631,88] RD=0,82 [0,70; 0,89]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
		[8]	10	242/301 (80)	2/77 (3)	RB=30,95 [8,94; 112,52] Peto OR=29,70 [17,61; 50,08] OR=153,81 [38,56; 1309,29] RD=0,78 [0,70; 0,83]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
		[14]	10	237*/314 (75,5)	4*/208 (1,9)	RB=39,25 [15,56; 100,78] Peto OR=19,18 [13,50; 27,25] OR=156,97 [56,61; 593,86] RD=0,74 [0,68; 0,78]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
Adalimumab vs placebo		[17]	10	68/84 (81,0)	1/45 (2,2)	RB=36,43 [6,98; 206,20] Peto OR=23,11 [11,21; 47,62] OR=187,00 [26,31; 7656,04] RD=0,79 [0,67; 0,86]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=9,12; df=4; p=0,06)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,19; df=4; p=0,53)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=3,21; df=4; p=0,52)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=3,78; df=4; p=0,44)</b>					RB=19,22 [8,11; 45,52] Peto OR=22,65 [17,67; 29,05] OR=134,91 [71,26; 255,61] RD=0,76 [0,73; 0,79]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]	
		[27]	12	554*/814 (68)	20*/398 (5)	RB=13,54 [8,89; 20,82] Peto OR=12,51 [9,84; 15,90] OR=40,27 [24,91; 68,08] RD=0,63 [0,59; 0,67]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]	
		[39]	12	85*/108 (78,9)	8*/53 (15,1)	RB=5,21 [2,88; 10,09] Peto OR=13,34 [6,87; 25,91] OR=20,79 [8,08; 57,07] RD=0,64 [0,49; 0,74]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 3]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=6,11; df=1; p=0,01)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,03; df=4; p=0,86)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=1,71; df=4; p=0,19)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=0,01; df=4; p=0,93)</b>					RB=8,66 [3,33; 22,56] Peto OR=12,60 [10,06; 15,79] OR=36,17 [23,84; 54,90] RD=0,63 [0,59; 0,67]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						RB=2,22 [0,64; 7,62] Peto OR=1,80 [1,28; 2,51]  OR=3,85 [1,59; 9,30]  RD=13,5 [8,5; 18,4] <sup>^^</sup>	>0,05* <b>0,0001&lt;p</b> <b>&lt;0,001*</b> <b>0,001&lt;p</b> <b>&lt;0,01*</b> <b>&lt;0,05*</b>	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych. <sup>^^</sup> Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametr RB. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p=0,05$ ).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza wykazała również, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczono parametry Peto OR, OR i RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR ( $p = 0,0006$ ) i OR ( $p = 0,0028$ ).

Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	Infliksymab vs placebo	[5]	10	96/99 (97,0)	11/51 (21,6)	RB=4,50 [2,80; 7,77] Peto OR=38,97 [18,51; 82,05] OR=116,36 [28,35; 640,97] RD=0,75 [0,62; 0,85]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
		[8]	10	274/301 (91)	6/77 (8)	RB=11,68 [5,69; 25,16] Peto OR=75,40 [42,62; 133,39] OR=120,09 [45,64; 360,15] RD=0,83 [0,75; 0,89]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
		[17]	10	79/84 (94,0)	6/45 (13,3)	RB=7,05 [3,58; 15,06] Peto OR=35,29 [16,49; 75,51] OR=102,70 [26,10; 437,62] RD=0,81 [0,67; 0,89]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
	Metaanaliza RB (Cochran Q=4,70; df=2; p=0,095) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,20; df=2; p=0,20) Metaanaliza OR (Cochran Q=0,04; df=2; p=0,98) Metaanaliza RD (Cochran Q=1,34; df=2; p=0,51)						RB=6,84 [3,77; 12,41] Peto OR=51,62 [34,38; 76,18] OR=114,57 [59,94; 218,99] RD=0,81 [0,75; 0,86]	$<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$	2 [2; 2]
	Adalimumab vs placebo	[39]	12	98*/108 (90,7)	14*/53 (26,4)	RB=3,44 [2,28; 5,54] Peto OR=20,48 [10,05; 41,74] OR=27,30 [10,35; 74,01] RD=0,64 [0,50; 0,76]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						RB=1,98 [0,96; 4,06] Peto OR=2,52 [1,12; 5,68]  OR=4,19 [1,39; 12,61]  RD=16,8 [2,8; 30,9]^{\wedge}	$>0,05^*$ $0,01 < p < 0,05^*$ $0,01 < p < 0,05^*$ $<0,05^*$	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.  $\wedge$  Wartości podane w publikacjach referencyjnych.  $\wedge\wedge$  Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametr RB. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p=0,04$ ).

Przeprowadzona analiza wykazała również, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametry Peto OR, OR i RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR ( $p=0,0256$ ) i OR ( $p=0,0109$ ).

Tabela 38. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
<b>Pacjenci z <math>\geq 90\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Infliksymab vs placebo	[5]	10	57/99 (57,6)	1/51 (2,0)	RB=29,36 [5,54; 166,80] Peto OR=10,27 [5,15; 20,51] OR=67,86 [10,48; 2779,71] RD=0,56 [0,44; 0,65]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]
		[8]	10	172/301 (57)	1/77 (1)	RB=44,00 [8,15; 249,89] Peto OR=9,43 [5,71; 15,58] OR=101,33 [17,02; 4077,34] RD=0,56 [0,49; 0,62]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]
		[14]	10	142*/314 (45,2)	1*/208 (0,5)	RB=94,06 [16,87; 533,98] Peto OR=9,44 [6,38; 13,98] OR=170,90 [29,32; 6828,87] RD=0,45 [0,39; 0,50]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	3 [2; 3]
		[17]	10	48/84 (57,1)	0/45 (0)	RB=52,49 [7,25; infinity] Peto OR=11,32 [5,37; 23,88] OR=120,92 [14,05; infinity] RD=0,57 [0,46; 0,67]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=0,72; df=3; p=0,87)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,22; df=3; p=0,97)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=0,44; df=3; p=0,93)</b>						RB=53,74 [19,07; 151,44] Peto OR=9,78 [7,51; 12,73] OR=116,26 [39,94; 339,27]	$<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
	<b>Metaanaliza RD (Cochran Q=9,38; df=3; p=0,02)</b>					RD=0,53 [0,46; 0,60]	<b>&lt;0,0001*</b>	
	Adalimumab vs placebo	[27]	12	301*/814 (37)	8*/398 (2)	RB=18,40 [9,39; 36,38] Peto OR=6,29 [4,78; 8,28] OR=28,60 [14,07; 67,57] RD=0,35 [0,31; 0,39]	<b>&lt;0,001^ &lt;0,05*</b>	3 [3; 4]
		[39]	12	52*/108 (48,1)	4*/53 (7,5)	RB=6,38 [2,63; 16,47] Peto OR=5,92 [2,98; 11,78] OR=11,38 [3,73; 45,82] RD=0,41 [0,27; 0,52]	<b>&lt;0,001^ &lt;0,05*</b>	3 [2; 4]
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=3,23; df=1; p=0,07) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,03; df=1; p=0,87) Metaanaliza OR (Cochran Q=2,01; df=1; p=0,16) Metaanaliza RD (Cochran Q=0,81; df=1; p=0,37)</b>					RB=11,41 [3,96; 32,94] Peto OR=6,24 [4,83; 8,06] OR=23,59 [12,99; 42,82] RD=0,36 [0,32; 0,39]	<b>&lt;0,0001* &lt;0,0001* &lt;0,0001* &lt;0,0001*</b>	3 [3; 4]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					RB=4,35 [1,00; 18,90] Peto OR=1,57 [1,09; 2,26] OR=5,46 [1,37; 21,79] RD=17,2 [9,6; 24,8]^ ^	<b>0,01 &lt; p &lt;0,05* 0,01 &lt; p &lt;0,05* 0,01 &lt; p &lt;0,05* &lt;0,05*</b>	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) **większym odsetkiem pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI**, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczono parametry RB, Peto OR, OR, RB. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów RB ( $p=0,0495$ ), Peto OR ( $p=0,02$ ), OR ( $p=0,0163$ ).

Tabela 39. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana $\pm$ SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana $\pm$ SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
---------------	------------	------------	-----------------------------	--	---	------------------	-----------

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
<b>Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	Infliksymab vs placebo	[6]	10	-10,3 ± 7,3 [N=99]	-2,6 ± 5,7 [N=51]	-7,7 [-10,0; -5,40]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[9]	10	-10,3 ± 7,1 [N=301]	-0,4 ± 5,7 [N=77]	-9,9 [-11,61; -8,19]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[15]	10	-10,5 ± 7,1 [N=314]	-0,6 ± 5,4 [N=208]	-9,9 [-11,03; -8,77]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[17]	10	-8,0 ± 7,1 [N=82]	-1,5 ± 5,1 [N=44]	-6,5 [-8,87; -4,13]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=10,42; df=3; p=0,02)</b>						WMD=-8,71 [-10,24; -7,18]	<0,0001*
	Adalimumab vs placebo	[28]	16	-8,4 (-8,8; -7,9)/ SD=6,5** [N=808]	-1,9 (-6,7; -5,9)/ SD=4,1** [N=397]	-6,5 [-7,20; -5,80]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[40]	16	-9,1 (-10,4; -7,8)/ SD=6,7** [N=103]	-3,4 (-5,2; -1,6)/ SD=6,7** [N=53]	-5,7 [-7,92; -3,48]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,46; df=1; p=0,50)</b>						WMD=-6,45 [-7,03; -5,86]	<0,0001*
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-2,30 [-16,95; 12,35]	>0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych. \*\* Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,76$ ).

Tabela 40. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
---------------	------------	------------	-----------------------------	--	---	------------------	-----------

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p		
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Objawy/ odczucia	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-2,9 ± 1,8 [N=301]	-0,1 ± 1,6 [N=77]	-2,8 [-3,24; -2,36]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	-2,7 (-2,8; -2,5)/ SD=2,2** [N=808]	-0,7 (-0,9; -0,5)/ SD=2,0** [N=397]	-2,0 [-2,26; -1,74]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
			[40]	16	-2,6 (-3,0; -2,3)/ SD=1,8** [N=103]	-0,9 (-1,4; -0,5)/ SD=1,7** [N=53]	-1,7 [-2,29; -1,11]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=13,36; df=2; p=0,001)</b>						WMD=-2,18 [-2,77; -1,59]	<0,0001*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-0,98 [-6,99; 5,04]	>0,05*
	Codzienna aktywność	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-2,1 ± 1,9 [N=301]	-0,2 ± 1,5 [N=77]	-1,9 [-2,36; -1,44]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	-1,9 (-2,0; -1,7)/ SD=2,2** [N=808]	-0,4 (-0,6; -0,2)/ SD=2,0** [N=397]	-1,5 [-1,76; -1,24]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
			[40]	16	-2,0 (-2,3; -1,7)/ SD=1,5** [N=103]	-0,7 (-1,2; -0,2)/ SD=1,9** [N=53]	-1,3 [-1,85; -0,75]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=3,75; df=2; p=0,15)</b>						WMD=-1,58 [-1,78; -1,38]	<0,0001*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-0,52 [-6,52; 5,48]	>0,05*
	Odpoczynek	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-2,0 ± 2,0 [N=301]	-0,1 ± 1,6 [N=77]	-1,9 [-2,38; -1,42]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	-1,5 (-1,6; -1,4)/ SD=1,4** [N=808]	-0,3 (-0,4; -0,1)/ SD=1,52** [N=397]	-1,2 [-1,37; -1,03]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
			[40]	16	-1,7 (-2,0; -1,3)/ SD=1,8** [N=103]	-0,6 (-1,1; -0,2)/ SD=1,7** [N=53]	-1,1 [-1,69; -0,51]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=9,40; df=2; p=0,009)</b>						WMD=-1,40 [-1,87; -0,93]	<0,0001*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-0,74 [-6,65; 5,16]	>0,05*
	Praca/ szkoła	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-0,8 ± 1,1 [N=301]	0,0 ± 0,9 [N=77]	-0,8 [-1,07; -0,53]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
	Adalimumab vs placebo	[28]	16	-0,5 (-0,6; -0,5)/ SD=0,7** [N=808]	-0,2 (-0,3; -0,1)/ SD=1,0** [N=397]	-0,3 [-0,40; -0,20]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[40]	16	-0,6 (-0,8; -0,4)/ SD=1,0** [N=103]	-0,2 (-0,5; 0,1)/ SD=1,1** [N=53]	-0,4 [-0,74; -0,06]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=14,16; df=2; p=0,0008)</b>					WMD=-0,50 [-0,84; -0,16]	<b>0,0043*</b>
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,46 [-3,80; 2,88]	>0,05*
	Związki/relacje	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-1,4 ± 1,7 [N=301]	0,1 ± 1,5 [N=77]	-1,5 [-1,92; -1,08]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	-1,1 (-1,2; -1,0)/ SD=1,4** [N=808]	-0,1 (-0,3; 0,0)/ SD=1,5** [N=397]	-1,0 [-1,17; -0,83]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			[40]	16	-1,5 (-1,4; -1,1)/ SD=0,8** [N=103]	-0,6 (-1,1; -0,1)/ SD=1,9** [N=53]	-0,9 [-1,32; -0,48]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=5,76; df=2; p=0,06)</b>					WMD=-1,13 [-1,48; -0,79]	<b>&lt;0,0001*</b>
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,55 [-5,83; 4,73]	>0,05*
	Leczenie	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-1,1 ± 1,1 [N=301]	-0,1 ± 1,1 [N=77]	-1,0 [-1,28; -0,72]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	-0,8 (-0,8; -0,7)/ SD=0,7** [N=808]	-0,3 (-0,4; -0,2)/ SD=1,0** [N=397]	-0,5 [-0,60; -0,40]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			[40]	16	-0,8 (-0,9; -0,6)/ SD=0,8** [N=103]	-0,4 (-0,6; -0,1)/ SD=0,9** [N=53]	-0,4 [-0,68; -0,12]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=12,11; df=2; p=0,002)</b>					WMD=-0,62 [-0,94; -0,31]	<b>&lt;0,0001*</b>
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,55 [-4,03; 2,93]	>0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych. \*\* Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/ szkoła, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w przypadku wszystkich ocenianych składowych: objawy/ odczucia ( $p=0,75$ ), codzienna aktywność ( $p=0,87$ ), odpoczynek ( $p=0,81$ ), praca/ szkoła ( $p=0,79$ ), związki/ relacje ( $p=0,84$ ), leczenie ( $p=0,76$ ).

Tabela 41. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana $\pm$ SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana $\pm$ SD/ 95% CI	MD [95% CI]*	Wartość p	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	Infliksymab vs placebo	[9]	10	5,0 $\pm$ 8,3 [N=301]	-0,4 $\pm$ 7,7 [N=77]	5,4 [3,35; 7,45]	<0,001 ^ <0,05*	
		[15]	10	3,8 $\pm$ 8,9 [N=314]	-0,1 $\pm$ 7,7 [N=208]	3,9 [2,42; 5,38]	<0,001 ^ <0,05*	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,46; df=1; p=0,23)</b>					WMD=4,42 [3,27; 5,58]	<0,0001*
	Adalimumab vs placebo	[28]	16	3,7 (3,1; 4,3)/ SD=8,7** [N=808]	0,4 (-0,5; 1,2)/ SD=8,6** [N=397]	3,3 [2,26; 4,34]	<0,001 ^ <0,05*	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=1,38 [-27,44; 30,20]	>0,05*
	Ocena stanu fizycznego (PCS)	Infliksymab vs placebo	[9]	10	6,3 $\pm$ 11,0 [N=301]	-0,8 $\pm$ 9,7 [N=77]	7,1 [4,41; 9,79]	<0,001 ^ <0,05*
			[15]	10	5,3 $\pm$ 10,9 [N=314]	-0,2 $\pm$ 9,8 [N=208]	5,5 [3,66; 7,34]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,04; df=1; p=0,31)</b>					WMD=6,05 [4,59; 7,50]	<0,0001*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	3,8 (3,1; 4,5)/ SD=10,1** [N=808]	0,3 (-0,7; 1,4)/ SD=10,7** [N=397]	3,5 [2,26; 4,74]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=2,80 [-32,48; 38,08]

Punkt końcowy		Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD [95% CI]*	Wartość p
	Funkcjonowanie fizyczne	Infliksymab vs placebo	[15]	10	3,0 ± 9,2 [N=314]	-0,8 ± 8,7 [N=208]	3,8 [2,22; 5,38]	<0,001 ^ <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	6,3 (4,8; 7,8)/ SD=21,7** [N=808]	0,7 (-1,6; 2,9)/ SD=22,8** [N=397]	5,6 [2,95; 8,25]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-1,80 [-68,30; 64,70]
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	Infliksymab vs placebo	[15]	10	5,1 ± 11,6 [N=314]	0,8 ± 10,7 [N=208]	4,3 [2,33; 6,27]	<0,001 ^ <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	13,7 (11,1; 16,3)/ SD=37,7** [N=808]	1,3 (-2,6; 5,1)/ SD=39,1** [N=397]	12,4 [7,82; 16,98]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-8,10 [-118,96; 102,76]
	Dolegliwości bólowe	Infliksymab vs placebo	[15]	10	7,7 ± 12,0 [N=314]	0,2 ± 9,2 [N=208]	7,5 [5,58; 9,42]	<0,001 ^ <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	15,7 (13,9; 17,5)/ SD=26,1** [N=808]	2,7 (0,1; 5,4)/ SD=26,9** [N=397]	13,0 [9,83; 16,17]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-5,50 [-84,72; 73,72]
	Ogólne poczucie zdrowia	Infliksymab vs placebo	[15]	10	1,2 ± 7,2 [N=314]	-0,8 ± 6,7 [N=208]	2,0 [0,77; 3,23]	<0,001 ^ <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	4,7 (3,6; 5,7)/ SD=15,2** [N=808]	-0,2 (-1,8; 1,3)/ SD=15,7** [N=397]	4,9 [3,05; 6,75]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-2,90 [-49,87; 44,07]
	Witalność	Infliksymab vs placebo	[15]	10	4,2 ± 9,6 [N=314]	-0,4 ± 8,1 [N=208]	4,6 [3,02; 6,18]	<0,001 ^ <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	6,7 (5,4; 8,0)/ SD=18,8** [N=808]	-0,5 (-2,5; 1,5)/ SD=20,3** [N=397]	7,2 [4,88; 9,52]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-2,60 [-62,16; 56,96]
	Funkcjonowanie	Infliksymab vs placebo	[15]	10	7,0 ± 11,5 [N=314]	0,2 ± 10,9 [N=208]	6,8 [4,83; 8,77]	<0,001 ^



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy		Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD [95% CI]*	Wartość p
	społeczne	placebo						<0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	12,3 (10,4; 14,2)/ SD=27,5** [N=808]	1,4 (-1,4; 4,2)/ SD=28,4** [N=397]	10,9 [7,56; 14,24]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-4,10 [-87,58; 79,38]
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	Infliksymab vs placebo	[15]	10	4,4 ± 12,3 [N=314]	0,9 ± 12,2 [N=208]	3,5 [1,35; 5,65]	<0,001 ^ <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	11,6 (8,9; 14,2)/ SD=38,4** [N=808]	1,4 (-2,5; 5,3)/ SD=39,6** [N=397]	10,2 [5,54; 14,86]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-6,70 [-120,02; 106,62]
	Poczucie zdrowia psychicznego	Infliksymab vs placebo	[15]	10	5,3 ± 10,1 [N=314]	-1,2 ± 8,7 [N=208]	6,5 [4,82; 8,18]	<0,001 ^ <0,05*
		Adalimumab vs placebo	[28]	16	6,5 (5,4; 7,6)/ SD=15,9** [N=808]	0,9 (-0,7; 2,6)/ SD=16,8** [N=397]	5,6 [3,65; 7,55]	<0,001 ^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=0,90 [-51,43; 53,23]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. \*\* Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: subskala oceniająca stan fizyczny (PCS), subskala oceniająca stan psychiczny (MCS), funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do składowych: PCS ( $p=0,93$ ), MCS ( $p=0,88$ ), funkcjonowanie fizyczne ( $p=0,96$ ), ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ( $p=0,89$ ),

dolegliwości bólowe ( $p=0,89$ ), ogólne poczucie zdrowia ( $p=0,90$ ), witalność ( $p=0,93$ ), funkcjonowanie społeczne ( $p=0,92$ ), ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych ( $p=0,91$ ), poczucie zdrowia psychicznego ( $p=0,97$ ).

### 5.2.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ADALIMUMABU [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [27]-[32], [39]-[45] (adalimumab vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 16 tygodni w badaniach z zastosowaniem adalimumabu. Wyników badań [5]-[7], [8]-[13] z zakresu profilu bezpieczeństwa nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ w badaniu [5]-[7] okres obserwacji wyniósł 30 tygodni, a w badaniu [8]-[13] okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Tabela 42. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Infliksymab vs placebo	[1]	10	1/11 (9,1*)	0/11 (0*)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	
		[14]	14	16*/314 (5,1)	5*/208 (2,4)	RR=2,12 [0,82; 5,51]	>0,05	-	
		[17]	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR=4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-	
	Metaanaliza (Cochran Q=0,54; df=2; p=0,77)						Peto OR=2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-
	Adalimumab vs placebo	[27]	16	8/814 (2,0)	14/398 (1,7)	0,28 [0,12; 0,64]	<0,05	40 [21; 115]	
		[39]	16	1/107 (0,9)	1/53 (1,9)	0,50 [0,05; 4,71]	>0,05	-	
	Metaanaliza (Cochran Q=0,15; df=1; p=0,70)						0,29 [0,13; 0,67]	<b>0,0034</b>	43 [23; 123]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						<b>Peto OR=8,66</b>	<b>0,0001 &lt;p</b>	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
						[2,59; 28,99]	<0,001	

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) **większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p = 0,0005$ ).

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Działania niepożądane	Infliksymab vs placebo	[14]	14	216/314 (68,8)	116/207 (56,0)	1,23 [1,07; 1,42]	<0,05	8 [5; 24]
		[17]	10	36/84 (42,9)	17/45 (37,8)	1,13 [0,74; 1,81]	>0,05	-
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,11; df=1; p=0,74)</b>					1,21 [1,06; 1,39]	<b>0,0052</b>	10 [6; 37]
	Adalimumab vs placebo	[27]	16	506/814 (62,2)	221/398 (55,5)	1,12 [1,01; 1,24]	<0,05	16 [8; 133]
		[39]	16	79/107 (73,8)	42/53 (79,2)	0,93 [0,78; 1,14]	>0,05	-
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=3,24; df=1; p=0,07)</b>					1,04 [0,86; 1,24]	0,71	-
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					1,14 [0,97; 1,34]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,11$ ).

Tabela 44. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]	
Ciężkie działania niepożądane	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0)**	0/11 (0)**	-	-	-	
		[14]	14	9/314 (2,9)	5/207 (2,4)	RR=1,19 [0,42; 3,34]	>0,05	-	
		[17]	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR=4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-	
	Metaanaliza (Cochran Q=0,42; df=2; p=0,81)						Peto OR=1,26 [0,47; 3,36]	>0,05	-
	Adalimumab vs placebo	[27]	16	15/814 (1,8)	7/398 (1,8)	1,05 [0,44; 2,49]	>0,05	-	
		[39]	16	2/107 (1,9)	1/53 (1,9)	0,99 [0,13; 7,50]	>0,05	-	
	Metaanaliza (Cochran Q=0,001; df=1; p=0,97)						1,04 [0,45; 2,39]	0,93	-
	Wynik porównania pośredniego						Peto OR=1,21 [0,33; 4,41]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* Przy obliczeniach zastosowano metodę korekty pól zerowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,77$ ).

Tabela 45. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
Poszczególne działania niepożądane	Reakcje w miejscu infuzji/	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0)***	0/11 (0)***	-	-	-
			[14]	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	>0,05	-
			[17]	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR=4,76	>0,05	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
	<b>wstrzyknięcia</b>					[0,43; 52,10]			
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,85; df=2; p=0,65)</b>					Peto OR=1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
		Adalimumab vs placebo	[27]	16	26*/814 (3,2)	7*/398 (1,8)	1,82 [0,82; 4,07]	>0,05	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=1,01 [0,39; 2,62]	>0,05	-
	<b>Zakażenia</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	97/314 (30,9)	62/207 (30,0)	1,03 [0,79; 1,35]	>0,05	-
		Adalimumab vs placebo	[27]	16	240/814 (29,5*)**	93/398 (23,4*)**	1,26 [1,03; 1,56]	<b>&lt;0,05</b>	17 [9; 128]
			[39]	16	51/107 (47,7)	23/53 (43,4)	1,10 [0,78; 1,61]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,43; df=1; p=0,51)</b>					1,23 [1,03; 1,47]	<b>0,03</b>	18 [10; 135]
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					0,85 [0,61; 1,17]	>0,05	-
	<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62; 1,48]	>0,05	-
			[17]	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR=4,94 [0,89; 27,41]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=3,28; df=1; p=0,07)</b>					Peto OR=1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-
		Adalimumab vs placebo	[27]	16	59/814 (7,2)	14/398 (3,5)	2,06 [1,18; 3,63]	>0,05	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=0,56 [0,28; 1,13]	>0,05	-
	<b>Ból głowy</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	<b>&lt;0,05</b>	15 [9; 56]
		Adalimumab vs placebo	[27]	16	40/814 (4,9)	15/398 (3,8)	1,30 [0,74; 2,32]	>0,05	-
			[39]	16	14/107 (13,1)	5/53 (9,4)	1,39 [0,56; 3,58]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,01; df=1; p=0,91)</b>					1,32 [0,80; 2,18]	0,27	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					1,72 [0,76; 3,89]	>0,05	-
	<b>Nudności</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	12/314 (3,8)	8/207 (3,9)	0,99 [0,42; 2,32]	>0,05	-

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
	Adalimumab vs placebo	[39]	16	4/107 (3,7)	4/53 (7,5)	0,50 [0,14; 1,76]	>0,05	-	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						2,00 [0,40; 9,96]	>0,05	-
	<b>Świąd</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	9/314 (2,9)	9/207 (4,3)	0,66 [0,27; 1,59]	>0,05	-
		Adalimumab vs placebo	[39]	16	4/107 (3,7)	6/53 (11,3)	0,33 [0,10; 1,05]	>0,05	-
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						2,00 [0,44; 9,14]	>0,05	-
	<b>Nieżyt nosa</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	9/314 (2,9)	1/207 (0,5)	5,93 [0,99; 36,12]	>0,05	-
		Adalimumab vs placebo	[39]	16	3/107 (2,8)	4/53 (7,5)	0,37 [0,10; 1,44]	>0,05	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						<b>15,97 [1,28; 199,28]</b>	<b>0,01 &lt; p &lt; 0,05</b>

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* zsumowana liczba pacjentów z zakażeniem, w tym z ciężkim zakażeniem. \*\*\* Przy obliczeniach zastosowano metodę korekty pól zerowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, świąd,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** wystąpienia nieżytu nosa,

w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni.

Analiza nie wykazała heterogenności danych w przypadku działań niepożądanych, takich jak: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia ( $p=0,99$ ), zakażeń ( $p=0,31$ ), zakażeń górnych dróg oddechowych ( $p=0,11$ ), bólu głowy ( $p=0,19$ ), nudności ( $p=0,40$ ) i świądu ( $p=0,37$ ). Natomiast, analiza wykazała heterogenność danych w przypadku nieżytu nosa ( $p=0,03$ ).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### **5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO USTEKINUMABU**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do ustekinumabu.

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie infliksymabu względem ustekinumabu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania, w których porównywano infliksymab z placebo (7 badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [19]-[20]) oraz ustekinumab z placebo (6 badań [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61]), zatem rozważanym komparatorem wspólnym było placebo w analizowanym wskazaniu. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego okazało możliwe w przypadku badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] (ustekinumab vs placebo), ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej.



**Tabela 46. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego infliksymabu z ustekinumabem poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.**

Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo					Ustekinumab vs placebo				
	[1]-[4]	[5]-[7]	[8]-[13]	[14]-[15]	[17]-[18]	[46]-[48]	[49]-[52]	[53]-[56]	[57]-[58]	[61]
<b>Skuteczność kliniczna</b>										
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPSI	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poszczególne	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo					Ustekinumab vs placebo				
	[1]-[4]	[5]-[7]	[8]-[13]	[14]-[15]	[17]-[18]	[46]-[48]	[49]-[52]	[53]-[56]	[57]-[58]	[61]
składowe										
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-
<b>Profil bezpieczeństwa</b>										
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Działania niepożądane	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+
Ciężkie działania niepożądane	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+
Poszczególne działania niepożądane	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Randomizowane badanie kliniczne [46]-[48], dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 3 referencjach pierwotnych (2 publikacje pełnotekstowe [46]-[47], 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych [48]). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=320). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali określone leczenie (N=319). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 16 tygodni dla porównania efektywności klinicznej ustekinumabu z placebo. Zastosowane w badaniu dawki ustekinumabu wyniosły odpowiednio: 45 mg i 90 mg po 1 dawce i 45 mg i 90 mg w 4 dawkach, dawka 45 mg (1 dawka) była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara® (ustekinumab) [626] i dla niej przedstawiono wyniki.

Randomizowane badanie kliniczne [49]-[52], dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 4 referencjach pierwotnych (3 publikacje pełnotekstowe [49]-[51], 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych [52]). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=766). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę określonego leczenia (N=765). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej ustekinumabu z placebo. Zastosowane w badaniu dawki ustekinumabu wyniosły odpowiednio: 45 mg i 90 mg, dawka 45 mg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara® (ustekinumab) [626] i dla niej przedstawiono wyniki.

Randomizowane badanie kliniczne [53]-[56], dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 3 referencjach pierwotnych (2 publikacje pełnotekstowe [53]-[55], 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych [56]). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=1 230). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali określone leczenie (N=1 230). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej ustekinumabu z placebo. Zastosowane w badaniu dawki ustekinumabu wyniosły: 45 mg i 90 mg, dawka 45 mg była zgodna z

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara® (ustekinumab) [626] i dla niej przedstawiono wyniki.

Randomizowane badanie kliniczne [57]-[58], dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=121). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (N=121). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej ustekinumabu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka ustekinumabu wyniosła 45 mg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara® (ustekinumab) [626].

Randomizowane badanie kliniczne [61], dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 1 referencji pierwotnej (publikacja pełnotekstowa). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup (N=322). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (N=321). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej ustekinumabu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka ustekinumabu wyniosła 45 mg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara® (ustekinumab) [626].

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań.

---

#### **5.2.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO USTEKINUMABU [PORÓWNANIE POŚREDNIE]**

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] (ustekinumab vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem ustekinumabu.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 47. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	Infliksymab vs placebo	[1]	10	1/11 (9,1*)	1/11 (9,1*)	1,00 [0,11; 8,91]	>0,05	-	
		[14]	14	17/314 (5,4*)	24/208 (11,5*)	0,47 [0,26; 0,84]	<0,05	17 [9; 73]	
		[17]	10	1/84 (1,2)	1/45 (2,2)	0,54 [0,06; 5,08]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,30; df=2; p=0,86)</b>						0,49 [0,28; 0,86]	<b>0,01</b>	20 [11; 77]
	Ustekinumab vs placebo	[46]	16	7/64 (10,9*)	13/64 (20,3*)	0,54 [0,23; 1,22]	>0,05	-	
		[49]	12	1/255 (0,4*)	12/255 (4,7*)	0,08 [0,01; 0,49]	<0,05	24 [13; 53]	
		[53]	12	6/409 (1,5*)	18/410 (4,4*)	0,33 [0,14; 0,81]	<0,05	35 [19; 151]	
		[57]	12	4/61 (6,6*)	5/60 (8,3*)	0,79 [0,24; 2,59]	>0,05	-	
		[61]	12	3/160 (1,9*)	2/162 (1,2*)	1,52 [0,31; 7,53]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=5,96; df=4; p=0,20)</b>						0,42 [0,26; 0,69]	<b>0,0006</b>	33 [21; 73]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,02 [0,48; 2,21]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,95$ ).

Tabela 48. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0*)	1/11 (9,1*)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
		[14]	14	0/314 (0*)	10/208 (4,8*)	Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,05	21 [12; 39]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,07; df=1; p=0,79)</b>					Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,0001	20 [12; 36]
	Ustekinumab vs placebo	[46]	16	2/64 (3,1*)	6/64 (9,4*)	0,33 [0,08; 1,38]	>0,05	-
		[49]	12	0/255 (0*)	3/255 (1,2*)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,30]	>0,05	-
		[53]	12	0/409 (0*)	2/410 (0,5*)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,17]	>0,05	-
		[57]	12	1/61 (1,6*)	2/60 (3,3*)	0,49 [0,07; 3,67]	>0,05	-
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,00; df=3; p=0,80)</b>					Peto OR=0,27 [0,10; 0,74]	<0,05	79 [41; 315]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=0,30 [0,06; 1,44]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,13$ ).



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 49. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	Infliksymab vs placebo	[1]	10	9/11 (82)	1/11 (9*)	9,00 [2,04; 51,07]	<0,05*	2 [2; 4]	
		[5]	10	89/99 (89,9)	5/51 (9,8)	9,17 [4,27; 21,15]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]	
		[8]	10	242/292 (83)	3/77 (4)	21,27 [7,64; 62,20]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]	
		[14]	10	239*/314 (76,0)	2*/208 (1,0)	79,16 [22,11; 288,55]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]	
		[17]	10	74/84 (88,1)	3/45 (6,7)	13,21 [4,92; 38,51]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=9,27; df=4; p=0,05)</b>						17,45 [7,74; 39,31]	<0,0001*	2 [2; 2]
	Ustekinumab vs placebo	[46]	12	32/64 (50)	0/64 (0)	Peto OR=14,10 [6,35; 31,28]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]	
		[49]	12	154/255 (60,4)	10/255 (3,9)	15,40 [8,47; 28,38]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]	
		[53]	12	278/409 (68,0)	20/410 (4,9)	13,93 [9,12; 21,48]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]	
		[57]	12	43/61 (70,5)	5/60 (8,3)	8,46 [3,83; 19,78]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]	
		[61]	12	126/160 (78,8)	24/162 (14,8)	5,32 [3,69; 7,81]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,57; df=4; p=0,978)</b>						Peto OR=14,05 [11,65; 16,96]	<0,0001*	2 [2; 2]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						<b>Peto OR=1,77 [1,30; 2,43]</b>	<b>0,0001&lt; p&lt;0,001*</b>	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $0,0001 < p < 0,001$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p=0,0003$ ).

Tabela 50. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
<b>Pacjenci z <math>\geq 75\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Infliksymab vs placebo	[1]	10	9/11 (82)	2/11 (18)	RB=4,50 [1,56; 16,26] Peto OR=11,36 [2,22; 58,14] OR=20,25 [1,73; 293,48] RD=0,64 [0,22; 0,86]	<b>0,0089<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 5]	
		[5]	10	87/99 (87,9)	3/51 (5,9)	RB=14,94 [5,50; 43,58] Peto OR=29,78 [14,98; 59,21] OR=116,0 [28,94; 631,88] RD=0,82 [0,70; 0,89]	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 2]	
		[8]	10	242/301 (80)	2/77 (3)	RB=30,95 [8,94; 112,52] Peto OR=29,70 [17,61; 50,08] OR=153,81 [38,56; 1309,29] RD=0,78 [0,70; 0,83]	<b>&lt;0,0001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 2]	
		[14]	10	237*/314 (75,5)	4*/208 (1,9)	RB=39,25 [15,56; 100,78] Peto OR=19,18 [13,50; 27,25] OR=156,97 [56,61; 593,86] RD=0,74 [0,68; 0,78]	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 2]	
		[17]	10	68/84 (81,0)	1/45 (2,2)	RB=36,43 [6,98; 206,20] Peto OR=23,11 [11,21; 47,62] OR=187,00 [26,31; 7656,04] RD=0,79 [0,67; 0,86]	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 2]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=9,12; df=4; p=0,06)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,19; df=4; p=0,53)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=3,21; df=4; p=0,52)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=3,78; df=4; p=0,44)</b>						RB=19,22 [8,11; 45,52] Peto OR=22,65 [17,67; 29,05] OR=134,91 [71,26; 255,61] RD=0,76 [0,73; 0,79]	<b>&lt;0,0001*</b> <b>&lt;0,0001*</b> <b>&lt;0,0001*</b> <b>&lt;0,0001*</b>	2 [2; 2]
	Ustekinumab vs placebo	[46]	12	33/64 (52)	1/64 (2)	RB=32,00 [5,90; 182,88] Peto OR=12,72 [5,82; 27,79] OR=67,06 [9,96; 2769,89]	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	2 [2; 3]	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
						RD=0,50 [0,37; 0,62]		
		[49]	12	171/255 (67,1)	8/255 (3,1)	RB=21,38 [10,99; 42,17] Peto OR=16,45 [11,44; 23,66] OR=62,85 [29,22; 152,81] RD=0,64 [0,57; 0,70]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[53]	12	273/409 (66,7)	15/410 (3,7)	RB=18,24 [11,17; 30,07] Peto OR=15,86 [11,91; 21,13] OR=52,86 [29,97; 98,66] RD=0,63 [0,58; 0,68]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[57]	12	41/61 (67,2)	3/60 (5,0)	RB=13,44 [4,83; 39,64] Peto OR=14,39 [6,88; 30,09] OR=38,95 [10,30; 209,95] RD=0,62 [0,48; 0,74]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]
		[61]	12	132/160 (82,5)	18/162 (11,1)	RB=7,43 [4,86; 11,61] Peto OR=17,46 [11,28; 27,04] OR=37,71 [19,13; 75,40] RD=0,71 [0,63; 0,78]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
		<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=11,49; df=4; p=0,02)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,59; df=4; p=0,96)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=1,39; df=4; p=0,85)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=8,55; df=4; p=0,07)</b>						RB=14,50 [8,30; 25,33] Peto OR=16,00 [13,26; 19,29] OR=50,57 [35,67; 71,69] RD=0,63 [0,58; 0,69]
<b>Wynik porównania pośredniego</b>						RB=1,55 [0,83; 2,87] Peto OR=1,42 [1,04; 1,93]  OR=2,54 [1,23; 5,24]  RD=13,1 [7,0; 19,2]^ ^	>0,05* 0,01<p <0,05* 0,01<p <0,05* <0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametr RB. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,17$ ).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametry Peto OR, OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametrów Peto OR ( $p = 0,0285$ ) i OR ( $p = 0,0116$ ).

Tabela 51. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	Infliksymab vs placebo	[5]	10	96/99 (97,0)	11/51 (21,6)	RB=4,50 [2,80; 7,77] Peto OR=38,97 [18,51; 82,05] OR=116,36 [28,35; 640,97] RD=0,75 [0,62; 0,85]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
		[8]	10	274/301 (91)	6/77 (8)	RB=11,68 [5,69; 25,16] Peto OR=75,40 [42,62; 133,39] OR=120,09 [45,64; 360,15] RD=0,83 [0,75; 0,89]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
		[17]	10	79/84 (94,0)	6/45 (13,3)	RB=7,05 [3,58; 15,06] Peto OR=35,29 [16,49; 75,51] OR=102,70 [26,10; 437,62] RD=0,81 [0,67; 0,89]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
	Metaanaliza RB (Cochran Q=4,70; df=2; p=0,095) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,20; df=2; p=0,20) Metaanaliza OR (Cochran Q=0,04; df=2; p=0,98) Metaanaliza RD (Cochran Q=1,34; df=2; p=0,51)						RB=6,84 [3,77; 12,41] Peto OR=51,62 [34,38; 76,18] OR=114,57 [59,94; 218,99] RD=0,81 [0,75; 0,86]	$<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$	2 [2; 2]
	Ustekinumab vs placebo	[46]	12	48/64 (75)	7/64 (11)	RB=6,86 [3,52; 14,06] Peto OR=13,38 [6,66; 26,87] OR=24,43 [8,59; 74,32] RD=0,64 [0,49; 0,75]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
		[49]	12	213/255 (83,5)	26/255 (10,2)	RB=8,19 [5,73; 11,89] Peto OR=18,90 [13,35; 26,75]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
						OR=44,67 [25,71; 78,27] RD=0,73 [0,67; 0,79]			
		[53]	12	342/409 (83,6)	41/410 (10,0)	RB=8,36 [6,27; 11,25] Peto OR=19,17 [14,57; 25,23] OR=45,94 [29,75; 71,27] RD=0,74 [0,69; 0,78]	<0,0001 ^ <0,05*	2 [2; 2]	
		[57]	12	51/61 (83,6)	8/60 (13,3)	RB=6,27 [3,42; 12,19] Peto OR=16,27 [8,00; 33,10] OR=33,15 [11,04; 103,55] RD=0,70 [0,55; 0,81]	<0,001 ^ <0,05*	2 [2; 2]	
		[61]	12	146/160 (91,3)	32/162 (19,8)	RB=4,62 [3,42; 6,38] Peto OR=17,87 [11,52; 27,71] OR=42,37 [20,79; 88,77] RD=0,71 [0,63; 0,78]	<0,001 ^ <0,05*	2 [2; 2]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=9,00; df=4; p=0,06)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=1,03; df=4; p=0,90)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=1,65; df=4; p=0,80)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=2,10; df=4; p=0,72)</b>						RB=6,73 [5,08; 8,91] Peto OR=18,23 [15,23; 21,83] OR=41,79 [31,90; 54,74] RD=0,72 [0,69; 0,75]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						RB=0,94 [0,62; 1,42] Peto OR=2,83 [1,84; 4,35] OR=2,73 [1,35; 5,51]  RD=8,7 [2,6; 14,7]^ ^	>0,05* <0,0001* 0,001<p <0,01* <0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametr RB. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,76$ ).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametry Peto OR, OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametrów Peto OR ( $p = 0,0000$ ) i OR ( $p = 0,0050$ ).

Tabela 52. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
<b>Pacjenci z <math>\geq 90\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Infliksymab vs placebo	[5]	10	57/99 (57,6)	1/51 (2,0)	RB=29,36 [5,54; 166,80] Peto OR=10,27 [5,15; 20,51] OR=67,86 [10,48; 2779,71] RD=0,56 [0,44; 0,65]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
		[8]	10	172/301 (57)	1/77 (1)	RB=44,00 [8,15; 249,89] Peto OR=9,43 [5,71; 15,58] OR=101,33 [17,02; 4077,34] RD=0,56 [0,49; 0,62]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
		[14]	10	142*/314 (45,2)	1*/208 (0,5)	RB=94,06 [16,87; 533,98] Peto OR=9,44 [6,38; 13,98] OR=170,90 [29,32; 6828,87] RD=0,45 [0,39; 0,50]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	3 [2; 3]	
		[17]	10	48/84 (57,1)	0/45 (0)	RB=52,49 [7,25; infinity] Peto OR=11,32 [5,37; 23,88] OR=120,92 [14,05; infinity] RD=0,57 [0,46; 0,67]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=0,72; df=3; p=0,87)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,22; df=3; p=0,97)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=0,44; df=3; p=0,93)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=9,38; df=3; p=0,02)</b>						RB=53,74 [19,07; 151,44] Peto OR=9,78 [7,51; 12,73] OR=116,26 [39,94; 339,27] RD=0,53 [0,46; 0,60]	$<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$	2 [2; 3]
	Ustekinumab vs placebo	[46]	12	15/64 (23)	1/64 (2)	RB=15,00 [2,68; 87,80] Peto OR=7,27 [2,56; 20,65] OR=19,29 [2,74; 824,43] RD=0,22 [0,12; 0,34]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	5 [3; 9]	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/ Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*		
		[49]	12	106/255 (41,6)	5/255 (2,0)	RB=21,20 [9,11; 50,01] Peto OR=10,19 [6,69; 15,51] OR=35,57 [14,21; 113,69] RD=0,40 [0,33; 0,46]	<0,0001 ^ <0,05*	3 [3; 3]		
		[53]	12	173/409 (42,3)	3/410 (0,7)	RB=57,81 [19,77; 170,60] Peto OR=11,71 [8,39; 16,35] OR=99,45 [32,73; 490,42] RD=0,42 [0,37; 0,46]	<0,0001 ^ <0,05*	3 [3; 3]		
		[57]	12	30/61 (49,2)	1/60 (1,7)	RB=29,51 [5,46; 168,77] Peto OR=11,86 [5,26; 26,73] OR=57,10 [8,41; 2367,53] RD=0,48 [0,35; 0,60]	<0,001 ^ <0,05*	3 [2; 3]		
		[61]	12	107/160 (66,9)	5/162 (3,1)	RB=21,67 [9,46; 50,77] Peto OR=16,50 [10,44; 26,08] OR=63,39 [24,10; 206,66] RD=0,64 [0,56; 0,71]	<0,001 ^ <0,05*	2 [2; 2]		
		<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=2,74; df=4; p=0,60)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,34; df=4; p=0,50)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=2,99; df=4; p=0,56)</b> <b>Metaanaliza DR (Cochran Q=44,11; df=4; p&lt;0,0001)</b>						RB=28,83 [17,37; 47,82] Peto OR=11,94 [9,64; 14,79] OR=56,01 [32,65; 96,06] RD=0,43 [0,32; 0,54]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	3 [3; 3]
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						RB=1,91 [0,60; 6,10] Peto OR=0,82 [0,58; 1,15] OR=2,05 [0,62; 6,76] RD=9,6 [-3,6; 22,9]^ ^	>0,05* >0,05* >0,05* >0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w odniesieniu do odsetka pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy



obliczano parametry RB, Peto OR, OR, RD. Analiza nie wykazała heterogenności danych przy obliczaniu parametrów RB ( $p=0,27$ ), Peto OR ( $p=0,25$ ) i OR ( $p=0,24$ ).

Tabela 53. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia $\pm$ SD	Grupa wspólnego komparatora - placebo Średnia $\pm$ SD	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	Infliksymab vs placebo	[8]	10	85,5 $\pm$ 21,4 [N=301]	6,1 $\pm$ 29,9 [N=77]	79,4 [73,55; 85,25]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	
	Ustekinumab vs placebo	[49]	12	75,6 $\pm$ 27,04 [N=255]	7,0 $\pm$ 30,77 [N=253]	68,6 [63,56; 73,64]	<0,05*	
		[53]	12	77,0 $\pm$ 25,78 [N=405]	4,9 $\pm$ 34,78 [N=404]	72,1 [67,88; 76,32]	<0,05*	
		[57]	12	78,5 $\pm$ 27,2 [N=59]	3,1 $\pm$ 43,0 [N=60]	75,4 [62,45; 88,35]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[61]	12	86,8 $\pm$ 19,7 [N=158]	12,9 $\pm$ 45,3 [N=160]	73,9 [66,21; 81,59]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
	Metaanaliza (Cochran Q=2,07; df=3; p=0,56)						WMD=71,36 [68,46; 74,27]	<0,0001*
	Wynik porównania pośredniego						WMD=7,34 [-37,89; 52,57]	>0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy w odniesieniu do procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,75$ ).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 54. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.**

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora - placebo Średnia ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPSI	Infliksymab vs placebo	[8]	10	26,0 ± 42,3 [N=235]	-5,9 ± 54,3 [N=65]	31,9 [19,50; 44,30]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*
	Ustekinumab vs placebo	[51]	12	26,7 (18,5; 35,0)/ SD=56,8** [N=182]	11,8 (4,2; 19,3)/ SD=50,8** [N=174]	14,9 [3,69; 26,11]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=17,00 [-133,04; 167,04]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych. \*\* Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w odniesieniu do procentowej poprawy stanu paznokci ocenianej za pomocą wskaźnika NAPSI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,82$ ).

**Tabela 55. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.**

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci	Infliksymab vs placebo	[11]	10	17*/240 (6,9)	1*/65 (1,7)	4,60 [0,82; 27,03]	>0,05 <sup>^</sup> >0,05*	-
	Ustekinumab vs placebo	[51]	12	17*/182 (9,3)	7*/174 (4,0)	2,32 [1,02; 5,35]	<0,05*	19 [10; 930]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,98 [0,23; 17,43]	>0,05

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,54$ ).

Tabela 56. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Infliksymab vs placebo	[6]	10	-10,3 ± 7,3 [N=99]	-2,6 ± 5,7 [N=51]	-7,7 [-10,0; -5,40]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[9]	10	-10,3 ± 7,1 [N=301]	-0,4 ± 5,7 [N=77]	-9,9 [-11,61; -8,19]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[15]	10	-10,5 ± 7,1 [N=314]	-0,6 ± 5,4 [N=208]	-9,9 [-11,03; -8,77]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[17]	10	-8,0 ± 7,1 [N=82]	-1,5 ± 5,1 [N=44]	-6,5 [-8,87; -4,13]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
	Metaanaliza (Cochran Q=10,42; df=3; p=0,02)						WMD=-8,71 [-10,24; -7,18]	<0,0001*
	Ustekinumab vs placebo	[46]	12	-7,4 ± 6,2 [N=64]	-2,2 ± 4,2 [N=64]	-5,2 [-7,03; -3,37]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[49]	12	-8,0 ± 6,87 [N=254]	-0,6 ± 5,97 [N=252]	-7,4 [-8,52; -6,28]	<0,05*	
		[53][54]	12	-9,3 ± 7,12 [N=401]	-0,5 ± 5,66 [N=400]	-8,8 [-9,69; -7,91]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[57][58]	12	-11,2 ± 7,1 [N=59]	-0,5 ± 6,5 [N=60]	-10,7 [-13,15; -8,25]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[61]	12	-9,3 ± 7,2 [N=158]	-1,9 ± 6,6 [N=159]	-7,4 [-8,92; -5,88]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
	Metaanaliza (Cochran Q=10,42; df=3; p=0,02)						WMD=-7,96 [-8,55; -7,38]	<0,0001*
	Wynik porównania pośredniego						WMD=-0,87 [-12,64; 10,90]	>0,05*

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,88$ ).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 57. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0	Infliksymab vs placebo	[6]	10	40*/99 (40)	1*/51 (2)	20,61 [3,86; 117,65]	<0,05*	3 [3; 4]	
		[9]	10	142*/301 (47,1)	1*/77 (1,3)	36,33 [6,72; 205,99]	<0,05*	3 [2; 3]	
		[14]	10	122*/314 (39,0)	2*/208 (1,0)	40,41 [11,23; 147,96]	<0,001^ <0,05*	3 [3; 4]	
	Metaanaliza (Cochran Q=0,32; df=2; p=0,85)						34,27 [12,82; 91,62]	<0,0001*	3 [3; 3]
	Ustekinumab vs placebo	[46]	12	13/64 (20)	1/64 (2)	13,00 [2,30; 76,62]	<0,001^ <0,05*	6 [4; 11]	
	Wynik porównania pośredniego						2,56 [0,27; 23,78]	>0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,41$ ).

Tabela 58. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Objawy/ odczucia	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-2,9 ± 1,8 [N=301]	-0,1 ± 1,6 [N=77]	-2,8 [-3,24; -2,36]	<0,001^ <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	-2,6 ± 1,8 [N=255]	-0,4 ± 1,5 [N=255]	-2,2 [-2,49; -1,91]	<0,001^ <0,05*
			[58]	12	-2,8 ± 1,6 [N=59]	-0,4 ± 1,7 [N=60]	-2,4 [-2,99; -1,81]	<0,001^ <0,05*

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,35; df=1; p=0,55)</b>					WMD=-2,24 [-2,50; -1,98]	<0,0001*	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,50 [-6,23; 5,23]	>0,05*	
	<b>Codzienna aktywność</b>	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-2,1 ± 1,9 [N=301]	-0,2 ± 1,5 [N=77]	-1,9 [-2,36; -1,44]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	-1,61 ± 1,7 [N=255]	0,1 ± 1,6 [N=255]	-1,71 [-2,00; -1,42]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			[58]	12	-2,2 ± 1,7 [N=59]	-0,2 ± 1,8 [N=60]	-2,00 [-2,63; -1,37]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,68; df=1; p=0,41)</b>					WMD=-1,76 [-2,02; -1,50]	<0,0001*	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,05 [-5,85; 5,74]	>0,05*	
	<b>Odpoczynek</b>	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-2,0 ± 2,0 [N=301]	-0,1 ± 1,6 [N=77]	-1,9 [-2,38; -1,42]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	-1,2 ± 1,8 [N=255]	-0,1 ± 1,7 [N=255]	-1,1 [-1,40; -0,80]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			[58]	12	-2,5 ± 1,9 [N=59]	-0,1 ± 1,7 [N=60]	-2,4 [-3,05; -1,75]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=12,67; df=1; p=0,0004)</b>					WMD=-1,72 [-2,99; -0,44]	0,008*
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,17 [-6,28; 5,94]	>0,05*	
	<b>Praca/ szkoła</b>	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-0,8 ± 1,1 [N=301]	0,0 ± 0,9 [N=77]	-0,8 [-1,07; -0,53]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	-0,6 ± 0,9 [N=255]	-0,1 ± 0,9 [N=255]	-0,5 [-0,66; -0,34]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			[58]	12	-1,0 ± 1,4 [N=59]	0,1 ± 1,2 [N=60]	-1,1 [-1,57; -0,63]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=5,66; df=1; p=0,02)</b>					WMD=-0,76 [-1,34; -0,18]	0,01*	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,11 [-3,57; 3,35]	>0,05*	
	<b>Związki/relacje</b>	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-1,4 ± 1,7 [N=301]	0,1 ± 1,5 [N=77]	-1,5 [-1,92; -1,08]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	-1,0 ± 1,6 [N=255]	-0,2 ± 1,5 [N=255]	-0,8 [-1,07; -0,53]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			[58]	12	-1,5 ± 1,6 [N=59]	0,0 ± 1,4 [N=60]	-1,5 [-2,04; -0,96]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=5,16; df=1; p=0,02)</b>					WMD=-1,11 [-1,79; -0,43]	0,001*	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=-0,34 [-5,70; 5,02]	>0,05*	
	<b>Leczenie</b>	Infliksymab vs placebo	[9]	10	-1,1 ± 1,1 [N=301]	-0,1 ± 1,1 [N=77]	-1,0 [-1,28; -0,72]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	-0,9 ± 1,2 [N=255]	0,0 ± 1,0 [N=255]	-0,9 [-1,09; -0,71]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
			[58]	12	-1,1 ± 1,1 [N=59]	0,0 ± 1,0 [N=60]	-1,1 [-1,48; -0,72]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,86; df=1; p=0,35)</b>					WMD=-0,84 [-1,11; -0,77]	<0,0001*
<b>Wynik porównania pośredniego</b>					WMD=0,00 [-3,70; 3,71]	>0,05*		

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/ odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/ szkoła, związki/ relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w przypadku: objawy/ odczucia (p=0,86), codzienna aktywność (p=0,99), odpoczynek (p=0,96), praca/ szkoła (p=0,95), związki/ relacje (p=0,90), leczenie (p=0,998).

Tabela 59. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy		Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	Ocena stanu fizycznego (PCS)	Infliksymab vs placebo	[9]	10	5,0 ± 8,3 [N=301]	-0,4 ± 7,7 [N=77]	5,4 [3,35; 7,45]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
			[15]	10	3,8 ± 8,9 [N=314]	-0,1 ± 7,7 [N=208]	3,9 [2,42; 5,38]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,46; df=1; p=0,23)</b>						WMD=4,42 [3,27; 5,58]	<0,0001*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	2,0 ± 7,4 [N=255]	-0,51 ± 7,5 [N=255]	2,51 [1,22; 3,80]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=2,17 [-23,95; 28,29]	>0,05*
	Ocena stanu psychicznego (MCS)	Infliksymab vs placebo	[9]	10	6,3 ± 11,0 [N=301]	-0,8 ± 9,7 [N=77]	7,1 [4,41; 9,79]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
			[15]	10	5,3 ± 10,9 [N=314]	-0,2 ± 9,8 [N=208]	5,5 [3,66; 7,34]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,04; df=1; p=0,31)</b>						WMD=6,05 [4,59; 7,50]	<0,0001*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	2,1 ± 9,3 [N=255]	-1,3 ± 7,5 [N=255]	3,40 [1,93; 4,87]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=2,90 [-28,10; 33,90]	>0,05*
	Funkcjonowanie fizyczne	Infliksymab vs placebo	[15]	10	3,0 ± 9,2 [N=314]	-0,8 ± 8,7 [N=208]	3,8 [2,22; 5,38]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	1,3 ± 8,9 [N=255]	-0,3 ± 7,3 [N=255]	1,6 [0,19; 3,01]	<0,05 <sup>^</sup> <0,05*	
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=2,20 [-31,34; 35,74]	>0,05*
	Ograniczenie w pełnieniu ról z	Infliksymab vs placebo	[15]	10	5,1 ± 11,6 [N=314]	0,8 ± 10,7 [N=208]	4,3 [2,33; 6,27]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
	powodu zdrowia fizycznego	Ustekinumab vs placebo	[50]	12	1,4 ± 9,8 [N=255]	-1,0 ± 10,5 [N=255]	2,4 [0,64; 4,16]	<0,05 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=1,90 [-39,92; 43,72]
	Dolegliwości bólowe	Infliksymab vs placebo	[15]	10	7,7 ± 12,0 [N=314]	0,2 ± 9,2 [N=208]	7,5 [5,58; 9,42]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	4,4 ± 10,3 [N=255]	0,2 ± 9,7 [N=255]	4,2 [-2,46; 5,94]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=3,30 [-37,29; 43,89]
	Ogólne poczucie zdrowia	Infliksymab vs placebo	[15]	10	1,2 ± 7,2 [N=314]	-0,8 ± 6,7 [N=208]	2,0 [0,77; 3,23]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	1,2 ± 6,6 [N=255]	-1,5 ± 6,1 [N=255]	2,7 [1,60; 3,80]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=-0,70 [-26,81; 25,41]
	Witalność	Infliksymab vs placebo	[15]	10	4,2 ± 9,6 [N=314]	-0,4 ± 8,1 [N=208]	4,6 [3,02; 6,18]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	1,5 ± 8,2 [N=255]	-1,6 ± 7,4 [N=255]	3,1 [1,74; 4,46]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=1,50 [-31,28; 34,28]
	Funkcjonowanie społeczne	Infliksymab vs placebo	[15]	10	7,0 ± 11,5 [N=314]	0,2 ± 10,9 [N=208]	6,8 [4,83; 8,77]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	3,3 ± 10,8 [N=255]	-1,7 ± 9,2 [N=255]	5,00 [3,26; 6,74]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=1,80 [-39,89; 43,49]
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z	Infliksymab vs placebo	[15]	10	4,4 ± 12,3 [N=314]	0,9 ± 12,2 [N=208]	3,5 [1,35; 5,65]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
		Ustekinumab	[50][49]	12	1,4 ± 10,1 [N=255]	-0,9 ± 9,3 [N=255]	2,3 [0,61; 3,99]	<0,05 <sup>^</sup>



Punkt końcowy		Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia zmiana ± SD/ 95% CI	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
	problemów emocjonalnych	vs placebo						<0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=1,20 [-42,13; 44,53]
	Poczucie zdrowia psychicznego	Infliksymab vs placebo	[15]	10	5,3 ± 10,1 [N=314]	-1,2 ± 8,7 [N=208]	6,5 [4,82; 8,18]	<0,001^ <0,05*
		Ustekinumab vs placebo	[50]	12	2,5 ± 9,0 [N=255]	-0,6 ± 7,1 [N=255]	3,1 [1,69; 4,51]	<0,001^ <0,05*
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						WMD=3,40 [-31,06; 37,86]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: subskala oceniająca stan fizyczny (PCS), subskala oceniająca stan psychiczny (MCS), funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w przypadku składowych: PCS ( $p=0,87$ ), MCS ( $p=0,85$ ), funkcjonowanie fizyczne ( $p=0,90$ ), ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ( $p=0,93$ ), dolegliwości bólowe ( $p=0,87$ ), ogólne poczucie zdrowia ( $p=0,96$ ), witalność ( $p=0,93$ ), funkcjonowanie społeczne ( $p=0,93$ ), ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych ( $p=0,96$ ), poczucie zdrowia psychicznego ( $p=0,85$ ).

#### 5.2.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO USTEKINUMABU [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] (ustekinumab vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem ustekinumabu. Wyników badania [46]-[48] z zakresu profilu bezpieczeństwa nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ okres obserwacji wyniósł 20 tygodni.

**Tabela 60. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.**

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]	
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Infliksymab vs placebo	[1]	10	1/11 (9,1*)	0/11 (0*)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	
		[14]	14	16*/314 (5,1)	5*/208 (2,4)	RR=2,12 [0,82; 5,51]	>0,05	-	
		[17]	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR=4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,54; df=2; p=0,77)</b>						Peto OR=2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-
	Ustekinumab vs placebo	[46]	16	5/64 (7,8*)	0/64 (0*)	Peto OR=7,89 [1,33; 46,82]	<0,05	13 [6; 53]	
		[49]	12	1/255 (0,4)	6/255 (2,4)	0,17 [0,03; 1,04]	>0,05	-	
		[53]	12	1/409 (0,2)	8/410 (2,0)	0,13 [0,02; 0,77]	>0,05	-	
		[57]	12	0/61 (0)	3/60 (5,0)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,26]	>0,05	-	
		[61]	12	3/160 (1,9)	2/161 (1,2)	1,51 [0,31; 7,48]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=14,73; df=4; p=0,005)</b>						Peto OR=0,53 [0,26; 1,11]	0,09	-
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						<b>Peto OR=4,15 [1,35; 12,75]</b>	<b>0,01 &lt; p &lt; 0,05</b>	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p = 0,01$ ).

Tabela 61. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Działania niepożądane	Infliksymab vs placebo	[14]	14	216/314 (68,8)	116/207 (56,0)	1,23 [1,07; 1,42]	<0,05	8 [5; 24]
		[17]	10	36/84 (42,9)	17/45 (37,8)	1,13 [0,74; 1,81]	>0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,11; df=1; p=0,74)					1,21 [1,06; 1,39]	0,0052	10 [6; 37]
	Ustekinumab vs placebo	[49]	12	147/255 (57,6)	123/255 (48,2)	1,20 [1,01; 1,41]	<0,05	11 [6; 136]
		[53]	12	217/409 (53,1)	204/410 (49,8)	1,07 [0,93; 1,22]	>0,05	-
		[57]	12	40/61 (65,6)	42/60 (70,0)	0,94 [0,73; 1,20]	>0,05	-
		[61]	12	68/160 (42,5)	62/161 (38,5)	1,10 [0,85; 1,44]	>0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=2,79; df=3; p=0,43)					1,10 [1,00; 1,20]	0,049	22 [11; 3336]
Wynik porównania pośredniego					1,12 [0,95; 1,32]	>0,05	-	

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,17$ ).

Tabela 62. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0)**	0/11 (0)**	-	-	-
		[14]	14	9/314 (2,9)	5/207 (2,4)	RR=1,19	>0,05	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]	
						[0,42; 3,34]			
		[17]	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR=4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,42; df=2; p=0,81)</b>						Peto OR=1,26 [0,47; 3,36]	>0,05	-
	Ustekinumab vs placebo	[49]	12	2/255 (0,8)	2/255 (0,8)	1,00 [0,18; 5,63]	>0,05	-	
		[53]	12	8/409 (2,0)	8/410 (2,0)	1,00 [0,39; 2,56]	>0,05	-	
		[57]	12	0/61 (0)	2/60 (3,3)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,12]	>0,05	-	
		[61]	12	1/160 (0,6)	1/161 (0,6)	1,01 [0,11; 9,59]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,88; df=3; p=0,60)</b>						Peto OR=0,85 [0,38; 1,89]	0,68	-
<b>Wynik porównania pośredniego</b>						Peto OR=1,49 [0,42; 5,31]	>0,05	-	

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* Przy obliczeniach zastosowano metodę korekty pól zerowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,54$ ).

Tabela 63. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy		Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Poszczególne działania	Reakcje w miejscu	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0)***	0/11 (0)***	-	-	-
			[14]	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	>0,05	-

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*	
niepożądane	infuzji/ wstrzyknięcia	[17]	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR=4,76 [0,43; 52,10]	>0,05	-	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,85; df=2; p=0,65)</b>					Peto OR=1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
		Ustekinumab vs placebo	[53]	12	6/409 (1,5)	1/410 (0,2)	6,01 [0,96; 37,96]	>0,05	-
			[57]	12	1/61 (1,6)	3/60 (5,0)	0,33 [0,05; 2,22]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=3,47; df=1; p=0,06)</b>					1,44 [0,08; 25,17]	0,80	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=1,00 [0,26; 3,81]	>0,05	-
	Zakażenia	Infliksymab vs placebo	[14]	14	97/314 (30,9)	62/207 (30,0)	1,03 [0,79; 1,35]	>0,05	-
		Ustekinumab vs placebo	[49]	12	80/255 (31,4)**	69/255 (27,1)**	1,16 [0,89; 1,52]	>0,05	-
			[53]	12	88/409 (21,5)**	84/410 (20,5)**	1,05 [0,81; 1,37]	>0,05	-
			[57]	12	20/61 (32,8)**	15/60 (25,0)**	1,31 [0,75; 2,31]	>0,05	-
			[61]	12	41/160 (25,6)	31/161 (19,3)	1,33 [0,89; 2,01]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,14; df=3; p=0,77)</b>					1,15 [0,98; 1,36]	0,09	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					0,89 [0,65; 1,22]	>0,05	-
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Infliksymab vs placebo	[14]	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62; 1,48]	>0,05	-
			[17]	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR=4,94 [0,89; 27,41]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=3,28; df=1; p=0,07)</b>					Peto OR=1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-
		Ustekinumab vs placebo	[49]	12	18/255 (7,1)	16/255 (6,3)	1,13 [0,59; 2,13]	>0,05	-
			[53]	12	18/409 (4,4)	14/410 (3,4)	1,29 [0,66; 2,53]	>0,05	-
			[57]	12	7/61 (11,5)	7/60 (11,7)	0,98 [0,38; 2,55]	>0,05	-
			[61]	12	9/160 (5,6)	8/161 (5,0)	1,13 [0,46; 2,78]	>0,05	-
<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,21; df=3; p=0,98)</b>					1,15 [0,78; 1,70]	0,47	-		
<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=0,93 [0,49; 1,76]	>0,05	-		

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*		
	Ból głowy	Infliksymab vs placebo	[14]	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	<0,05	NNH=15 [9; 56]	
		Ustekinumab vs placebo	[49]	12	14/255 (5,5)	6/255 (2,4)	2,33 [0,94; 5,80]	>0,05	-	
			[53]	12	19/409 (4,6)	17/410 (4,1)	1,12 [0,60; 2,10]	>0,05	-	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=1,60; df=1; p=0,21)</b>						1,44 [0,85; 2,42]	0,17	-
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,61 [0,70; 3,72]	>0,05	-	
	Kaszel	Infliksymab vs placebo	[14]	14	6/314 (1,9)	3/207 (1,4)	1,32 [0,37; 4,78]	>0,05	-	
		Ustekinumab vs placebo	[53]	12	3/409 (0,7)	7/410 (1,7)	0,43 [0,12; 1,51]	>0,05	-	
			[57]	12	4/61 (6,6)	3/60 (5,0)	1,31 [0,34; 5,07]	>0,05	-	
			[61]	12	6/160 (3,8)	4/161 (2,5)	1,51 [0,47; 4,91]	>0,05	-	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=2,06; df=2; p=0,36)</b>						0,93 [0,44; 1,95]	0,84	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,38 [0,28; 6,67]	>0,05	-
	Świąd	Infliksymab vs placebo	[14]	14	9/314 (2,9)	9/207 (4,3)	0,66 [0,27; 1,59]	>0,05	-	
		Ustekinumab vs placebo	[57]	12	5/61 (8,2)	16/60 (26,7)	0,31 [0,12; 0,75]	<0,05	-	
			[61]	12	5/160 (3,1)	4/161 (2,5)	1,26 [0,37; 4,26]	>0,05	-	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=2,98; df=1; p=0,08)</b>						0,58 [0,15; 2,28]	0,43	-
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,32 [0,40; 4,31]	>0,05	-	
	Łuszczycza	Infliksymab vs placebo	[14]	14	5/314 (1,6)	10/207 (4,8)	0,33 [0,12; 0,91]	<0,05	NNT=31 [14; 327]	
		Ustekinumab vs placebo	[57]	12	2/61 (3,3)	6/60 (10,0)	0,33 [0,08; 1,36]	>0,05	-	
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,01 [0,15; 6,63]	>0,05	-
	Zapalenie gardła	Infliksymab vs placebo	[14]	14	16/314 (5,1)	7/207 (3,4)	1,51 [0,65; 3,52]	>0,05	-	
Ustekinumab vs placebo		[61]	12	4/160 (2,5)	3/161 (1,9)	1,34 [0,34; 5,29]	>0,05	-		
<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,12 [0,20; 6,26]	>0,05	-		

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* zsumowana liczba pacjentów z zakażeniem, w tym z ciężkim zakażeniem. \*\*\* Przy obliczeniach zastosowano metodę korekty pól zerowych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, świąd, łuszczyca, zapalenie gardła, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia ( $p=0,998$ ), zakażenia ( $p=0,49$ ), zakażenie górnych dróg oddechowych ( $p=0,83$ ), ból głowy ( $p=0,26$ ), kaszel ( $p=0,69$ ), świąd ( $p=0,64$ ), łuszczyca ( $p=0,996$ ), zapalenie gardła ( $p=0,89$ ).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### **5.2.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ETANERCEPTU**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do etanerceptu [62]. Jednak, ze względu na fakt opublikowania wyników badania [62] jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, zdecydowano o uzupełnieniu wyników porównania między infliksymabem i etanerceptem w analizowanym wskazaniu o wyniki pochodzące z porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania, w których porównywano infliksymab z placebo (7 badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [19]-[20]) oraz etanercept z placebo (8 badań [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71], [72]-[75], [76]-[77], [78]-[79], [80]-[81]), zatem rozważanym komparatorem wspólnym było placebo w analizowanym wskazaniu. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego okazało możliwe w przypadku badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] (etanercept vs placebo), ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej.



**Tabela 64. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego infliksymabu z etanerceptem poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.**

Punkt końcowy	Infliksymab vs placebo					Etanercept vs placebo			
	[1]-[4]	[5]-[7]	[8]-[13]	[14]-[15]	[17]-[18]	[63]-[66]	[67]-[68]	[69]	[70]-[71]
<b>Skuteczność kliniczna</b>									
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	+	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania	główny punkt końcowy badania
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	-	+	+	+	+	+
Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	-	+	-	-	-	+	-	-	+
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	+	-	-	+	+	-	+	+	+
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	+	-	-	+	-	-	+	+	+
<b>Profil bezpieczeństwa</b>									
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	+	-	-	+	+	-	+	+	+
Poszczególne działania niepożądane	+	-	-	+	+	+	+	-	-

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Randomizowane badanie kliniczne [62], dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do etanerceptu stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 1 referencji pierwotnej (doniesienie konferencyjne). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów prawidłowo zrandomizowanych do badania (N=48). Okres leczenia w badaniu wyniósł 24 tygodnie dla porównania efektywności klinicznej infliksymabu z etanerceptem. Zastosowana w badaniu dawka infliksymabu wyniosła 5 mg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230], dawka etanerceptu wyniosła 50 mg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (etanercept) [625].

Randomizowane badanie kliniczne [63]-[66], dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 4 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (N=652). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej etanerceptu z placebo. Zastosowane w badaniu dawki etanerceptu wyniosły odpowiednio: 25 mg, 50 mg, 100 mg, dawka 50 mg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (etanercept) [625] i dla niej przedstawiono wyniki.

Randomizowane badanie kliniczne [67]-[68], dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (N=583). Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako pacjenci przyporządkowani do określonych grup (N=583). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej etanerceptu z placebo. Zastosowane w badaniu dawki etanerceptu wyniosły odpowiednio: 50 mg i 100 mg, dawka 50 mg była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (etanercept) [625] i dla niej przedstawiono wyniki.

Randomizowane badanie kliniczne [69], dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 1 referencji pierwotnej (publikacja pełnotekstowa). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang.

*Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (N=112). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej etanerceptu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka etanerceptu wyniosła 50 mg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (etanercept) [625].

Randomizowane badanie kliniczne [70]-[71], dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (N=142). Okres leczenia i obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla porównania efektywności klinicznej etanerceptu z placebo. Zastosowana w badaniu dawka etanerceptu wyniosła 50 mg i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel® (etanercept) [625].

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań.

Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badań.

#### **5.2.3.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]**

##### **5.2.3.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]**

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie jedynej zidentyfikowanej publikacji [62] - doniesienia konferencyjnego, dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 65. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu [62].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Infliksymab N=25 n (%)	Grupa kontrolna Etanercept N=23 n (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	12	19* (76)	5* (21,7)	3,50 [1,71; 8,05]	0,00 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 4]
	24	18* (72)	8* (34,8)	2,07 [1,18; 3,97]	0,01 <sup>^</sup> <0,05*	3 [2; 12]
Ogólna ocena pacjenta – zupełna/ dobra kontrola choroby	12	19 (76)	13 (56,5)	1,34 [0,89; 2,14]	0,15 <sup>^</sup>	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z:

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni i 24 tygodnie,
- brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów, którzy ocenili swój stan jako zupełną/ dobrą kontrolę choroby, w okresie obserwacji 12 tygodni.

Analiza wykazała również porównywalną skuteczność infliksymabu i etanerceptu we względnej redukcji oceny dokonanej przez pacjentów za pomocą kwestionariusza Skindex-17 w 12. tygodniu o 52,8% i 41,8% ( $p = 0,23$ ) oraz w 24. tygodniu o 60,2% i 50,4% ( $p = 0,29$ ) [62].

Tabela 66. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu [62].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Infliksymab N=12 Średnia $\pm$ SD	Grupa kontrolna Etanercept N=6 Średnia $\pm$ SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Czas trwania remisji [tygodnie]	24	15,5 $\pm$ 8,05	13,7 $\pm$ 11,7	1,8 [-7,36; 10,96]	0,7 <sup>^</sup>

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie czasu trwania remisji choroby w okresie obserwacji 24 tygodni.

### 5.2.3.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie jedynej zidentyfikowanej publikacji [62] - doniesienia konferencyjnego, dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 67. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu [62].

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Infliksymab N=25 n (%)	Grupa kontrolna Etanercept N=23 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Działania niepożądane	łagodne	24	19* (76,1)	15* (66,2)	1,17 [0,80; 1,76]	>0,05	-
	ciężkie		1 (4*)	1 (4*)	0,92 [0,10; 8,53]	>0,05	-
	poważne		1* (5)	2* (7,4)	0,46 [0,06; 3,32]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu: łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim, w okresie obserwacji 24 tygodni.

### 5.2.3.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

#### 5.2.3.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] (etanercept vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem etanerceptu.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 68. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	Infliksymab vs placebo	[1]	10	1/11 (9,1*)	1/11 (9,1*)	1,00 [0,11; 8,91]	>0,05	-	
		[14]	14	17/314 (5,4*)	24/208 (11,5*)	0,47 [0,26; 0,84]	<0,05	17 [9; 73]	
		[17]	10	1/84 (1,2)	1/45 (2,2)	0,54 [0,06; 5,08]	>0,05	-	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,30; df=2; p=0,86)</b>						0,49 [0,28; 0,86]	<b>0,01</b>	20 [11; 77]
	Etanercept vs placebo	[67]	12	5/196 (2,6*)	15/193 (7,8*)	0,33 [0,13; 0,85]	<0,05	20 [10; 112]	
		[69]	12	4/57 (7,0*)	15/55 (27,3*)	0,26 [0,09; 0,68]	<0,05	5 [3; 15]	
		[70]	12	6/96 (6,3*)	10/46 (21,7*)	0,29 [0,11; 0,72]	<0,05	7 [4; 25]	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,11; df=2; p=0,95)</b>						0,29 [0,16; 0,52]	<0,0001	11 [8; 20]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						1,68 [0,75; 3,77]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p = 0,21$ ).

Tabela 69. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*	
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0*)	1/11 (9,1*)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-	
		[14]	14	0/314 (0*)	10/208 (4,8*)	Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,05	21 [12; 39]	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,07; df=1; p=0,79)</b>						Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,0001	20 [12; 36]
	Etanercept vs	[67]	12	1/196 (0,5*)	4/193 (2,1*)	0,25 [0,04; 1,62]	>0,05	-	

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
	placebo	[69]	12	3/57 (5,3*)	9/55 (16,4*)	0,32 [0,10; 1,03]	>0,05	-
		[70]	12	2/96 (2,1*)	4/46 (8,7*)	0,24 [0,05; 1,09]	>0,05	-
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,09; df=2; p=0,95)</b>					0,28 [0,11; 0,70]	<b>0,006</b>	25 [14; 81]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=0,30 [0,07; 1,31]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p>0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,11$ ).

Tabela 70. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
<b>Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1</b>	Infliksymab vs placebo	[1]	10	9/11 (82)	1/11 (9,1*)	9,00 [2,04; 51,07]	<0,05*	2 [2; 4]
		[5]	10	89/99 (89,9)	5/51 (9,8)	9,17 [4,27; 21,15]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[8]	10	242/292 (83)	3/77 (4)	21,27 [7,64; 62,20]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[14]	10	239*/314 (76,0)	2*/208 (1,0)	79,16 [22,11; 288,55]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
		[17]	10	74/84 (88,1)	3/45 (6,7)	13,21 [4,92; 38,51]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=9,27; df=4; p=0,05)</b>					17,45 [7,74; 39,31]	<0,0001*	2 [2; 2]
	Etanercept vs placebo	[63]	12	55/162 (34)	8/166 (5)	7,04 [3,55; 14,21]	<0,001^ <0,05*	4 [3; 5]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
		[67]	12	77/196 (39)	7/193 (4)	10,83 [5,27; 22,64]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	3 [3; 4]
		[70]	12	37/96 (38,5)	2/46 (4,3)	8,86 [2,58; 32,70]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	3 [3; 5]
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,68; df=2; p=0,71)</b>					8,84 [5,44; 14,34]	<0,0001*	4 [3; 4]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>					1,99 [0,83; 4,78]	>0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych (p=0,09).

Tabela 71. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
<b>Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Infliksymab vs placebo	[1]	10	9/11 (82)	2/11 (18)	RB=4,50 [1,56; 16,26] Peto OR=11,36 [2,22; 58,14] OR=20,25 [1,73; 293,48] RD=0,64 [0,22; 0,86]	<b>0,0089<sup>^</sup></b> <0,05*	2 [2; 5]
		[5]	10	87/99 (87,9)	3/51 (5,9)	RB=14,94 [5,50; 43,58] Peto OR=29,78 [14,98; 59,21] OR=116,0 [28,94; 631,88] RD=0,82 [0,70; 0,89]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
		[8]	10	242/301 (80)	2/77 (3)	RB=30,95 [8,94; 112,52] Peto OR=29,70 [17,61; 50,08] OR=153,81 [38,56; 1309,29] RD=0,78 [0,70; 0,83]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 2]
		[14]	10	237*/314 (75,5)	4*/208 (1,9)	RB=39,25 [15,56; 100,78]	<0,001 <sup>^</sup>	2 [2; 2]



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
Etanercept vs placebo						Peto OR=19,18 [13,50; 27,25] OR=156,97 [56,61; 593,86] RD=0,74 [0,68; 0,78]	<0,05*		
		[17]	10	68/84 (81,0)	1/45 (2,2)	RB=36,43 [6,98; 206,20] Peto OR=23,11 [11,21; 47,62] OR=187,00 [26,31; 7656,04] RD=0,79 [0,67; 0,86]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=9,12; df=4; p=0,06)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,19; df=4; p=0,53)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=3,21; df=4; p=0,52)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=3,78; df=4; p=0,44)</b>						RB=19,22 [8,11; 45,52] Peto OR=22,65 [17,67; 29,05] OR=134,91 [71,26; 255,61] RD=0,76 [0,73; 0,79]	<0,0001*	2 [2; 2]
		[63]	12	55/162 (34)	6/166 (4)	RB=9,39 [4,30; 20,90] Peto OR=7,37 [4,23; 12,85] OR=13,71 [5,60; 40,07] RD=0,30 [0,23; 0,38]	<0,001^ <0,05*	4 [3; 5]	
		[67]	12	67/196 (34)	6/193 (3)	RB=11,00 [5,04; 24,38] Peto OR=7,64 [4,59; 12,70] OR=16,19 [6,74; 46,76] RD=0,31 [0,24; 0,38]	<0,0001^ <0,05*	4 [3; 5]	
		[69]	12	17/57 (30)	1/55 (2)	RB=16,40 [2,98; 95,36] Peto OR=7,83 [2,87; 21,37] OR=22,95 [3,26; 976,39] RD=0,28 [0,16; 0,41]	<0,001^ <0,05*	4 [3; 7]	
		[70]	12	36/96 (37,5)	1/46 (2,2)	RB=17,25 [3,25; 98,63] Peto OR=6,18 [2,78; 13,71] OR=27,00 [4,15; 1119,52] RD=0,35 [0,24; 0,46]	<0,0001^ <0,05*	3 [3; 5]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=0,52; df=3; p=0,91)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,22; df=3; p=0,97)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=0,50; df=3; p=0,92)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=0,90; df=3; p=0,83)</b>						RB=11,31 [6,61; 19,34] Peto OR=7,31 [5,30; 10,08] OR=16,64 [9,43; 29,34] RD=0,31 [0,27; 0,35]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	4 [3; 4]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						RB=1,81 [0,84; 3,88] Peto OR=3,10 [2,06; 4,65] OR=7,69 [3,28; 18,02] RD=45,4 [39,9; 50,9]^ ^	>0,05* <0,0001* <0,0001* <0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametr RB. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,13$ ).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametry Peto OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR ( $p=0,0000$ ) i OR ( $p=0,0000$ ).

Tabela 72. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*	
<b>Pacjenci z <math>\geq 50\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Infliksymab vs placebo	[5]	10	96/99 (97,0)	11/51 (21,6)	RB=4,50 [2,80; 7,77] Peto OR=38,97 [18,51; 82,05] OR=116,36 [28,35; 640,97] RD=0,75 [0,62; 0,85]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
		[8]	10	274/301 (91)	6/77 (8)	RB=11,68 [5,69; 25,16] Peto OR=75,40 [42,62; 133,39] OR=120,09 [45,64; 360,15] RD=0,83 [0,75; 0,89]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
		[17]	10	79/84 (94,0)	6/45 (13,3)	RB=7,05 [3,58; 15,06] Peto OR=35,29 [16,49; 75,51] OR=102,70 [26,10; 437,62] RD=0,81 [0,67; 0,89]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 2]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=4,70; df=2; p=0,095)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,20; df=2; p=0,20)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=0,04; df=2; p=0,98)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=1,34; df=2; p=0,51)</b>						RB=6,84 [3,77; 12,41] Peto OR=51,62 [34,38; 76,18] OR=114,57 [59,94; 218,99] RD=0,81 [0,75; 0,86]	$<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$	2 [2; 2]
	Etanercept vs placebo	[63]	12	94/162 (58)	24/166 (14)	RB=4,01 [2,74; 5,97] Peto OR=6,59 [4,20; 10,34]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	3 [2; 3]	

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI] *	Wartość p	NNT [95% CI] *	
						OR=8,18 [4,67; 14,55] RD=0,44 [0,34; 0,52]			
		[67]	12	126/196 (64)	18/193 (9)	RB=4,89 [4,45; 10,87] Peto OR=10,50 [6,96; 15,84] OR=17,50 [9,68; 32,58] RD=0,55 [0,47; 0,62]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 3]	
		[69]	12	40*/57 (70)	6*/55 (11)	RB=6,43 [3,14; 13,99] Peto OR=11,32 [5,35; 23,96] OR=19,22 [6,40; 63,44] RD=0,59 [0,43; 0,72]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 3]	
		[70]	12	66/96 (68,5)	4/46 (8,7)	RB=7,91 [3,34; 20,19] Peto OR=10,87 [5,39; 21,89] OR=23,10 [7,25; 94,38] RD=0,60 [0,45; 0,71]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*	2 [2; 3]	
		<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=4,26; df=3; p=0,23)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,01; df=3; p=0,39)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=5,55; df=3; p=0,14)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=6,26; df=3; p=0,0996)</b>					RB=5,66 [4,33; 7,41] Peto OR=9,10 [7,01; 11,82] OR=13,48 [9,58; 94,38] RD=0,54 [0,46; 0,61]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 3]
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					RB=1,17 [0,74; 1,85] Peto OR=5,67 [3,55; 9,06] OR=8,02 [3,53; 18,25] RD=27,6 [18,4; 36,8] <sup>^^</sup>	>0,05* <0,0001* <0,0001* <0,05*	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametr RB. Analiza nie wykazała heterogenności danych ( $p=0,50$ ).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametry Peto OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR ( $p = 0,0000$ ) i OR ( $p = 0,0000$ ).

Tabela 73. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*	
<b>Pacjenci z <math>\geq 90\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Infliksymab vs placebo	[5]	10	57/99 (57,6)	1/51 (2,0)	RB=29,36 [5,54; 166,80] Peto OR=10,27 [5,15; 20,51] OR=67,86 [10,48; 2779,71] RD=0,56 [0,44; 0,65]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
		[8]	10	172/301 (57)	1/77 (1)	RB=44,00 [8,15; 249,89] Peto OR=9,43 [5,71; 15,58] OR=101,33 [17,02; 4077,34] RD=0,56 [0,49; 0,62]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
		[14]	10	142*/314 (45,2)	1*/208 (0,5)	RB=94,06 [16,87; 533,98] Peto OR=9,44 [6,38; 13,98] OR=170,90 [29,32; 6828,87] RD=0,45 [0,39; 0,50]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	3 [2; 3]	
		[17]	10	48/84 (57,1)	0/45 (0)	RB=52,49 [7,25; infinity] Peto OR=11,32 [5,37; 23,88] OR=120,92 [14,05; infinity] RD=0,57 [0,46; 0,67]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	2 [2; 3]	
	<b>Metaanaliza RB (Cochran <math>Q=0,72</math>; <math>df=3</math>; <math>p=0,87</math>)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran <math>Q=0,22</math>; <math>df=3</math>; <math>p=0,97</math>)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran <math>Q=0,44</math>; <math>df=3</math>; <math>p=0,93</math>)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran <math>Q=9,38</math>; <math>df=3</math>; <math>p=0,02</math>)</b>						RB=53,74 [19,07; 151,44] Peto OR=9,78 [7,51; 12,73] OR=116,26 [39,94; 339,27] RD=0,53 [0,46; 0,60]	$<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$ $<0,0001^*$	2 [2; 3]
	Etanercept vs placebo	[63]	12	19/162 (12)	1/166 (1)	RB=19,47 [3,39; 113,77] Peto OR=6,94 [2,81; 17,12] OR=21,92 [3,38; 916,29] RD=0,11 [0,07; 0,17]	$<0,001^{\wedge}$ $<0,05^*$	9 [6; 16]	
		[67]	12	21/196 (11)	1/193 (1)	RB=20,68 [3,60; 120,54] Peto OR=6,73 [2,85; 15,88] OR=23,04 [3,61; 957,66] RD=0,10 [0,06; 0,15]	$<0,0001^{\wedge}$ $<0,05^*$	10 [7; 16]	

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RB/Peto OR/ OR/ RD [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
		[69]	12	6*/57 (11)	0*/55 (0)	RB=12,55 [1,57; infinity] Peto OR=7,83 [1,52; 40,26] OR=14,01 [1,19; infinity] RD=0,11 [0,04; 0,21]	<b>0,03<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	10 [5; 28]
		[70]	12	13/96 (3,5)	1/46 (2,2)	RB=6,23 [1,12; 36,82] Peto OR=3,56 [1,10; 11,53] OR=7,05 [0,99; 306,07] RD=0,11 [0,01; 0,20]	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b> <b>&lt;0,05*</b>	9 [5; 85]
	<b>Metaanaliza RB (Cochran Q=0,89; df=3; p=0,83)</b> <b>Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=1,02; df=3; p=0,80)</b> <b>Metaanaliza OR (Cochran Q=0,83; df=3; p=0,84)</b> <b>Metaanaliza RD (Cochran Q=0,10; df=3; p=0,99)</b>					RB=14,23 [5,00; 40,50] Peto OR=6,09 [3,61; 10,26] OR=16,04 [5,44; 47,26] RD=0,11 [0,08; 0,14]	<b>&lt;0,0001*</b> <b>&lt;0,0001*</b> <b>&lt;0,0001*</b> <b>&lt;0,0001*</b>	10 [8; 13]
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						RB=3,71 [0,83; 16,52] Peto OR=1,61 [0,89; 2,88] OR=7,10 [1,55; 32,59] RD=42,0 [34,6; 49,4] <sup>^^</sup>	<b>&gt;0,05*</b> <b>&gt;0,05*</b> <b>0,01 &lt; p</b> <b>&lt;0,05*</b> <b>&lt;0,05*</b>

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametry RB i Peto OR. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametru RB ( $p=0,0859$ ), ale nie wykazała heterogenności danych przy obliczaniu parametru Peto OR ( $p=0,11$ ).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni, gdy obliczano parametry OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru OR ( $p=0,0117$ ).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 74. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia ± SD	Grupa wspólnego komparatora - placebo Średnia ± SD	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	Infliksymab vs placebo	[8]	10	85,5 ± 21,4 [N=301]	6,1 ± 29,9 [N=77]	79,4 [75,55; 85,25]	<0,0001 <sup>^</sup> <0,05*
	Etanercept vs placebo	[63]	12	52,6 ± 2,7 [N=162]	14,0 ± 2,6 [N=166]	38,92 [38,34; 39,49]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						<b>WMD=40,80</b> <b>[30,58; 51,02]</b>

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,0001) większą** procentową poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych (p=0,0000).

Tabela 75. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Średnia ± SD	Grupa wspólnego komparatora – placebo Średnia ± SD	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p	
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Infliksymab vs placebo	[6]	10	79,4 ± 30,9 [N=99]	15,9 ± 40,1 [N=51]	63,5 [75,08; 51,92]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
	Etanercept vs placebo	[63]	12	50,8 ± 4,8 [N=162]	10,9 ± 4,8 [N=166]	39,9 [38,86; 40,94]	<0,001 <sup>^</sup> <0,05*	
		[70]	12	7,4 ± 54,5 [N=96]	1,2 ± 5,2 [N=46]	6,20 [-9,61; 22,01]	<0,0001 <sup>^</sup> >0,05*	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=35,70; df=1; p&lt;0,0001)</b>						<b>39,60 [38,57; 40,64]</b>	<b>&lt;0,0001*</b>
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						<b>WMD=24,11</b> <b>[5,88; 42,35]</b>	<b>0,001&lt;p</b> <b>&lt;0,01*</b>

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. <sup>^</sup> Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie ( $0,001 < p < 0,01$ ) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ( $p=0,0096$ ).

#### 5.2.3.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU W LECZENIU UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW W PORÓWNANIU DO ETANERCEPTU [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach [1]-[4], [14]-[15], [17]-[18] (infliksymab vs placebo) i [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] (etanercept vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem etanerceptu. Wyników badań [69], [70]-[71] z zakresu profilu bezpieczeństwa nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Tabela 76. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]	
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Infliksymab vs placebo	[1]	10	1/11 (9,1*)	0/11 (0*)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	
		[14]	14	16*/314 (5,1)	5*/208 (2,4)	RR=2,12 [0,82; 5,51]	>0,05	-	
		[17]	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR=4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-	
	Metaanaliza (Cochran Q=0,54; df=2; p=0,77)						Peto OR=2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-
	Etanercept vs placebo	[67]	12	2/196 (1,0*)	2/193 (1,0*)	0,98 [0,18; 5,54]	>0,05	-	
		[69]	12	1/57 (1,8*)	4/55 (7,3*)	0,24 [0,04; 1,55]	>0,05	-	
		[70]	12	3/96 (3,1*)	3/46 (6,5*)	0,48 [0,11; 2,03]	>0,05	-	
	Metaanaliza (Cochran Q=0,91; df=2; p=0,63)						0,48 [0,17; 1,36]	0,17	-

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
<b>Wynik porównania pośredniego</b>						<b>Peto OR=4,70 [1,22; 18,20]</b>	<b>0,01 &lt; p &lt; 0,05</b>	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie (0,01 < p < 0,05) większym ryzykiem** rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych (p=0,02).

Tabela 77. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*	
Poszczególne działania niepożądane	Reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia	Infliksymab vs placebo	[1]	10	0/11 (0)**	0/11 (0)**	-	-	-
			[14]	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	>0,05	-
			[17]	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR=4,76 [0,43; 52,10]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,85; df=2; p=0,65)</b>					Peto OR=1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
	Etanercept vs placebo	[63]	12	28/162 (17)	12/166 (7)	2,39 [1,28; 4,51]	<0,05	10 [6; 33]	
		[67]	12	26/196 (13)	11/193 (6)	2,33 [1,20; 4,54]	<0,05	14 [8; 56]	
	<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,003; df=1; p=0,95)</b>					2,36 [1,48; 3,76]	<b>0,0003</b>	12 [8; 24]	
	<b>Wynik porównania pośredniego</b>						Peto OR=0,70 [0,32; 1,51]	>0,05	-
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Infliksymab vs placebo	[14]	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62; 1,48]	>0,05	-
			[17]	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR=4,94 [0,89; 27,41]	>0,05	-
<b>Metaanaliza (Cochran Q=3,28; df=1; p=0,07)</b>					Peto OR=1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-		



Punkt końcowy	Porównanie	Referencje	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora - placebo n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*	
	Etanercept vs placebo	[63]	12	15/162 (9)	19/166 (11)	0,81 [0,43; 1,52]	>0,05	-	
		[67]	12	26/196 (13)	25/193 (13)	1,02 [0,62; 1,70]	>0,05	-	
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,32; df=1; p=0,57)</b>					0,93 [0,63; 1,39]	0,73	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=1,17 [0,60; 2,29]	>0,05	-
	<b>Ból głowy</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	<b>&lt;0,05</b>	15 [9; 56]
		Etanercept vs placebo	[63]	12	19/162 (12)	11/166 (7)	1,77 [0,88; 3,56]	>0,05	-
			[67]	12	23/196 (12)	15/193 (8)	1,51 [0,82; 2,78]	>0,05	-
		<b>Metaanaliza (Cochran Q=0,11; df=1; p=0,74)</b>					1,62 [1,02; 2,58]	<b>0,043</b>	
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					1,41 [0,63; 3,13]	>0,05	-
	<b>Nudności</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	12/314 (3,8)	8/207 (3,9)	0,99 [0,42; 2,32]	>0,05	-
		Etanercept vs placebo	[63]	12	4/162 (2)	2/166 (1)	2,05 [0,45; 9,48]	>0,05	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					0,48 [0,07; 3,22]	>0,05	-
	<b>Zapalenie zatok</b>	Infliksymab vs placebo	[14]	14	20/314 (6,4)	3/207 (1,4)	4,39 [1,42; 13,77]	<b>&lt;0,05</b>	21 [12; 64]
		Etanercept vs placebo	[63]	12	0/162 (0)	1/166 (1)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,99]	>0,05	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					Peto OR=23,10 [0,42; 1276,36]	>0,05	-
	<b>Oslabienie</b>	Infliksymab vs placebo	[17]	10	6/84 (7,1)	2/45 (4,4)	1,61 [0,39; 6,82]	>0,05	-
		Etanercept vs placebo	[63]	12	6/162 (4)	5/166 (3)	1,23 [0,41; 3,73]	>0,05	-
		<b>Wynik porównania pośredniego</b>					1,31 [0,19; 9,16]	>0,05	-

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. \*\* zsumowana liczba pacjentów z zakażeniem, w tym z ciężkim zakażeniem. \*\* Przy obliczeniach zastosowano metodę korekty zerowej.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia ( $p=0,36$ ), zakażenie górnych dróg oddechowych ( $p=0,64$ ), ból głowy ( $p=0,40$ ), nudności ( $p=0,45$ ), zapalenie zatok ( $p=0,13$ ), osłabienie ( $p=0,79$ ).

## **6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

### **6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 69 badań klinicznych o niższej wiarygodności (opisanych w 72 publikacjach):

- 6 badań prospektywnych z grupą kontrolną — [82]-[87],
- 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną — [88]-[92],
- 19 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej (opisanych w 22 referencjach) — [93]-[114],
- 9 badań retrospektywnych badań bez grupy kontrolnej — [115]-[123],
- 30 opisów przypadku — [124]-[153],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

### **6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność infliksymabu stosowanego w terapii łuszczycy plackowatej [82], [84], [86], [90], [93], [94], [96], [97], [98], [99], [100], [102], [103], [106], [110], [111], [112], [113], [114], [101], [115], [118], [119], [120], [121], [122], [124]-[144], [146]-[148], [150]-[152]. Dodatkowo w badaniach o niższej wiarygodności, w których porównywano skuteczność infliksymabu oraz innych leków biologicznych odnotowywano większą skuteczność infliksymabu w odniesieniu do ustekinumabu [92], etanerceptu czy adalimumabu podczas pierwszych tygodni leczenia [85], [89], [90], [94]. Natomiast w badaniu [92], w którym porównywano skuteczność leczenia konwencjonalną metodą PUVA względem terapii różnymi lekami biologicznymi, tylko w przypadku infliksymabu zaobserwowano podobną skuteczność leczenia, podczas gdy pozostałe analizowane leki biologiczne (etanercept, adalimumab, ustekinumab) wykazywały mniejszą skuteczność niż leczenie metodą PUVA. Autorzy badań [93], [94], [100], [106], [111], [112], [121], [147] zwracają także uwagę na skuteczność infliksymabu podczas leczenia łuszczycy u pacjentów, którzy nie reagowali na stosowane wcześniej leczenie metodami tradycyjnymi, czy też z wykorzystaniem innych leków biologicznych, w szczególności w przypadku niewrażliwości na leczenie etanerceptem. Dodatkowo w badaniu [91] stwierdzono, że infliksymab osiągał najwyższą wartość wskaźnika 4-letniego przeżycia leku. Po 4 latach aż 70% pacjentów nadal stosowało infliksymab, podczas gdy dla adalimumabu i etanerceptu wskaźnik ten wynosił około 40%. Dobre efekty leczenia

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



odnotowano także w przypadku stosowania terapii łączonej, w czasie której pacjentom w trakcie terapii metotreksatem podano jedną lub dwie dawki infliksymabu. Już po pierwszej infuzji tego leku zaobserwowano u pacjentów szybkie zmniejszenie się zmian łuszczycowych [126], [129].

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej [82], [84], [86], [91], [93]-[94], [96], [98], [99], [100], [102], [103], [104], [110], [111], [112], [113], [114], [101], [115], [119], [120], [121], [122].

Jednym z niepokojących i dość często pojawiających się działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu jest zmniejszenie odpowiedzi klinicznej na skutek wystąpienia reakcji autoimmunologicznej [94], [102], [103], [117]. U pacjentów z wysokim mianem ADAs (przeciwciała przeciwlekowe) obserwuje się zmniejszoną reakcję na leczenie, dlatego w trakcie terapii konieczne jest monitorowanie poziomu ADAs, aby zachować skuteczność leczenia [94].

Rozwiązaniem tego problemu może być zastosowanie nowego podejścia w leczeniu łuszczycy nazywanego „hit and run”. Leczenie polega na zastosowaniu efektywnie działającego leku, jakim w analizowanym przypadku jest infliksymab, a następnie podtrzymanie pozytywnego działania leku przez wprowadzenie innego leku biologicznego. Takie podejście ma zapobiegać wytworzeniu oporności na infliksymab u pacjentów podczas jego długotrwałego stosowania [137]. Jednak inne badanie [138], w którym zastosowano w leczeniu łuszczycy podejście „hit and run” przez okres dłuższy niż 3 miesiące wykazało rozwinięcie się u pacjentów oporności na obydwa, stosowane podczas terapii leki i nawrót choroby.

**Podsumowując**, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie infliksymabu daje korzystne efekty leczenia od umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów.

## 7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

### 7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 63 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Odnaleziono:

- 34 przeglądów systematycznych — [167]–[200],

- 22 przeglądów systematycznych z metaanalizą — [201]– [222],
- 7 raportów HTA— [223]–[229].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

## 7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

**W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [167]-[229], które dotyczyły zastosowania infliksymabu względem wybranych komparatorów (adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu, placebo) w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą.**

Autorzy opracowań wtórnych wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy [167], [168], [175], [184], [185], [190], [192], [194], [196], [205], [206], [212], [215], [216], [210], [212], w tym także łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [172], [173], [177], [201], [202], [203], [217], [220], [221]. Wyniki uzyskane z badań, w których podawano pacjentom różne dawki infliksymabu pokazały, że najwyższą skuteczność wykazuje on przy podaniu w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg [167], [168], [172], [173], [205], a eskalacja dawki nie zwiększała skuteczności klinicznej leku. Dodatkowo długoterminowe (trwające przynajmniej 33 tygodnie) badania kliniczne także wskazują na skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy [183], [198].

Wyniki uzyskane przez Autorów opracowań wtórnych wykazały, że w porównaniu do innych leków biologicznych (adalimumabu, etanerceptu, ustekinumabu, efalizumabu, alefaceptu, certolizumabu pegol) infliksymab wykazywał najwyższą skuteczność w leczeniu łuszczycy [167], [175], [192], [194], [196], [202], [203], [205], [206], [212], [216], [217], [218], [220], [210], [212], [221], co sugeruje, że to właśnie infliksymab powinien być najbardziej zalecanym lekiem w terapii osób chorych na łuszczycę. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Riveros i wsp. 2013 [211] wskazują, że infliksymab charakteryzuje się najlepszym bilansem korzyści względem ryzyka spośród leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy.

Wśród opracowań wtórnych odnaleziono 8 publikacji [201], [208], [209], [210], [211], [212], [221], [229], w których Autorzy porównali infliksymab, etanercept, ustekinumab i adalimumab, a w przypadku opracowania [212] dodatkowo także alefacept, stosowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, za pomocą metaanalizy sieciowej. Uzyskane wyniki metaanaliz sieciowych wykazały istotnie wyższą skuteczność kliniczną infliksymabu względem etanerceptu, ustekinumabu i

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



adalimumabu mierzoną jako  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [210], [211], [221], [229]. Dodatkowo, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a komparatorami w zakresie profilu bezpieczeństwa, ogólnej oceny lekarza oraz oceny jakości życia [229]. Podobnie w kolejnej metaanalizie sieciowej, także wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną infliksymabu w stosunku do innych terapii przewlekłej łuszczycy plackowatej w zakresie odsetka pacjentów, który uzyskał  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [208]. Wyniki te potwierdzają rezultaty uzyskane w opracowaniu [212], w którym wykazano istotnie statystycznie mniejszą skuteczność ustekinumabu niż infliksymabu, przy równoczesnej istotnie statystycznie wyższej skuteczności ustekinumabu w porównaniu do pozostałych objętych analizą leków (etanerceptu, adalimumabu i alefaceptu). Również Autorzy metaanalizy sieciowej opartej na uporządkowanym modelu probitowym wykazali, że infliksymab jest najskuteczniejszym lekiem biologicznym w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Prawdopodobieństwo uzyskania  $\geq 75\%$  poprawy ocenianej za pomocą wskaźnika PASI zostało oczasowane na 80,5% w przypadku leczenia infliksymabem, podczas gdy dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu wyniosło odpowiednio: 67,5%, 66,2% i 51,9% [209]. Natomiast Autorzy opracowania [201], na postawie przeprowadzonej analizy uznali, że wszystkie wzięte pod uwagę leki biologiczne (infliksymab, etanercept, ustekinumab, adalimumab) są równie skuteczne.

Autorzy opracowań wtórnych zwracają także uwagę na fakt, że terapia łuszczycy lekami biologicznymi prowadzi do obniżenia ryzyka występowania objawów toksyczności w porównaniu do leczenia konwencjonalnego środkami ogólnoustrojowymi [168], [171], [203] i stanowi atrakcyjną alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia łuszczycy [182], [184], [193].

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych, w przypadku stosowania infliksymabu, a częstością występowania działań niepożądanych podczas podawania innych leków (adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu) [167], czy też placebo [217]. Przeprowadzone analizy w zakresie profilu bezpieczeństwa wskazują, że infliksymab jest dobrze tolerowany przez pacjentów [172], [184], [185], [193]. Jednym z częstych działań niepożądanych podczas leczenia infliksymabem według Bremmer i wsp. 2009 jest występowanie reakcji na wlew, jednak wyniki badań wskazują, że można temu zapobiec poprzez utrzymanie stałego schematu dawkowania [170]. Z drugiej strony według Semble i wsp. 2014 [176] stosowanie infliksymabu wiąże się z najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji na wlew w porównaniu do etanerceptu i adalimumabu. Część badań wskazuje na możliwość występowania podczas terapii infliksymabem zwiększonego ryzyka infekcji [169], [172], [176], [187], [193], [204], jednak wciąż brak jest konkretnych wyników dotyczących związku pomiędzy terapią inhibitorami TNF- $\alpha$ , a częstością występowania infekcji [169]. Autorzy niektórych

badają zwracają uwagę na fakt, że stosowanie infliksymabu wiąże się z ryzykiem powstawania przeciwciał anti-infliksymab [173], [174], [183]. Na podstawie przeprowadzonej analizy Hsu i wsp. 2014 [174] wskazują, że powstawanie przeciwciał anti-infliksymab może prowadzić do obniżenia stężenia leku w surowicy krwi oraz zmniejszenia skuteczności klinicznej leczenia.

**Podsumowując**, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów oraz na większą skuteczność kliniczną tego leku w porównaniu do pozostałych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

## 8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa infliksymabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*<sup>®</sup>.

### 8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima<sup>®</sup> [230]**

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczeniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane z danych z badań klinicznych leku oraz od momentu wprowadzenia do obrotu, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 78. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [230].

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Bardzo często	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).
	Często	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
	Niezbyt często	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza).
	Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	Rzadko	Chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak.
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodszych oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrodzającym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla.
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
	Niezbyt często	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
	Rzadko	Agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczeniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	Depresja, bezsenność.
	Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	Apatia.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy.
	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
	Niezbyt często	Napad padaczkowy, neuropatia.
	Rzadko	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Zapalenie spojówek.
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
	Rzadko	Wewnętrzne zapalenie oka.
	Częstość nieznaną	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Tachykardia, kołatania serca.
	Niezbyt często	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
	Rzadko	Sinica, wysięk osierdziowy.
	Częstość nieznaną	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
	Rzadko	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
	Często	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
	Niezbyt często	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
	Rzadko	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności.
	Często	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
	Niezbyt często	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Często	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
	Rzadko	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką.
	Częstość nieznaną	Niewydolność wątroby.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Częstość nieznaną	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	Zakażenie układu moczowego.
	Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Niezbyt często	Zapalenie pochwy.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Reakcje związane z infuzją, ból.
	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
	Niezbyt często	Zaburzenia procesów gojenia.
	Rzadko	Zmiany ziarniniakowe.
<b>Badania diagnostyczne</b>	Niezbyt często	Dodatknie autoprzeciwiła.
	Rzadko	Nieprawidłowy układ dopełniacza.

#### *Objawy związane z infuzją*

Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde zdarzenie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 godziny po infuzji. W badaniach klinicznych III fazy, u około 18% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymującymi placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzesano leczenia u około 3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie. W grupie lezonej infliksymabem, w której reakcja poinfuzyjna wystąpiła w fazie indukcji (do 6 tygodnia), w okresie leczenia podtrzymującego (od 7 do 54 tygodnia) reakcja poinfuzyjna wystąpiła u 27% pacjentów. W grupie, w której w fazie indukcji nie wystąpiła reakcja poinfuzyjna, w okresie leczenia podtrzymującego wystąpiła ona u 9% pacjentów. W badaniu klinicznym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ASPIRE), czas trwania pierwszych trzech wlewów miał wynosić 2 godziny. U pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie reakcje poinfuzyjne, czas trwania kolejnych wlewów mógł być skrócony do nie mniej niż 40 minut. W tym badaniu klinicznym, 66% pacjentów (687 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 90 minut lub krócej, a 44% pacjentów (454 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania -60 minut lub krócej. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem, którzy otrzymali przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów a ciężkie reakcje związane z infuzją u 0,4% pacjentów. W badaniu klinicznym SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymab w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymab w skojarzeniu z AZA oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii.

Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (< 1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymab w monoterapii. Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymabu na rynek z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek. Niezmiernie rzadko obserwowano także przypadki przemijającej utraty wzroku oraz niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego, występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji infliksymabu.

#### *Reakcje na wlew po ponownym podaniu infliksymabu*

Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu w porównaniu z ponownym leczeniem według schematu indukcyjnego (maksymalnie cztery wlewy w tygodniu zerowym, 2., 6. i 14.) po rzucie choroby. Pacjenci nie otrzymywali równolegle żadnych leków immunosupresyjnych. Poważne reakcje na wlew stwierdzono u 4% (8/219) pacjentów z grupy poddanej ponownemu leczeniu oraz u < 1% (1/222) pacjentów z grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu. Większość poważnych reakcji na wlew miała miejsce podczas drugiego wlewu w 2. tygodniu. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką podtrzymującą a pierwszą dawką reindukcyjną wynosił od 35 do 231 dni. Objawy obejmowały między innymi duszność, pokrzywkę, obrzęk twarzy i niedociśnienie. We wszystkich przypadkach leczenie infliksymabem przerwano i (lub) zastosowano inne leczenie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych.

#### *Nadwrażliwość typu późnego*

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy reakcje nadwrażliwości typu późnego występowały we wczesnym okresie leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów, z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów występował świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, bóle gardła i bóle głowy. Brak wystarczających danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości typu późnego po przerwie w stosowaniu infliksymabu dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane z badań klinicznych sugerują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu. W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzanimi infuzjami u pacjentów z chorobą Crohna (badanie ACCENT I) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.

#### *Immunogenność*

U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko infliksymabowi, było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



(około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją. W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym infliksymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg, wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia). U pacjentów z chorobą Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko infliksymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano infliksymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec infliksymabu powstały u około 28% pacjentów.

### *Zakażenia*

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo. W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych. W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek zakażenia są najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi. Niektóre z tych przypadków były śmiertelne. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji.

### *Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

W badaniach klinicznych infliksymabu, w których leczono 5 780 pacjentów, obejmujących 5 494 pacjento-lat, stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1 600 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento-lat. W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych infliksymabu i obejmującej 6 234 pacjento-lat (3 210 pacjentów) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami. Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek. W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono infliksymabem w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Crohna. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 pacjentów grupy kontrolnej (mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%])). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi. Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, rzadko, przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych infliksymabem, z których większość stanowiła młodzież oraz młodzi dorośli mężczyźni.

### *Niewydolność serca*

W II fazie badań oceniających wpływ infliksymabu na wystąpienie zastoinowej niewydolności serca (CHF - congestive heart failure) obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu pogarszającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory  $\leq$  35%) podano 3 infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek stwierdzono przypadki pogorszenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących infliksymab, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### *Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych*

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności AlAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT  $\geq 5$  razy niż górna granica normy (patrz Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej AlAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących infliksymab niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania infliksymabu w monoterapii, jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania infliksymabu albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu na rynek, u pacjentów otrzymujących infliksymab, bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

### *Przeciwciała przeciwdrożdżowe (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)*

W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowy pacjentów leczonych infliksymabem, u których na początku leczenia nie wykryto ANA, stwierdzono obecność tych przeciwciał w trakcie leczenia, w porównaniu do około jednej piątej pacjentów z grupy placebo. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu dsDNA stwierdzono u około 17% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymabem pozostało anty-ds DNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu tocznia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często.

### Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### *Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość*

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała



część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remsima. W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remsima. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

### *Zakażenia*

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remsima. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remsima należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remsima. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  - ang. tumour necrosis factor alpha) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF $\alpha$  jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem. Należy zauważyć, że zahamowanie TNF $\alpha$  może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne;

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remsima i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybiczne do czasu opanowania zakażenia.

### *Gruźlica*

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Remsima. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remsima. Inwazyjne zakażenia grzybicze. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym



się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remsima przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

#### *Choroba Crohna z przetokami*

U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

#### *Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)*

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remsima oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

#### *Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych*

Po wprowadzeniu infliksymabu na rynek bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AIAT jest  $\geq 5$  razy większa niż

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



górną granicę normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remsima i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń. Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry. W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF $\alpha$  - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF $\alpha$ . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z anakinrą.

#### *Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu*

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w skojarzeniu z abataceptem.

#### *Równoczesne podawanie innych leków biologicznych*

Ilość informacji dotyczących podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS. Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

#### *Szczepienia*

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF. Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

#### *Zjawiska autoimmunizacyjne*

Względny niedobór TNF $\alpha$  wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remsima wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima.

### *Przypadki neurologiczne*

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain- Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

### *Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne*

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



śledziony (ang. *Hepatosplenic T-cell Lymphoma*, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Wszystkie przypadki tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiły u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w większości dotyczyły młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z infliksymabem lub bezpośrednio przed przyjęciem infliksymabu. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo, czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego. Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

#### *Niewydolność serca*

Produkt leczniczy Remsima należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remsima.

#### *Reakcje hematologiczne*

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

*Inne*

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remsima muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki. W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane sugerują, że infliksymab nie pogarsza i nie powoduje wystąpienia zwężenia jelita.

**Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Remsima®****[231]**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Remsima®, były: zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie zatok (stan zapalny zatok), nudności (mdłości), ból brzucha (żołądka), a także reakcje i ból związane z infuzją. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych.

Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość (alergia) na infliksymab, ani u pacjentów z nadwrażliwością (alergią) na białka mysie lub inne składniki leku Remsima. Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów z gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub niewydolnością serca (niezdolność serca do pompowania wystarczającej ilości krwi) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

**Raporty FDA [232]-[248]**

Na stronach FDA zidentyfikowano ostrzeżenia [232]-[235] dotyczące możliwości wystąpienia chłoniaków oraz innych nowotworów, w tym także nowotworów prowadzących do zgonu, u dzieci i młodzieży leczonych blokerami TNF (w tym preparatem Remicade). Po wprowadzeniu leków będących blokerami TNF do obrotu, odnotowano przypadki wystąpienia ostrej przewlekłej białaczki, podczas leczenia tymi środkami reumatoidalnego zapalenia stawów, a także innych chorób, w których stosuje się blokery TNF. Jednak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jak i z chorobą Crohna, ryzyko rozwoju nowotworu może być nawet kilka krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [233], [240]. Autorzy raportów podkreślają, że zarówno w trakcie leczenia blokerami TNF, jak i po jego zakończeniu, pacjenci powinni być dokładnie badani pod kątem ewentualnego rozwoju nowotworu. W 2004 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centcor) poinformował służby zdrowia o możliwości rozwoju nowotworów podczas stosowania leku Remicade [240] oraz o zmianach, które zostały wprowadzone do informacji o leku Remicade dotyczące ostrzeżeń i działań niepożądanych podczas

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



stosowania tego produktu. W przeprowadzonych kontrolowanych badaniach, odnotowano więcej przypadków wystąpienia chłoniaka u pacjentów przyjmujących blokery TNF niż w grupie kontrolnej. Występowanie nowotworów złośliwych obserwowano także w niekontrolowanych badaniach otwartych, gdzie częstość ich występowania była znacznie wyższa niż przewidywano. Ryzyko wystąpienia chłoniaków może być znacznie wyższe wśród pacjentów z chorobą Crohna i reumatoidalnym zapaleniem stawów, a w szczególności u pacjentów z wysoką aktywnością choroby oraz w przypadku długiego leczenia immunosupresyjnego niż ryzyko wystąpienia chłoniaków w populacji ogólnej [244], [245] .

Odnaleziono także ostrzeżenia [236], [242], [247], dotyczące możliwości wystąpienia zakażeń grzybiczych podczas stosowania leków takich jak Humira (adalimumab), Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), oraz Remicade (infliksymab). Gdy u pacjenta wystąpi zakażenie grzybicze, leczenie blokerami TNF powinno być natychmiast zawieszono, aż do czasu wyleczenia infekcji. Brak właściwego rozpoznania u pacjentów leczonych blokerami TNF chorób takich jak: płucna, rozsiana postać histoplazmozy, kokcydiodomikoza, drożdżycy, a także inne zakażenia grzybicze było przyczyną wdrożenia odpowiedniego leczenia z opóźnieniem, co w niektórych przypadkach mogło być przyczyną zgonu [247].

Zidentyfikowano także ostrzeżenie [237] dotyczące możliwości wystąpienia raka skóry, czerniaka oraz raka neuroendokrynnego skóry u pacjentów leczonych blokerami TNF, w tym preparatem Remicade (infliksymab). Dodatkowo autorzy zwracają uwagę na fakt, że pomimo braku wystarczających danych dotyczących równoczesnego stosowania infliksymabu z innymi lekami biologicznymi, nie jest zalecane stosowanie infliksymabu w połączeniu z innym lekiem biologicznym, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie infliksymabu i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji, przy braku wyraźnych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii łączonej [237]. Nie ma także wystarczających danych na temat stosowania żywych szczepionek podczas terapii blokerami TNF, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia infekcji, stosowania żywych szczepionek nie jest zalecane podczas leczenia infliksymabem [238].

W październiku 2001 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) poinformował służby zdrowia, że zarówno podczas badań klinicznych jak i po wprowadzeniu leku Remicade do obrotu odnotowano podczas leczenia infliksymabem przypadki wystąpienia gruźlicy oraz innych poważnych zakażeń oportunistycznych w tym histoplazmozy, listeriozy czy pneumocystodozy. Z czego niektóre z nich były śmiertelne [241].



Także w październiku 2001 na stronach FDA, opublikowano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii z wykorzystaniem preparatu Remicade u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (CHF). Po przeglądzie wstępnych wyników z badań drugiej fazy, wśród 150 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością serca, odnotowano wyższą częstość zgonów oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u pacjentów otrzymujących Remicade, zwłaszcza w wyższej dawce - 10 mg/kg. Siedmiu ze 101 pacjentów podczas terapii infliksymabem zmarło, natomiast w grupie 49 osób otrzymujących placebo nie odnotowano żadnego zgonu [240].

W grudniu 2004 FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centcor) poinformował służby zdrowia, że od momentu wprowadzenia preparatu Remicade do obrotu, u pacjentów leczonych infliksymabem odnotowano występowanie ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczkę, zapalenie wątroby czy cholestazę. Dodatkowo w niektórych przypadkach zdiagnozowano także występowanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby [243], [246].

W raporcie FDA z marca 2009 roku [248] przedstawiono ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia podczas stosowania infliksymabu takich zdarzeń niepożądanych jak: poważne infekcje, chłoniak T-komórkowy śledzionowo-wątrobowy, reaktywacja HBV, hepatotoksyczność, powikłania u pacjentów z niewydolnością serca, zmiany hematologiczne, nadwrażliwość na lek, zmiany neurologiczne, nowotwory, reakcje autoimmunologiczne. Zgłaszane przez pacjentów zakażenia obejmowały: czynną gruźlicę (w tym reaktywację utajnionej formy gruźlicy), zakażenia grzybicze (w tym histoplazmoza, kandydoza, aspergilozy, blastomykozy, pneumocystozy), a także bakteryjne, wirusowe oraz inne infekcje wywołane przez patogeny oportunistyczne. Obserwowane u pacjentów leczonych blokerami TNF, przypadki występowania rzadkiego chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego miały bardzo agresywny przebieg i prowadziły do śmierci. Wszystkie przypadki wystąpienia tego typu chłoniaka podczas stosowania preparatu Remicade obserwowano u młodych pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Jednak wszyscy ci pacjenci otrzymywali infliksymab w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Reaktywacja HBV, podczas stosowania blokerów TNF była obserwowana u pacjentów będących nosicielami wirusa i w niektórych przypadkach prowadziła do śmierci. W większości doniesień dotyczących reaktywacji HBV pacjenci oprócz blokerów TNF otrzymywali także inne leki hamujące aktywność układu odpornościowego, co również mogło przyczynić się do nawrotu choroby. Po wprowadzeniu preparatu Remicade do obrotu stosunkowo rzadko opisywano przypadki wystąpienia u pacjentów ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczkę, zapalenie wątroby oraz zastój żółci. Natomiast autoimmunologiczne zapalenie wątroby zdiagnozowano tylko w nielicznych przypadkach. Wśród pacjentów stosujących Remicade opisano także przypadki leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i pancytopenii, z czego niektóre z nich kończyły się zgonem.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Stosowanie Remicadu wiązało się u niektórych pacjentów z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, czasami wymagających hospitalizacji. Większość reakcji nadwrażliwości takich jak duszności, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze występowało podczas lub w ciągu 2 godzin od infuzji leku. W rzadkich przypadkach, podczas stosowania blokerów TNF (w tym Remicade), obserwowano u pacjentów wystąpienie zapalenia nerwu wzrokowego czy też wystąpienie lub zaostrzenie objawów zaburzeń demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Dodatkowo autorzy przestrzegają przed możliwością powstawania przeciwciał w trakcie leczenia infliksymabem oraz wystąpienia zespołu toczeniopodobnego [248].

### **Raporty Health Canada [249]-[252]**

W opublikowanym na stronach Health Canada podsumowaniu decyzji dotyczącej dopuszczenia do stosowania preparatu Remsima [249], przedstawiono zagrożenia związane ze stosowaniem infliksymabu, które znajdują się także w charakterystyce produktu. Zidentyfikowane problemy dotyczące bezpieczeństwa obejmują ryzyko wystąpienia: zakażeń (gruźlicy, zakażeń grzybiczych oraz innych zakażeń oportunistycznych), chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego oraz chłoniaków i innych nowotworów, które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonów. Odnaleziono także raport [250], w którym zamieszczono podsumowanie wydawanych biuletynów w 2001 roku, wśród których znalazł się także biuletyn dotyczący stosowania infliksymabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Z kolei w raporcie Health Canada [251], opublikowanym w 2004 roku, omówiono ryzyko występowania poważnych infekcji w tym także gruźlicy podczas stosowania infliksymabu oraz etanerceptu. Wśród poważnych infekcji odnotowanych w trakcie stosowania infliksymabu wymieniono: ropień, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia grzybicze, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie pęcherza, sepsę, septyczne zapalenie stawów oraz gruźlicę.

### **Raporty Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [253]-[258]**

Na stronach Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono raport [254] zawierający opis przypadku kobiety z chorobą Crohna, u której wprowadzono leczenie infliksymabem, przy równoczesnym stosowaniu azatiopryny oraz prednizolonu. Dwa tygodnie po pierwszym podaniu infliksymabu, u pacjentki zdiagnozowano zapalenie opon mózgowych wywołane przez *Listeria monocytogenes*. W raporcie autorzy wskazują na powiązanie pomiędzy stosowaniem infliksymabu, a możliwością wystąpienia zakażenia *Listeria monocytogenes*.

Odnaleziono także raporty [255], [256] dotyczące występowania podczas stosowania infliksymabu przypadków gruźlicy. Pomimo zalecenia przez EMEA, przeprowadzania przesiewowych badań pod kątem występowania gruźlicy, u pacjentów leczonych blokerami TNF wciąż odnotowywane są nowe przypadki gruźlicy.



W kolejnym raporcie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [257] opisano trzy przypadki wystąpienia dwustronnej neuropatii nerwu wzrokowego podczas stosowania infliksymabu. Wszyscy pacjenci zgłaszali pierwsze objawy po trzeciej infuzji leku, co może sugerować, że efekt leku może wzrastać wraz z kumulowaniem dawki bądź z upływem czasu.

Zidentyfikowano także raport dotyczący oceny ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych [258], spontanicznych poronień, przerywania ciąży, wcześniejszych porodów oraz zmniejszonej wagi urodzeniowej po pierwszym trymestrze ciąży podczas stosowania inhibitorów TNF. Uzyskane w prospektywnym badaniu kohortowym wyniki świadczą o zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnych wad wrodzonych podczas stosowania inhibitorów TNF, jednak konieczne jest przeprowadzenie większych badań w celu potwierdzenia tego doniesienia.

W opublikowanym na stronach Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono raport ze sprawozdań składanych do Centrum Lareb, w którym przedstawiono zestawienie opisywanych działań niepożądanych występujących podczas terapii infliksymabem. Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane w trakcie stosowania infliksymabu podawanego dożylnie [253].

**Tabela 79. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [253].**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Leukopenia, anemia, niedokrwistość hemolityczna, skaza krwotoczna, leukocytoza, zaburzenia układu chłonnego, mikroangiopatyjna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie węzłów chłonnych, pancytopenia, małopłytkowość, plamica, trombocytowa, powiększenie węzłów chłonnych, limfopenia, agranulocytoza, granulocytopenia.
<b>Zaburzenia w pracy serca</b>	Choroba zastawkowa serca, dławica piersiowa, sinica, kardiomiopatia, dodatkowe skurcze komorowe, niewydolność krążenia, niewydolność serca, ostry zawał serca, niewydolność zastawek serca, kołatanie serca, kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca, zakrzepica tętnicy wieńcowej, arytmia, zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, tachykardia, tachykardia zatokowa.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Ból ucha, nagła utrata słuchu.
<b>Zaburzenia oka</b>	Zakrzepica żył siatkówki, ślepotą, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia, odłączenie ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zwyrodnienie plamki żółtej, retinopatia, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, krwotok oczu, choroby powiek, ból oczu, niedokrwienność neuropatia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, błądność siatkówki oka, okluzja naczyń siatkówki, zmniejszona ostrość widzenia, zaćma, oftalmoplegia, niewyraźne widzenie.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ostry brzuch, zapalenie trzustki, perforowane zapalenie wyrostka robaczkowego, krwawe wymioty, krwawienie przełyku, krwawienie z odbytu, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, zapalenie otrzewnej, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, perforacja jelita, zwężenie jelit, biegunka, małe perforacje jelit, zapalenie jelita, przetoka jelitowa, dysfagia, obrzęk języka, perforacja jelita krętego, zwężenie jelita krętego, podrażnienie gardła, obrzęk warg, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, zapalenie przełyku, bóle w górnej części brzucha, zaburzenia gruczołów ślinowych, zespół Mallory'ego-Weissa, zaburzenia zębów, bóle zębów, krwawienie dziąseł, zmiana czynności jelit, choroba Crohna, choroba Whipple'a.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Ból twarzy, wynacznienie w miejscu wlewu, brak odpowiedzi terapeutycznej, nieskuteczność leku, zmniejszenie skuteczności leku, interakcje międzylekowe, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, stwardnienie w miejscu wlewu, rumień w miejscu wlewu, gorączka, dreszcze, osłabienie, złe samopoczuciem obrzęki, dyskomfort w klatce piersiowej, śmierć, ból, ból w klatce piersiowej, reakcje związane z infuzją, reakcje podobne do choroby posurowiczej, niewydolność wielonarządowa, przebarwienia w miejscu wlewu, spadek odpowiedzi terapeutycznej, zmęczenie, pogorszenie stanu zdrowia, zaburzenia gojenia, obrzęk.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Nieprawidłowa czynność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, kamica żółciowa, toksyczne uszkodzenie wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zespół Gilberta.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Choroba posurowicza, reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, immunosupresja, nadwrażliwość, sarkoidoza, choroby układu immunologicznego, zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej.
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>	Ropień, ropień bakteryjny, brodawki odbytu i narządów płciowych, atypowe zakażenie <i>Mycobacterium</i> , bakteryjne zapalenie stawów, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, infekcje bakteryjne, bakteryjne zapalenie płuc, posocznica, bakteremia, ropień miednicy, sepsa miednicy, zakażenie beta hemolitycznym paciorkowcem, gruźlica bydła, zapalenie oskrzeli, oskrzelowa aspergilloza, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia <i>Candida</i> , próchnica zębów, zakażenia <i>Citobacter</i> , zakażenia <i>Clostridium</i> , zapalenie wsierdza, ostra uogólniona osutka krostkowa, róża, zakażenia <i>Escherichia</i> , zapalenie gardła, zainfekowane owrzodzenia skóry, miejscowe infekcje, gruźlica, półpasiec, infekcja <i>Haemophilus</i> , wirusowe zapalenie wątroby typu C, zapalenie opon mózgowych, zakażenia szpitalne, zakażenia oportunistyczne, zakażenie wirusem cytomegalii, infekcje <i>Pseudomonas</i> , zakażenie wirusem <i>Epsteina-Barr</i> , podwyższona podatność na zakażenia, opryszczka, zapalenie płuc wywołane przez <i>Legionella</i> , zapalenie opon mózgowych wywołane przez <i>Listeria</i> , ropień płuc, zakażenie płuc, zapalenie płuc, gruźlica płuc, gruźlicze zapalenie opon mózgowych, zapalenie ucha środkowego, zakażenie <i>Mycobacterium marinum</i> , nokardioza, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie mieszków włosowych, kandydoza jamy ustnej, opryszczka jamy ustnej, zakażenie parwowirusem, ropień krocza, gruźlica otrzewnej, pneumokokowi zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, bakteriemia wywołana przez <i>Salmonella</i> oraz sepsa wywołana przez <i>Salomonella</i> , zapalenie jajowodu, gronkowcowe zapalenie wsierdza, czyrak, zakażenia paciorkowcowe, paciorkowcowe zapalenie płuc, ropień zęba, zapalenie tchawicy, gruźlica, rozsiana postać gruźlicy, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, mięczak zakaźny, ospa wietrzna, urosepsis.
<b>Zranienia i zatrucia</b>	Nieprawidłowości w trakcie podawania leku, przedawkowanie, ekspozycja przed oraz w czasie ciąży, krwotok po wykonaniu zabiegu.
<b>Badania laboratoryjne</b>	Pozytywne przeciwciała przeciwjądrowe, nieprawidłowy puls, wzrost częstości oddechów, nieprawidłowa morfologia limfocytów, nieprawidłowy wynik testu na przeciwciała, pozytywny wynik testu na przeciwciała, pozytywny test na autoprzeciwciała, pozytywny test na obecność bakterii, zmniejszenie poziomu albumin we krwi, wzrost ciśnienia skurczowego krwi, wzrost stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, czas częściowej trombolastyny po aktywacji, nieprawidłowa morfologia krwi, wzrost wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek, wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego, wzrost aktywności kinazy keratynowej we krwi, wzrost poziomu kreatyniny we krwi, pomiar ciśnienia mózgowo-rdzeniowego, pozytywny test na bakterie <i>Escherichia</i> , obecność specyficznych przeciwciał dla leku, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie częstości pracy serca, spadek poziomu hemoglobiny, wzrost poziomu potasu we krwi, pozytywny test na bakterie <i>Klebsiella</i> , wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie temperatury ciała, wydłużony czas protrombinowy, stężenie ferrytyny, wzrost stężenia leku, pozytywna próba tuberkulinowa, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia C-reaktywnego białka, spadek funkcji płuc, zmniejszenie stopni nasycenia tlenem, wydłużony czas krzepnięcia, badanie ostrości wzroku, wzrost liczby białych krwinek.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hipowolemia, hiperkalciuria, hipoglikemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiponatremia, kwasica metaboliczna, odwodnienie, hiperkalcemia, zmniejszenie apetytu, otyłość.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, kraniosynostoza, przetoka, artropatia, bóle stawów, obrzęk stawów, dolegliwości mięśniowo-szkieletowe, zespół toczeniopodobny, zapalenie błony maziowej, układowy toczeń rumieniowaty, bóle kończyn, bóle szczęki, bóle szyi, reumatoidalne zapalenie stawów, bóle pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność mięśni i stawów, zapalenie wielomięśniowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, wysięki w stawach.

<b>Nowotwory</b>	Nerwiak akustyczny, ostra białaczka, ostra białaczka limfo blastyczna, rak trzustki, rak szyjki macicy, rak podstawno komórkowy, chłoniak z komórek B, rak pęcherza moczowego, gruczolakowłókniak piersi, rak piersi, rak piersi z przerzutami, rak oskrzeli, rakowiak, rak jelita grubego, rak okrężnicy, torbiel, duży rozlany chłoniak z limfocytów B, rak jajnika, włókniak, tłuszczak, rak wątrobowo komórkowy, nowotwór złośliwy mózgu, choroba Hodgkina, ziarniak grzybiasty, rak płaskonabłonkowy, rak skóry, inwazyjny rak przewodowy sutka, rak odbytu, drobnokomórkowy rak płuc, nowotwory złośliwe, nowotwór złośliwy płuc, rak krtani, przerzuty do wątroby, tłuszczakomięsak, rak płuc z przerzutami, rak przewodu pokarmowego z przerzutami, rak żołądkowo-przełykowy, czerniak złośliwy, oponiak, przerzuty nowotworów, zespoły mielodysplastyczne, białaczka szpikowa, rak neuroendokryny skóry, rak nerki, niedrobnokomórkowy rak płuca, chłoniaki nieziarnicze, rak jamy ustnej i gardła, niespecyficzny chłoniak z obwodowych komórek T, rak prostaty, gruczolakorak odbytnicy, nasieniak, rak przelyku, rak ślinianek, rak płaskonabłonkowy komórek skóry, Chłonia z komórek T, nowotwór jąder, chłoniak, choroba Hodgkina.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zaburzenia uwagi, abazja, atakcja, udar mózgu, dyskinezy, odczucie pieczenia, zespół cieśni nadgarstka, śpiączka, demencja, demielinizacja, zawroty głowy, dysstasia, padaczka, drgawki, omdlenie, niedowład połowiczny, niedowład, zaburzenia pamięci, amnezja, zaburzenia pola widzenia, zespół Guillaina-Barrego, zapalenie mózgu, ból głowy, udar niedokrwienny mózgu, szczękocisk, migrena, mononeuropatia, stwardnienie rozsiane, uszkodzenie nerwów obwodowych, neuropatia obwodowa, porażenie nerwu strzałkowego, polineuropatie, zespół bezdechu sennego, mioklonie, zaburzenia mowy, dyzartria, afazja, chrypka, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, parestezje, drżenie, omamy węchowe, porażenie siódmego nerwu, zapalenie nerwów, nerwobóle, neuropatia czuciowa.
<b>Zaburzenia ciąży i okołoporodowe</b>	Aborcja spontaniczna, przedwczesny poród, wcześniaki, nadciśnienie ciążowe, skrajne wcześniactwo
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Agresja, lęk, apatia, zaburzenia dwubiegunowe, depersonalizacja, depresja, obniżenie nastroju, dezorientacja, chwiejność emocjonalna, delirium, koszmary, celowe samookaleczenia, niepokój, bezsenność, stan splątania, myśli samobójcze, próby samobójcze.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Zaburzenia oddawania moczu, nefropatia toczniowa, zespół nerczycowy, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, marskość nerki, bezmocz, zmiana zabarwienia moczu.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Krwawienie po menopauzie, ból piersi, krwotok miesięczkowy, nieregularne miesiączki, ból sutków, tkliwość piersi, przetoka pochwy, krwotok maciczny.
<b>Zaburzenia oddechowe i śródpiersia</b>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność oddechowa, krwawienie z nosa, skurcz oskrzeli, zaburzenia przepony, porażenie przepony, rozedma płuc, kaszel, świst krtaniowy, śródmiąższowa choroba płuc, duszność wysiłkowa, tłuszczowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, zaburzenia układu oddechowego, organizujące się zapalenie płuc, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia gardła, świszczący oddech, ból podczas oddychania, wysięk, odma, chrapanie, nadciśnienie płucne, obrzęk gardła.
<b>Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej</b>	Martwica skóry, obrzęk naczyń, odleżyna, wyprysk, pokrzywka, obrzęk twarzy, łysienie, odczucie ciepła na skórze, wysypka polekowa, zwłóknienie skóry, zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, reakcje skórne, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, przebarwienia skóry, obrzędki, świąd, atopowe zapalenie skóry, swędząca wysypka, siniaki, choroby paznokci, alergiczne zapalenie naczyń, nadmierne pocenie, nadmierne rogowacenie, łuszczyca, wybroczyny skórne, nadwrażliwość na światło, wysypka rumieniowa, rumień guzowaty, rumień, trądzik różowaty, rogowacenie słoneczne, obrzęk języka, złuszczenie skóry.
<b>Zaburzenia społeczne</b>	Karmienie piersią.
<b>Zabiegi chirurgiczne i medyczne</b>	Operacje zastawki, operacje stawu biodrowego, resekcje jelit, cięcia cesarskie, mesektomia, okluzje boczniowe.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Zakrzepowe zapalenie żył, tętniak aorty, miażdżyca, przetoka aortalno-dwunastnicza, zakrzepica tętnic, bladeść, krwotok, krwiak, okluzje naczyń, zapaść, udar mózgu, wstrząs hipowolemiczny, przemijający napad niedokrwienny, hipotensja, hipotonia ortostatyczna, zatorowość płucna, uderzenia gorąca, pęknięcie tętniaka aorty, zakrzepica, zakrzepica żył głębokich, zapalenie naczyń, nadciśnienie tętnicze.

### Raporty Uppsala Monitorin Centre [259]-[261]

Na stronach Uppsala Monitorin Centre odnaleziono raport dotyczący zdobywania wiedzy na temat bezpieczeństwa leku z dostępnych baz danych, po jego wprowadzeniu do obrotu [260]. W raporcie tym odnotowano, że jednym z pierwszych, opisanych na podstawie informacji z baz danych WHO, działań niepożądanych było wystąpienie zapalenia naczyń podczas leczenia infliksymabem.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Zidentyfikowano także raport nadzoru farmaceutycznego dotyczący występowania białaczki podczas leczenia inhibitorami TNF [261]. Po przeszukaniu baz danych *VigiBase* (w okresie do listopada 2006 roku) odnaleziono 74 opisy przypadków wystąpienia białaczki, która mogła być związana ze stosowaniem infliksymabu.

### **URPL, Thompson Micromedex®**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu infliksymabu.

## **8.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA**

### **Badania kliniczne oceniające jedynie profil bezpieczeństwa**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 208 badań pierwotnych [262]-[469], które dotyczyły profilu bezpieczeństwa podczas stosowania infliksymabu. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych zidentyfikowanych badań pierwotnych znajdują się w aneksie 14.9 niniejszej analizy.

Wśród najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu znalazły się:

- infekcje [267], [282], [292], [306], [311], [325], [330], [334], [340], [341], [365], [378], [392], [424], [427], [428], [448], [453], [466] w tym dość często wskazywano na wpływ infliksymabu na zakażenie prątkami gruźlicy, bądź reaktywację utajonego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* [269], [313], [320], [326], [353], [359], [435], [436], [450],
- wzrost masy ciała [262], [263], [266], [273], [274], [293],
- powstawanie przeciwciał: anty-infliksymab [275], [318], anty-jądrowych, anty-dsDNA [276], [305], [401],
- występowanie zmian skórnych [280], [281], [284], [290], [295], [301], [303], [304], [307], [308], [312], [316], [318], [347], [348], [364], [379], [381], [382], [383], [387], [390], [395], [402], [406], [413], [418], [419], [426], [432], [433], [442], [443], [449], [455], [460] w tym także wystąpienie łuszczycy [296], [297], [309], [322], [324], [335], [329], [331], [332], [333], [339], [345], [346], [357], [361], [367], [369], [371], [373], [376], [384], [385], [391], [393], [394], [396], [397], [398], [399], [405], [408], [409], [417], [422], [425], [430], [431], [437], [439], [440], [441], [444], [445], [446], [456], [458], [459], [463], [465], [467], zazwyczaj wtedy gdy infliksymab był stosowany w innym wskazaniu niż terapia łuszczycy,
- zaburzenia pracy i uszkodzenia wątroby [299], [350], [368], [370], [372], [415], [423], [469],
- sarkoidoza [352], [354].

### **Opracowania wtórne**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 74 opracowania wtórne [470]-[543] dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania infliksymabu. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych zidentyfikowanych opracowań wtórnych znajdują się w aneksie 14.9 niniejszej analizy. Wśród najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu znalazły się:

- infekcje: [473], [477], [482], [484], [485], [487], [492], [496], [498], [499], [511], [512], [520], [524], [538], [539],
- powstawanie przeciwciał: anti-infliksymab [471], [480], [481], [488], [514], [542], anti-jądrowe [471], [519], [522], [523], [540] anti-dsDNA [471], [540],
- zmiany łuszczycowe [474], [476], [478], [479], [484], [490], [501], [505], [508], [512], [526], [527], [528], [529], [530], [536], [537],
- zmiany skórne [493], [494], [510], [512], [519], [525], [527], [540],
- sarkoidoza [531], [532], [533], [535].

**Podsumowując**, większość Autorów wskazuje, że terapia infliksymabem jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a występujące zdarzenia niepożądane o charakterze ciężkim pojawiają się raczej rzadko. Jednak w wielu przypadkach określenie czy dane zdarzenie niepożądane było wynikiem stosowania infliksymabu było utrudnione ze względu na równoczesne przyjmowanie przez pacjentów innych leków. Dość często raportowane działanie niepożądane w postaci występowania zmian skórnych podczas terapii infliksymabem w większości przypadków pojawiało się w trakcie leczenia innych jednostek chorobowych niż łuszczyca.

### **8.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA**

**Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa** [230]-[543] to przede wszystkim Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima<sup>®</sup>, streszczenie EPAR, dane z raportów o działaniach niepożądanych wnioskowanej interwencji opublikowane na stronach agencji FDA, Health Canada, The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i The Uppsala Monitoring Centre oraz zidentyfikowane badania pierwotne i opracowania wtórne.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, tocień rumieniowaty układowy/zespół



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



tocznopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją [230].

Z kolei w streszczeniu EPAR [231] podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Remsima®, były: zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie zatok (stan zapalny zatok), nudności (mdłości), ból brzucha (żołądka), a także reakcje i ból związane z infuzją. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych.

Odnalezione na stronach FDA raporty zawierały ostrzeżenia przed możliwością rozwoju różnych rodzajów nowotworów podczas terapii infliksymabem [232]-[235], [237], [240], [244],[245] wraz z zaleceniem monitorowania pacjentów podczas terapii w kontekście wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego. W raportach FDA znalazły się także ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zakażenia grzybicze [236], [242], [247], poważne infekcje [237], [238], przypadki gruźlicy i poważnych zakażeń oportunistycznych [241], zaostrzenie niewydolności serca u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca [240] oraz zaburzenia czynności wątroby [243], [246].

W opublikowanych na stronach Health Canada raportach zidentyfikowane problemy dotyczące bezpieczeństwa obejmowały ryzyko wystąpienia: chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego, chłoniaków i innych nowotworów, zaostrzenia niewydolności serca oraz poważnych infekcji takich jak: ropień, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia grzybicze, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie pęcherza, sepsa, septyczne zapalenie stawów, gruźlica, zakażenia grzybicze [249], [250], [251].

Natomiast w raportach *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* opisano przypadki występowania podczas leczenia infliksymabem: zakażenia *Listeria monocytogenes*, gruźlicy, dwustronnej neuropatii nerwu wzrokowego, oraz działań niepożądanych będących wynikiem stosowania infliksymabu w czasie ciąży [253]-[258].

Odnalezione na stronach *Uppsala Monitoring Centre* raporty wskazywały na możliwość wystąpienia podczas terapii infliksymabem białaczki oraz zapalenia naczyń [259]-[261].

Natomiast na podstawie wyników uzyskanych przez Autorów badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych [262]-[541], które dotyczyły profilu bezpieczeństwa infliksymabu stwierdzono, że najczęściej

---

występującymi działaniami niepożądanymi były: infekcje, wzrost masy ciała, powstawanie przeciwciał (anty-infliksymab, anty-dsDNA i przeciwciał przeciwjądrowych, zmiany skórne (w tym zmiany łuszczycowe), zaburzenia pracy i uszkodzenia wątroby oraz sarkoidoza.

**Podsumowując, terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ .**

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



## 9. DYSKUSJA

Łuszczycą jest przewlekłą chorobą immunologiczną o podłożu genetycznym [627], [628], [630], występuje w kilku podtypach, z których najczęstszym jest łuszczycą plackowata, stanowiąca 90% przypadków. Łuszczycą plackowata cechuje się występowaniem charakterystycznych plamów wyglądem przypominających srebrzystą łuskę, zlokalizowanych najczęściej na łokciach, kolanach, pośladkach i owłosionej skórze głowy oraz lokalnie w miejscach urazu. Chorzy na łuszczycę często odczuwają ból, swędzenie, pieczenie i krwawienie z powstających ran [627], [628], [633], [639]. Ponadto, u chorych na łuszczycę często występują zaburzenia metaboliczne, a ryzyko rozwoju zaburzeń wzrasta ze stopniem nasilenia choroby [638]. Zakrzepica, nadciśnienie, dyslipidemia, zawał serca, choroba tętnic wieńcowych, choroby Leśniowskiego i Crohna to również często występujące choroby towarzyszące [636], [637], [641], podobnie jak łuszczycowe zapalenie stawów [640]. Ponadto, łuszczycą wpływa negatywnie na jakość życia chorych, ponieważ dotknięte nią osoby często wykazują zaniżoną samoocenę, cierpią na depresję, uzależnienie od alkoholu spowodowane chorobą, co czasami prowadzi do samobójstw [633], [635].

Łuszczycą dotyka około 2% populacji krajów zachodnich, najczęściej w wieku 30–39 i 60–69 lat [629], [632], [634], u 1/4 pacjentów rozpoznaje się umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy, a u około 1/3 chorych występuje nawrót choroby [631], [639]. Wielu pacjentów jest każdego roku hospitalizowanych, a około 350 z nich umiera z powodu chorób towarzyszących [627]. **W Polsce** według danych Krajowego Zespołu Ekspertów do spraw Dermatologii z 2009 roku na łuszczycę cierpi 573 tysięcy osób (1,5% ogółu populacji), a **leczenie biologiczne** – rekomendowane przez specjalistów – **otrzymuje jedynie 215 chorych przy ponad 17 tysiącach kwalifikujących się do tego typu terapii** [640]. Łuszczycą jest chorobą nieuleczalną, a jej terapia może trwać wiele lat. Jednak, za pomocą dostępnych metod leczenia możliwa jest skuteczna kontrola objawów choroby oraz wydłużenie czasu remisji [627], [633].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zalecają w pierwszej linii zastosowanie terapii biologicznej z uwzględnieniem przeciwciał monoklonalnych: infliksymab, adalimumab, ustekinumab, lub białka fuzyjnego - etanercept [643], [644], [645], [646], [647], [648], [649], [650]. **Polskie wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) również rekomendują stosowanie terapii biologicznej z zastosowaniem infliksymabu, adalimumabu lub etanerceptu** w przypadku braku poprawy po leczeniu innymi preparatami przez około 3 miesiące lub występowania przeciwwskazań do stosowania innych leków [642]. Dodatkowo, biorąc pod uwagę



negatywny wpływ łuszczycy plackowatej, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, na stan psychofizyczny chorych oraz ich funkcjonowanie społeczne Polskie Towarzystwo Dermatologiczne wyraziło opinię, że możliwie duża grupa chorych powinna mieć dostęp do terapii lekami biologicznymi [653]. **Zgodnie z wytycznymi z 2010 roku [642], aby pacjent mógł być zakwalifikowany do leczenia biologicznego musi spełnić kryterium ciężkości choroby: PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt.** Dzięki zdobytemu w ostatnich latach doświadczeniu w leczeniu łuszczycy, przy wykorzystaniu leków biologicznych, oraz ze względu na konieczność dostosowania polskich wytycznych do zasad obowiązujących na świecie powyższa zasada została zmodyfikowana. Obecnie, aby pacjent mógł zostać zakwalifikowany do leczenia biologicznego wystarczy, że spełni jedno kryterium ciężkości choroby – PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10%, a nie wszystkie jednocześnie. Ponadto, **PTD wydało negatywną ocenę w przypadku podwyższenia kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI ≥18 punktów, uznając takie postępowanie za bezzasadne [653].**

Obecnie w Polsce dostępne są cztery leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy plackowatej: infliksymab, adalimumab, etanercept, należące do grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  oraz ustekinumab, który jest lekiem blokującym szlak interleukiny 12/23. Niestety nie przeprowadzono do tej pory badań bezpośrednio porównujących wymienione leki. **Eksperti PTD, w rekomendacji dotyczącej leczenia łuszczycy z 2014 roku [653], przytaczają wyniki metaanalizy sieciowej, w której wykazano, że najwyższą skuteczność kliniczną wykazuje infliksymab** (PASI-90 uzyskało 56% chorych; 95%CI=45–67%) w porównaniu do ustekinumabu (PASI-90 uzyskało 45% chorych; 95%CI=37–55%), adalimumabu (PASI-90 uzyskało 32% chorych; 95%CI=23–40%) i etanerceptu (PASI-90 uzyskało 26% chorych stosujących lek w dawce 2 x 50 mg/tydzień; 95%CI=19–33% oraz 16% chorych stosujących lek w dawce 2 x 25 mg/tydzień; 95%CI=11–23%) [653],[221].

Interwencja wnioskowana — infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną oraz transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. *Tumour Necrosis Factor*; TNF), hamując jego funkcjonalną aktywność [230]. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze [625]. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem powoduje zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych [230]. Aktywne komparatory dla infliksymabu uwzględnione w niniejszym opracowaniu należą, podobnie jak analizowany preparat, do leków biologicznych. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się swoiście z TNF, neutralizując biologiczną czynność TNF, moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF [624]. Z kolei ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysoką swoistością z interleukiną 12 i interleukiną 23, hamując ich

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



bioaktywność. Nieprawidłowa regulacja interleukin 12 i 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczycyca [626]. Natomiast, etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego TNF, lek kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF [625]. Powyższe preparaty zostały uznane za odpowiednie komparatory do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej (polskie i zagraniczne), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania i finansowanie ze środków publicznych w Polsce [600].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono w ramach niniejszej analizy klinicznej wyniki i wnioski z: 18 randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61], [62], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71], 69 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 72 publikacjach) [82]-[153], 13 badań nieopublikowanych [154]-[166], 312 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [230]-[541] oraz 59 opracowań (badań) wtórnych [167]-[228].

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję wnioskowaną (infliksymab) z wybranymi komparatorami (adalimumab, ustekinumab, etanercept) w zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu, z wyjątkiem 1 doniesienia konferencyjnego [62] dotyczącego porównania infliksymabu z etanerceptem. Z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. Po przeszukaniu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono w niniejszym opracowaniu randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące: infliksymab z placebo [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18] (6 badań), adalimumab z placebo [27]-[32], [39]-[45] (2 badania), ustekinumab z placebo [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] (5 badań) oraz etanercept z placebo [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] (4 badania). Odnalezione badania kliniczne są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority* (względem placebo). **W skali GRADE metodyka wszystkich badań** [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61], [62], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] **została oceniona wysoko** (badania randomizowane i podwójnie zamaskowane), a **w skali Jadad badania** [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [39]-[45], [63]-[66], [69] **oceniono na 5 punktów, badania** [16], [27]-[32], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [67]-[68] **na 4 punkty** (brak opisu zamaskowania lub niedokładny opis zastosowanej metody randomizacji), a **badania** [17]-[18], [61], [70]-[71] **na 3 punkty** (brak opisu zamaskowania i randomizacji). Jedyne zidentyfikowane **badanie bezpośrednio porównujące infliksymab z wybranym komparatorem (etanerceptem)** [62] **oceniono na 2 punkty w skali Jadad** (brak

opisu metody randomizacji i brak informacji czy badanie było zamaskowane), a **metodykę oceniono w skali GRADE jako średnią**, co wynika jednak z faktu, że badanie dotychczas opublikowano jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego.

W uwzględnionych w niniejszym opracowaniu randomizowanych badaniach klinicznych uczestniczyły dorosłe osoby ( $\geq 18$  lat) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wskaźnik PASI  $\geq 10$  lub  $\geq 12$  punktów), zajmującą  $\geq 5$ -10% powierzchni ciała, zdiagnozowaną  $\geq 6$ -12 miesięcy wcześniej i byli kandydatami do fototerapii lub terapii systemowej [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61], [62], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]. Nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą tylko o nasileniu umiarkowanym do porównania z placebo oraz badań klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z łuszczycą plackowatą tylko o nasileniu ciężkim do porównania z aktywnymi komparatorami (adalimumab, ustekinumab, etanercept). **Z tego względu można uznać, że populacja oceniana we włączonych do analizy klinicznej badaniach odpowiada jedynie częściowo populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.**

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie zarejestrowane dawki leków, zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych. Infliksymab (Remsima<sup>®</sup>) stosowano w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej, które powtórzono po 2 i 6 tygodniach, a następnie co 8 tygodni [230]. Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) stosowano w dawce początkowej wynoszącej 80 mg, następnie po tygodniu podano drugą dawkę wynoszącą 40 mg, lek stosowano podskórnie [624]. Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>) podawano chorym w dawce początkowej wynoszącej 45 mg podskórnie, którą następnie powtórzono po upływie 4 tygodni i 12 tygodni [626]. Z kolei, etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) stosowano w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub w dawce 50 mg jeden raz w tygodniu [625]. **Zatem, reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków.** Wyniki porównania leków biologicznych z placebo w uwzględnionych badaniach klinicznych podano dla okresu obserwacji wynoszącego 10-16 tygodni [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71], a w przypadku bezpośredniego porównania infliksymabu z etanerceptem dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie [62]. Zatem, okres leczenia jedynie częściowo odpowiadał zaleceniom zawartym w Charakterystykach Produktów Leczniczych [230], [624], [625], [626].

Na podstawie powyższych danych można oczekiwać, że **prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych badaniach**

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**klinicznych jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.**

**W randomizowanych badaniach klinicznych, stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (główny punkt końcowy w większości badań), pacjenci z  $\geq 50\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI, pacjenci odpowiadający na leczenie (ogólna ocena lekarza; wartość wskaźnika PGA 0-1), procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPSII, całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci, jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI lub kwestionariusza SF-36, rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu, rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych, rezygnacji z leczenia/ udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub zgonu.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab z placebo w analizowanym wskazaniu [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] (metaanaliza) i [16]. Placebo nie jest odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu nie odpowiada bowiem praktyce klinicznej w przypadku leczenia pacjentów umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w warunkach polskich; jednocześnie nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiły by porównanie infliksymabu do aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych z łuszczycą w Polsce; z tego powodu ograniczono się do przedstawienia badań klinicznych dotyczących porównania infliksymabu z placebo.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 10-14 tygodni oraz z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie (u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1 lub 0-2), z  $\geq 75\%$ ,  $\geq 50\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, jak również z **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI oraz kwestionariusza SF-36 w okresie obserwacji 10 tygodni w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18]. Wyniki pojedynczych badań klinicznych również wykazały przewagę infliksymabu nad placebo w zakresie najważniejszych punktów końcowych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18]. Powyższe

wyniki potwierdza również badanie [19]-[20], w którym wykazano **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą skuteczność infliksymabu w porównaniu do placebo** w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu. Podsumowując, **infliksymab cechuje duża skuteczność w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.**

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator – placebo [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [27]-[32], [39]-[45]. Analiza skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów z  $\geq 75\%$  oraz z  $\geq 50\%$  i  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w okresie obserwacji 10–12 tygodni.** Natomiast, w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej **infliksymab okazał się porównywalnie ( $p > 0,05$ ) skuteczny względem adalimumabu** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1, w okresie obserwacji 10–12 tygodni.

Przy porównaniu infliksymabu z ustekinumabem w analizowanym wskazaniu, również przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator – placebo, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących obie opcje terapeutyczne [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61]. Analiza przeprowadzona w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie** (ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1) z zastosowaniem infliksymabu, **w porównaniu do chorych otrzymujących ustekinumab**, w okresie obserwacji 10–12 tygodni. Ponadto, analiza wykazała, że **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większy odsetek pacjentów leczonych infliksymabem, w porównaniu do chorych leczonych ustekinumabem, uzyskał  $\geq 75\%$  lub  $\geq 50\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI** w okresie obserwacji 10–12 tygodni. W niniejszej analizie uwzględniono zarejestrowaną dawkę ustekinumabu wynoszącą 45 mg, przy czym w przypadku pacjentów o masie ciała przekraczającej 100 kg zalecana początkowa dawka wynosi 90 mg, chociaż dawka wynosząca 45 mg jest również bardziej skuteczna od placebo w tej grupie chorych [626]. Brak jest publikacji porównujących skuteczność dawki 45 mg u pacjentów z masą ciała  $\leq 100$  kg z dawką 90 mg u pacjentów z masą ciała  $> 100$  mg, czyli w populacjach i przy dawkowaniu zgodnym z Charakterystyka Produktu Leczniczego. Jedyne dostępne opracowanie danych (post-hoc) z podziałem na grupy pacjentów o masie ciała  $\leq 100$  kg i  $> 100$  kg zawarte jest w ChPL i wskazuje na niższą (numerycznie, bez oceny istotności statystycznej) skuteczność dawki 90 mg u pacjentów z masą ciała  $> 100$  kg w



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



porównaniu do dawki 45 mg u pacjentów z masą ciała <100kg. PASI75 w badaniu PHOENIX1 w 18 tygodniu dla grupy z masą ciała ≤100 kg przyjmującej 45 mg ustekinumabu wynosiło 79%, zaś dla grupy >100kg przyjmującej 90mg - 74%. W badaniu PHOENIX2 wartości PASI75 wynosiły odpowiednio 76% i 74% [626].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z etanerceptem w analizowanym wskazaniu, które opublikowano dotychczas jedynie w formie doniesienia konferencyjnego [62], zawierającego stosunkowo niewiele danych. Z tego względu zdecydowano o uzupełnieniu porównania bezpośredniego analizowanych opcji terapeutycznych, wynikami porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – placebo [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]. Bezpośrednie porównanie wykazało, że **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większy odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem infliksymabu uzyskał ≥75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w porównaniu do chorych otrzymujących etanercept**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni i 24 tygodnie. Natomiast, analiza innych punktów końcowych wykazała, że **infliksymab był porównywalnie ( $p>0,05$ ) skuteczny co etanercept** w zakresie odsetka pacjentów, którzy ocenili swój stan jako zupełną/ dobrą kontrolę choroby w okresie obserwacji 12 tygodni oraz w zakresie czasu trwania remisji choroby w okresie obserwacji 24 tygodni [62]. Z kolei, pośrednie porównanie wykazało, że **zastosowanie infliksymabu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większą procentową poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w porównaniu do chorych otrzymujących etanercept**, w okresie obserwacji wynoszącym 10–12 tygodni. Ponadto, analiza wykazała, że **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większy odsetek pacjentów leczonych infliksymabem, w porównaniu do chorych leczonych etanerceptem, uzyskał ≥75%, ≥90% lub ≥50% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI** w okresie obserwacji 10–12 tygodni. Natomiast, analiza pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej wykazała, że **infliksymab był porównywalnie ( $p>0,05$ ) skuteczny względem etanerceptu** w odniesieniu do odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0–1 w okresie obserwacji 10–12 tygodni.

Dodatkowo, przeprowadzone analizy wykazały, że odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności leczenia był porównywalny ( $p>0,05$ ) między: infliksymabem i adalimumabem oraz infliksymabem i ustekinumabem w okresie obserwacji 10–16 tygodni, jak również między infliksymabem i etanerceptem w okresie obserwacji 10-14 tygodni [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [27]-[32], [39]-[45] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71].

Przedstawione powyżej **wyniki porównań infliksymabu z wybranymi komparatorami wskazują na większą skuteczność kliniczną infliksymabu, który okazał się istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu** w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI). Ponieważ celem leczenia pacjentów z łuszczycą plackowatą jest uzyskanie remisji choroby lub redukcja jej objawów, zatem w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty, przynajmniej u części pacjentów leczonych infliksymabem.

Należy podkreślić, że wartość wyników porównań pośrednich cechuje umiarkowana wiarygodność, ponieważ porównanie pośrednie zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator dwóch różnych doświadczeń klinicznych, może się to następnie przełożyć na ograniczenie wiarygodności analizy otrzymanych wyników. Porównanie pośrednie, mimo że jest nieco mniej wiarygodne od porównania bezpośredniego, pozwala jednak wyciągnąć pewne wnioski odnośnie do efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych, tym bardziej, że udało się przeprowadzić metaanalizę danych z najbardziej homogennych badań, co zwiększyło liczbę uczestniczących pacjentów. Zatem, metaanaliza danych dodatkowo powinna zwiększyć wiarygodność uzyskanych wyników. Jednak, pomimo podobieństwa charakterystyki pacjentów analizowanych w porównaniach pośrednich do populacji docelowej oraz takiej samej jak stosowana w praktyce interwencji, należy podchodzić z ostrożnością do wyników takich porównań, tym bardziej, że w przypadku niektórych porównań analiza wykazała heterogenność danych.

W ramach niniejszego opracowania rozważano również możliwość przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison; MTC*), zamiast porównania pośredniego. Jednak, ostatecznie zrezygnowano z metaanalizy sieciowej, ponieważ uznano, że wyniki uzyskane tą metodą będą mniej wiarygodne od wyników uzyskanych metodą porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa jest metodą statystyczną pozwalającą na porównanie wielu opcji terapeutycznych jednocześnie, z uwzględnieniem wyników porównań bezpośrednich i pośrednich, jest ona stosowana w sytuacjach, gdy jest wiele alternatywnych interwencji, ale porównania bezpośrednie są tylko między niektórymi z nich, oraz gdy wyniki porównania pośredniego nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie. Zastosowanie metaanalizy sieciowej wiąże się jednak z ryzykiem uwzględnienia badań niejednorodnych klinicznie i metodycznie. Z tego względu przeprowadzenie metaanalizy sieciowej jest wskazane, gdy badań klinicznych dotyczących poszczególnych interwencji jest dużo, a ich charakterystyki są bardzo zbliżone [651].



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Zidentyfikowano jednak opracowania (badania) wtórne, w których Autorzy porównali leki biologiczne stosowane w analizowanym wskazaniu przy pomocy metody metaanalizy sieciowej, które krótko omówiono poniżej [201], [208], [209], [210], [211], [212], [221], [229]. Wyniki metaanalizy sieciowej porównującej infliksymab, adalimumab, ustekinumab i etanercept z zastosowaniem modelu bayesowskiego wykazały większą skuteczność kliniczną infliksymabu względem innych leków biologicznych stosowanych w zarejestrowanych dawkach. Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych infliksymabem uzyskał  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu oraz  $\geq 90\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w porównaniu do adalimumabu i etanerceptu. Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie analizy profilu bezpieczeństwa z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz ciężkich zakażeń [210]. Inna metaanaliza sieciowa z zastosowaniem modelu bayerowskiego potwierdziła istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu w zakresie odsetka pacjentów, który uzyskał  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych, takich jak ogólna ocena lekarza lub ocena jakości życia, oraz profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między infliksymabem i komparatorami [229]. Kolejna metaanaliza sieciowa z zastosowaniem modelu bayerowskiego również wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną infliksymabu w porównaniu do innych terapii przewlekłej łuszczycy plackowatej w zakresie odsetka pacjentów, który uzyskał  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [208]. Metaanaliza sieciowa przeprowadzona z zastosowaniem modelu probitowego (opracowanego przez York Assessment Group), którą uzupełniono o model logitowy, również wykazała najwyższą skuteczność infliksymabu w porównaniu do analizowanych trzech komparatorów. Najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 występowało w przypadku terapii infliksymabem – 82%. Natomiast korzyść względna uzyskania odpowiedzi PASI 75 wynosiła: 19,58 (95% CI=16,45–23,07) dla infliksymabu, 17,53 (95% CI=14,78–20,67) dla ustekinumabu, 14,41 (95% CI=11,65–17,29) dla adalimumabu, 12,71 (95% CI=10,42–15,23) dla etanerceptu w dawce 50 mg i 9,55 (95% CI=7,36–11,97) dla etanerceptu w dawce 25 mg [221]. Podobnie, wyniki metaanalizy sieciowej porównującej infliksymab, adalimumab, ustekinumab i etanercept z zastosowaniem modelu stochastycznego wykazały większą efektywność kliniczną infliksymabu względem innych leków biologicznych w zakresie skuteczności klinicznej mierzonej jako  $\geq 75\%$  i  $\geq 90\%$  poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI oraz profilu bezpieczeństwa mierzonego jako ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub ciężkich działań niepożądanych. W analizie tej infliksymab uzyskał najlepsze oszacowanie korzyści z leczenia względem ryzyka [211]. W kolejnej metaanalizie sieciowej porównującej ustekinumab z infliksymabem, adalimumabem, etanerceptem i alefaceptem zastosowano model bayesowski, a wyniki ponownie

potwierdziły skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Ustekinumab okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy od adalimumabu, etanerceptu i alefaceptu, ale był istotnie statystycznie mniej skuteczny od infliksymabu w odniesieniu do odsetka chorych, którzy uzyskali  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [212]. Wyniki metaanalizy sieciowej porównującej infliksymab, adalimumab, ustekinumab i etanercept z zastosowaniem uporządkowanego modelu probitowego pozwalającego na połączoną analizę trzech punktów końcowych (odsetka chorych, którzy uzyskali  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI). Prawdopodobieństwo uzyskania  $\geq 75\%$  poprawy ocenianą za pomocą wskaźnika PASI oszacowano na 80,5% w przypadku leczenia infliksymabem, 67,5% w przypadku leczenia ustekinumabem, 66,2% w przypadku leczenia adalimumabem oraz 51,9% w przypadku leczenia etanerceptem. Infliksymab ponownie okazał się najskuteczniejszym lekiem biologicznym w analizowanym wskazaniu [209]. Dodatkowo, wyniki metaanalizy sieciowej porównującej infliksymab, adalimumab i ustekinumab z etanerceptem z zastosowaniem modelu Buchera wykazały największą skuteczność infliksymabu. W opracowaniu bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. *Absolute risk Reduction*; ARR) oszacowano na 24% w przypadku infliksymabu, 12% - adalimumabu i 11% - ustekinumabu względem etanerceptu uznanego za lek referencyjny, w odniesieniu do odsetka chorych, którzy uzyskali  $\geq 75\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. W oparciu o uzyskane wyniki Autorzy opracowania wtórnego uznali wszystkie leki biologiczne za klinicznie równie skuteczne [201]. **Podsumowując, wyniki i wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych uzyskane za pomocą metaanaliz sieciowych potwierdziły wyniki i wnioski uzyskane w ramach niniejszej analizy za pomocą porównań pośrednich, wskazując na większą skuteczność kliniczną infliksymabu w porównaniu do pozostałych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.**

Autorzy wielu innych opracowań (badań) wtórnych również wskazują na dużą skuteczność kliniczną infliksymabu względem innych leków biologicznych, jak również innych rodzajów terapii, stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej [192], [212], [167], [168], [172], [175], [177], [184], [185], [190], [202], [203], [205], [215], [216], [217], [218], [220]. Ponadto, Autorzy opracowań wtórnych wskazują, że długoterminowe badania kliniczne również wykazały skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy [198], [183]. Jednak, przy zastosowaniu terapii trwającej dłużej niż 24 tygodnie leki biologiczne wykazywały tendencję do utraty skuteczności. W przypadku infliksymabu najsilniejszy spadek skuteczności leczenia obserwowano po 50 tygodniach terapii, co mogło być spowodowane rezygnacją z udziału w badaniach pacjentów niereagujących na leczenie [202], a redukcja skuteczności leczenia mogła być związana z produkcją przeciwciał neutralizujących [183], [174]. Oszacowano, że po upływie 1–4 lat około 20%–32% pacjentów przestało reagować na leczenie [187].

Badania o niższej wiarygodności również potwierdzają większą skuteczność infliksymabu w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do adalimumabu i

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



etanerceptu [82], [85], [89]. Ponadto, pacjenci leczeni z zastosowaniem infliksymabu szybciej osiągnęli poprawę w porównaniu do chorych otrzymujących adalimumab lub etanercept [82]. W badaniach [84], [90] wykazano podobną skuteczność infliksymabu i adalimumabu w analizowanym wskazaniu. Natomiast, w badaniu [104] wykazano długoterminową skuteczność leczenia infliksymabem. Wyniki badań bez grupy kontrolnej [86], [93]-[94], [96], [97], [98], [99], [100], [102], [103], [106], [110], [111], [112], [113], [114], [101], [115], [118], [119], [120], [121], [122] oraz opisy przypadków [124]-[140] również potwierdzają skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej. **Wyniki badań o niższej wiarygodności, wykazujące dużą skuteczność infliksymabu w analizowanym wskazaniu, dowodzą, że prawdopodobieństwo uzyskania korzystnych wyników leczenia przez pacjentów jest duże, ponieważ wyniki badań o niższej wiarygodności są bardziej zbliżone do warunków realnej praktyki klinicznej niż kontrolowanych badań klinicznych.**

W ramach randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu analizowano również wpływ leczenia łuszczycy plackowatej na jakość życia chorych. Przeprowadzone **porównanie pośrednie badań** [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] **wykazało, że zastosowanie infliksymabu wiązało się z istotnie statystycznie ( $0,001 < p < 0,01$ ) większą procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI względem etanerceptu** w okresie obserwacji 10–12 tygodni. Analiza wykazała jednak heterogenność danych ( $p=0,0096$ ). Natomiast, **porównanie bezpośrednie infliksymabu z etanerceptem wykazało porównywalną ( $p > 0,05$ ) skuteczność** obu leków we względnej redukcji oceny jakości życia dokonanej przez pacjentów za pomocą kwestionariusza Skindex-17 w 12. tygodniu oraz w 24. tygodniu [62]. Podobnie **w porównaniu pośrednim infliksymab okazał się podobnie ( $p > 0,05$ ) skuteczny względem adalimumabu** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI oraz kwestionariusza SF-36 (ogółem i w odniesieniu do poszczególnych składowych) w okresie obserwacji 10-16 tygodni [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [27]-[32], [39]-[45]. **Brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic wykazano również w porównaniu pośrednim między infliksymabem i ustekinumabem** w odniesieniu do oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI oraz kwestionariusza SF-36 (ogółem i w odniesieniu do poszczególnych składowych), jak również w zakresie odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0 w okresie obserwacji 10–12 tygodni [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]. **Ze względu jednak na istotny wpływ łuszczycy na jakość życia chorych, nawet ograniczona poprawa, stwierdzona przez pacjentów uczestniczących w badaniach, ma niewątpliwie korzystny efekt na ich funkcjonowanie.**

Autorzy opracowań (badań) wtórnych również wskazują na znaczący wpływ łuszczycy plackowatej na jakość życia chorych, zarówno na aspekty fizyczne, psychiczne, społeczne, jak i zawodowe, codziennego życia oraz na poprawę jakości życia chorych leczonych z zastosowaniem inhibitorów TNF [181], [215].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu lub ustekinumabu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** w okresie obserwacji 10–16 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych w obu przypadkach). Podobnie **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiązało się z istotnie statystycznie ( $0,01 < p < 0,05$ ) większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych** w okresie obserwacji 10–14 tygodni (analiza również wykazała heterogenność danych) [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [27]-[32], [39]-[45] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71].

Ponadto, analiza ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych wykazała, że infliksymab istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) częściej, w porównaniu do adalimumabu, wywoływał nieżyt nosa w okresie obserwacji 10–16 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych) [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [27]-[32], [39]-[45].

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych analizowanych działań niepożądanych **nie stwierdzono istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między infliksymabem i adalimumabem** (działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, świąd) w okresie obserwacji 10–16 tygodni, **między infliksymabem i ustekinumabem** (działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, świąd, łuszczyca, zapalenie gardła) w okresie obserwacji 10–14 tygodni oraz **między infliksymabem i etanerceptem** (reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie) w okresie obserwacji 10–14 tygodni [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] vs [27]-[32], [39]-[45] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] vs [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]. Ponadto, **porównanie bezpośrednie infliksymabu z etanerceptem nie wykazało istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu: łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim, w okresie obserwacji 24 tygodni [62]. Zatem, **powyższe wyniki wskazują na dobry profil bezpieczeństwa infliksymabu, który okazał się jedynie nieco gorszy względem wybranych komparatorów.**

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Badania o niższej wiarygodności również wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej [82], [84], [86], [91], [93]–[94], [96], [98], [99], [100], [102], [103], [104], [110], [111], [112], [113], [114], [101], [115], [119], [120], [121], [122], również w długim okresie czasu [106].

Ze względu na ryzyko występowania ciężkich działań niepożądanych w okresie leczenia łuszczycy plackowatej z zastosowaniem infliksymabu w niniejszym opracowaniu przeprowadzono szeroką ocenę profilu bezpieczeństwa. W badaniach klinicznych z zastosowaniem infliksymabu najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej [230]. Natomiast, do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, należały reaktywacja wirusa zapalenia wątroby, zastoinowa niewydolność serca, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/ zespół toczeniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją [230]. Autorzy opracowań (badań) wtórnych również wskazują na ryzyko występowania w czasie leczenia infliksymabem (i innymi inhibitorami TNF): zakażeń, świądu, reakcji na wlew, bólu głowy, zapalenia oskrzeli, hepatotoksyczności, gruźlicy [169], [170], [176], [187], [204], [193]. Warto zauważyć, że dotychczas nie ma przekonujących dowodów na wpływ leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  na występowanie nowotworów złośliwych [169], [204]. Ponadto, w niektórych opracowaniach wykazano, że stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  może być związane z obniżonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych [178], [179]. W przypadku chorych na łuszczycę występuje znacznie zwiększona sztywność tętnic, upośledzone rozszerzanie naczyń krwionośnych, które zależne jest od śródbłonna, zwiększona grubość błony wewnętrznej tętnicy szyjnej oraz zmniejszenie elastyczności aorty, co zwiększa ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych [179], a jak wykazują badania inhibitory TNF- $\alpha$  poprawiają funkcję śródbłonna [179]. Dodatkowo, ryzyko wystąpienia interakcji lekowych inhibitorów TNF- $\alpha$  z innymi preparatami jest niewielkie [189].

W ramach badań włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wykazano, że terapia z zastosowaniem leków biologicznych, w tym infliksymabu, może prowadzić do wzrostu masy ciała [262], [266], [273], [274]. Innymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w trakcie terapii infliksymabem były: reakcje na wlew, zakażenia, grzybica paznokci, zawał serca, łysienie plackowate,

skórne działania niepożądane, zaburzenia czynności wątroby, chłoniak, zakrzepica żylna [264], [265], [272], [280], [281], [282], [290], [295], [296], [297], [299], [301], [302], [303], [304], [306], [307].

Na zakończenie warto podkreślić, że stosowanie leków biologicznych wiąże się również z mniejszym ryzykiem występowania objawów długotrwałej toksyczności, co często ograniczało czas leczenia przy zastosowaniu tradycyjnych leków [171]. Ponadto prawdopodobieństwo osiągnięcia sukcesu w leczeniu z zastosowaniem antagonistów TNF- $\alpha$  było znacznie wyższe niż ryzyko związane z ciężką toksycznością [194].

Należy również podkreślić, że w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu randomizowanych badaniach klinicznych uczestniczyły dorosłe osoby ( $\geq 18$  lat) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wskaźnik PASI  $\geq 10$  -  $\geq 12$  punktów), zajmującą  $\geq 5$ -10% powierzchni ciała [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61], [62], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71], a zatem pacjenci spełniający kryteria programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w zakresie wskaźnika PASI wynoszącego  $\geq 10$  punktów i  $\geq 10\%$  powierzchni ciała zajętej przez chorobę [652]. **Można więc oczekiwać, że wyniki uzyskane w ramach niniejszego opracowania będą w znacznej mierze odpowiadały wynikom pacjentów leczonych w ramach programu lekowego.**

**Podsumowując, infliksymab okazał się istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejszy od adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w zakresie pojedynczych punktów końcowych w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.** Należy podkreślić, że w żadnym z analizowanych punktów końcowych infliksymab nie był mniej skuteczny w porównaniu do wybranych komparatorów. Ponadto, **terapia z zastosowaniem infliksymabu istotnie statystycznie poprawiła jakość życia chorych w porównaniu do etanerceptu i podobnie poprawiła jakość życia w porównaniu do adalimumabu i ustekinumabu.** W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa infliksymab był równie dobrze tolerowany co wybrane komparatory, z wyjątkiem istotnie statystycznie większego ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Jednak, **uwzględniając większą skuteczność infliksymabu względem komparatorów, korzyści wynikające z jego stosowania, związane z poprawą kontroli choroby, powinny przewyższać ewentualne zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem leku.**



## 10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem i ustekinumabem,
- odnaleziono jedynie doniesienie konferencyjne przedstawiające wyniki randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego infliksymab z etanerceptem [62],
- porównanie infliksymabu z adalimumabem, ustekinumabem, etanerceptem oparto na porównaniach pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora, które zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator dwóch różnych doświadczeń klinicznych,
- zidentyfikowane badania kliniczne uwzględniały populację pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z tego względu nie było możliwe oddzielne przeprowadzenie porównania infliksymabu z placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej oraz porównania infliksymabu z aktywnymi komparatorami (adalimumabem, ustekinumabem, etanerceptem) w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej,
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect,
- wyniki przedstawiono dla krótkiego okresu obserwacji (10–16 tygodni),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim
- placebo nie jest odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu nie odpowiada bowiem praktyce klinicznej w przypadku leczenia pacjentów umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w warunkach polskich; jednocześnie nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiły by porównanie infliksymabu do aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych z łuszczycą w Polsce; z tego powodu ograniczono się do przedstawienia badań klinicznych dotyczących porównania infliksymabu z placebo.



## **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

### **Badania RCT:**

- brak opisu metody randomizacji [17]–[18], [61], [70]–[71],
- niedokładny opis metody randomizacji [67]–[68],
- brak opisu metody zamaskowania [16], [17]–[18], [27]–[32], [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61], [70]–[71],
- badania jednośrodkowe: [1]–[4], [62],
- niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu): [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13] (w grupie kontrolnej), [16], [17]–[18], [39]–[45] (w grupie kontrolnej), [46]–[48], [57]–[58], [62], [69], [70]–[71],
- utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): [5]–[7], [62],
- brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniach, autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo,
- badania różniły się w ocenie wiarygodności w skali *Jadad*:
  - 5/5 punktów: [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [39]–[45], [63]–[66], [69],
  - 4/5 punktów: [16], [27]–[32], [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [67]–[68],
  - 3/5 punktów: [17]–[18], [61], [70]–[71],
  - 2/5 punktów: [62],
- badania różniły się w ocenie jakości dowodów naukowych w skali GRADE:
  - A: [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [16], [17]–[18], [27]–[32], [39]–[45], [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61], [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71],
  - B: [1]–[4], [62],
- badanie [62] przedstawiono jedynie w oparciu o doniesienie konferencyjne, w którym brak wielu istotnych danych np. czy badanie było zamaskowane, opisu metody randomizacji, przyjętych założeń (badanie typu *superiority* czy *non-inferiority*).

### **Badania o niższej wiarygodności:**

- badanie RCT [83] uwzględniono w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło leczenia łuszczycy paznokci; w badaniu uczestniczyli zarówno chorzy z łuszczycą plackowatą jak i z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz ze względu na brak wyników dotyczących wpływu terapii na leczenie skóry; dodatkowym ograniczeniem był brak informacji o zaślepieniu oraz brak opisu randomizacji,
- badanie RTC [87] uwzględniono w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dotyczyło pacjentów chorujących na łuszczycę, u których współwystępowało łuszczycowe zapalenie stawów; zastosowana dawka infliksymabu (3mg/kg) nie była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab) [230], a także

analizowane były inne punkty końcowe; dodatkowym ograniczeniem była niewielka grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników oraz brak opisu randomizacji,

- brak randomizacji i zamaskowania,
- brak grupy kontrolnej w badaniach: [93]–[123]
- niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników: [82], [84], [85]–[86], [89], [90], [92], [94], [96], [97], [98], [99], [100]–[101], [102], [103], [106], [111], [113], [114], [115], [116], [117], [119], [120], [121], [122],
- brak opisu dawkowania leków: [83], [91], [92], [110], [114], [117],
- brak charakterystyki wyjściowej pacjentów: [92], [118], [119],
- w badaniach uwzględniono chorych nie tylko z łuszczycą plackowatą, ale również z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz z innymi postaciami łuszczycy: [82], [83], [90], [97], [99], [101], [102], [103], [108], [117], [119],
- brak pełnych i wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów włączonych do badań: [84], [88], [91], [96], [98], [100], [101], [106], [110], [112], [113], [114], [115], [116], [118], [120], [121], [122], [123],
- brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w publikacjach dotyczących badań: [83], [85], [89], [90], [92], [94], [107], [108], [110], [112], [113], [114], [117], [118],
- brak danych w jakiej postaci stosowano infliksymab lub jego komparatory: [91], [92], [117],
- badania nieopublikowane, wyniki pochodzą ze strony rejestru badań klinicznych, z tego względu brak części danych, a charakterystyki wyjściowe populacji są bardzo ograniczone: [86], [105], [110]–[114],
- badania dostępne były tylko w postaci abstraktu, z tego względu brak części danych: [106], [107], [107], [123],
- badania [124]–[153] to publikacje o charakterze opisów przypadku, czyli dotyczą obserwacji pojedynczych pacjentów, stąd są dowodami naukowymi o ograniczonej wiarygodności.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu, z wyjątkiem jednego randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio infliksymab z etanerceptem [62], jednak było ono przedstawione w formie doniesienia konferencyjnego. Dlatego z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie infliksymabu względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

B. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 badań, w których bezpośrednio porównywano infliksymab z placebo [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [16], [17]–[18]. Ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych, możliwe było przeprowadzenia metaanalizy wyników z 5 badań [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18]. Wyniki z badania [16] przedstawiono oddzielnie ze względu na różnice dotyczące uwzględnienia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz braku dokładnych danych na temat nasilenia choroby.

Tabela 80. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18].

Punkt końcowy		RB/RR/Peto OR/OR/RD/ WMD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0–1		RB=17,45 [7,74; 39,31]	p<0,0001	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI		RB =19,22 [8,11; 45,52] Peto OR=22,65 [17,67; 29,05] OR=134,91 [71,26; 255,61] RD=0,76 [0,73; 0,79]	p<0,0001	
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI		WMD=-8,71 [-10,24; -7,18]	p<0,0001	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	Ocena stanu fizycznego (PCS)	WMD=4,42 [3,27; 5,58]	p<0,0001	
	Ocena stanu psychicznego (MCS)	WMD=6,05 [4,59; 7,50]	p<0,0001	
Rezygnacja z leczenia/ udziału		RR=0,49 [0,28; 0,86]	p=0,01	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	RB/RR/Peto OR/OR/RD/WMD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
w badaniu			
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	p<0,0001	

Tabela 81. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18].

Punkt końcowy	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Peto OR=2,21 [0,94; 5,17]	p=0,07	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Działania niepożądane	RR=1,21 [1,06; 1,39]	p=0,005	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu
Ciężkie działania niepożądane	Peto OR=1,26 [0,47; 3,36]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Ból głowy	RR=2,28 [1,21; 4,33]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Podwyższony poziom ALT i AST	Peto OR=3,84 [1,43; 10,32]	p<0,05	
Łuszczycza	RR=0,33 [0,12; 0,91]	p<0,05	<b>Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.</b>
	RR=0,23 [0,10; 0,54]		
Zapalenie zatok	RR=0,26 [0,07; 0,92]	p<0,05	
<b>Ryzyko wystąpienia:</b>			<b>Komentarz</b>
Ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, ciężkich zakażeń w okresie obserwacji 14-30 tygodni, ciężkich reakcji w miejscu infuzji obserwacji 14-30 tygodni, reakcji w miejscu infuzji, zakażenia, zakażenia wymagającego leczenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, bólu głowy, kaszlu, nudności, świądu, zapalenia gardła, nieżyty nosa, zapalenia zatok, osłabienia, zmęczenia, bólu stawów, bólu, nowotworów, nadciśnienia tętniczego, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, przeciwciał przeciw dsDNA (ang. <i>double stranded</i> ).			Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**Podsumowując**, leczenie infliksymabem okazało się istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej. Ponadto stosowanie infliksymabu pod względem ryzyka wystąpienia łuszczycy oraz zapalenia zatok było istotnie statystycznie bardziej korzystne niż stosowanie placebo. Ogólnie infliksymab był równie dobrze tolerowany przez pacjentów co placebo, z wyjątkiem istotnie statystycznego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, bólu głowy czy podwyższonego poziomu ALT i AST.

Tabela 82. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [16].

Punkt końcowy		Peto OR/ MD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności		Peto OR=4,82 [0,26; 90,24]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI		Peto OR=15,27 [5,01; 46,49]	p<0,001	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Okres obserwacji 10 tygodni	MD=-9,5 [-13,56; -5,44]	p<0,001	
	Okres obserwacji 14 tygodni	MD=-9,5 [-13,97; -5,03]	p<0,05	

Tabela 83. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [16].

Punkt końcowy	RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	RR=0,54 [0,06; 5,07]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Działania niepożądane	RR=1,68 [1,25; 2,68]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Niepożądana reakcja polekowa	RR=2,33 [1,41; 4,53]	p<0,05	
Zakażenia	RR=2,99 [1,36; 7,60]	p<0,05	
Zapalenie nosogardzieli	RR=5,43 [1,05; 32,05]	p<0,05	
<b>Ryzyko wystąpienia:</b>			<b>Komentarz</b>
Ciężkiej niepożądananej reakcji polekowej, niepożądananej reakcji polekowej prowadzącej do przerwania leczenia, niepożądananej reakcji polekowej – zakażenie, ciężkiej niepożądananej reakcji polekowej – zakażenie, niepożądananej reakcji polekowej – reakcja w miejscu infuzji, ciężkiej niepożądananej reakcji polekowej – reakcja w miejscu infuzji, reakcji w miejscu infuzji, reakcji w miejscu infuzji prowadzące do przerwania terapii, zakażeń prowadzących do przerwania terapii, bólu głowy, zapalenia gardła, bólu palców, grzybicy stóp, pokrzywki, próchnicy zębów, niedoczulicy, zapalenia żołądka i jelit, cukrzycy, zaburzeń czynności wątroby, podwyższonego poziomu ALT, podwyższonego poziomu gamma-GTP.			Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**Podsumowując**, leczenie infliksymabem okazało się istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej. Ponadto, w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych pomiędzy infliksymabem a placebo, z wyjątkiem istotnie statystycznego większego ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych, niepożądananej reakcji polekowej, zakażeń i zapalenia nosogardzieli podczas stosowania infliksymabu w porównaniu do placebo.

C. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do adalimumabu. Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



porównanie infliksymabu względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego okazało możliwe w przypadku badań [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] (infliksymab vs placebo) i [27]–[32], [39]–[45] (adalimumab vs placebo), ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych.

Tabela 84. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] i [27]–[32], [39]–[45].

Punkt końcowy	RB/Peto OR/OR/RD/WMD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0–1	RB=1,27 [0,66; 2,46]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	RB=2,22 [0,64; 7,62] Peto OR=1,80 [1,28; 2,51] OR=3,85 [1,59; 9,30] RD=13,5 [8,5; 18,4]	p>0,05 0,0001<p<0,001 0,001<p<0,01 p<0,05	
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	WMD=-2,30 [-16,95; 12,35]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Pacjenci z ≥90% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	RB=4,35 [1,00; 18,90] Peto OR=1,57 [1,09; 2,26] OR=5,46 [1,37; 21,79] RD=17,2 [9,6; 24,8]	0,01<p<0,05 0,01<p<0,05 0,01<p<0,05 p<0,05	<b>Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.</b>

Tabela 85. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] i [27]–[32], [39]–[45].

Punkt końcowy	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Peto OR=8,66 [2,59; 28,99]	0,0001<p<0,001	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Działania niepożądane	RR=1,14 [0,97; 1,34]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Ciężkie działania niepożądane	Peto OR=1,21 [0,33; 4,41]	p>0,05	
Nieżyt nosa	RR=15,97 [1,28; 199,28]	0,01<p<0,05	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
<b>Ryzyko wystąpienia:</b>			<b>Komentarz</b>
Reakcji w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażeń, zakażeń górnych dróg oddechowych, bólu głowy, nudności, świądu			Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**Podsumowując**, skuteczność kliniczna infliksymabu pod względem odsetka pacjentów, którzy wykazywali 75% i  $\geq 90\%$  poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, była istotnie wyższa niż skuteczność terapii z zastosowaniem adalimumabu. Natomiast w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, skuteczność kliniczna infliksymabu nie różniła się istotnie w porównaniu do adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Ponadto, w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a adalimumabem w zakresie profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem istotnie statystycznego większego ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz ryzyka wystąpienia nieżyty nosa podczas stosowania infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

D. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do ustekinumabu. Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie infliksymabu względem ustekinumabu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego okazało możliwe w przypadku badań [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] (infliksymab vs placebo) i [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61] (ustekinumab vs placebo), ze względu na podobieństwa w: metodycie badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych.

Tabela 86. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] i [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61].

Punkt końcowy	RB/Peto OR/OR/RD/WMD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	Peto OR=1,77 [1,30; 2,43]	0,0001 < p < 0,001	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	RB=1,55 [0,83; 2,87]	p > 0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
	Peto OR=1,42 [1,04; 1,93] OR=2,54 [1,23; 5,24] RD=13,1 [7,0; 19,2]	0,01 < p < 0,05 0,01 < p < 0,05 p < 0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	WMD=-0,87 [-12,64; 10,90]	p > 0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 87. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] i [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61].**

Punkt końcowy	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Peto OR=4,15 [1,35; 12,75]	0,01 < p < 0,05	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
Działania niepożądane	RR=1,12 [0,95; 1,32]	p > 0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Ciężkie działania niepożądane	Peto OR=1,49 [0,42; 5,31]	p > 0,05	
<b>Ryzyko wystąpienia:</b>			
Reakcji w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażeń, zakażeń górnych dróg oddechowych, bólu głowy, kaszlu, świądu, łuszczycy, zapalenia gardła.			Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**Podsumowując**, skuteczność kliniczna infliksymabu pod względem pacjentów odpowiadających na leczenie w ogólnej ocenie lekarza (PGA, wartość wskaźnika 0–1) oraz pod względem odsetka pacjentów, którzy wykazywali 75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, była istotnie wyższa niż skuteczność terapii z zastosowaniem ustekinumabu. Natomiast w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, skuteczność kliniczna infliksymabu nie różniła się istotnie w porównaniu do ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Ponadto, w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a ustekinumabem w zakresie profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem istotnie statystycznego większego ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

E. W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w porównaniu do etanerceptu [62]. Jednak, ze względu na fakt, opublikowania wyników badania [62] jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, wyniki uzupełniono o porównania między infliksymabem i etanerceptem w analizowanym wskazaniu pochodzące z porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego okazało możliwe w przypadku badań [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] (infliksymab vs placebo) i [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71] (etanercept vs placebo), ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych.

Tabela 88. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [62].

Punkt końcowy		RB [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	12 tygodni obserwacji	RB=3,50 [1,71; 8,05]	p<0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
	24 tygodnie obserwacji	RB=2,07 [1,18; 3,97]		
Ogólna ocena pacjenta – zupełna/ dobra kontrola choroby		RB=1,34 [0,89; 2,14]	p=0,15	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 89. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [62].

Punkt końcowy		RR[95% CI]	Wartość p	Komentarz
Działania niepożądane	łagodne	RR=1,17 [0,80; 1,76]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
	ciężkie	RR=0,92 [0,10; 8,53]		
	poważne	RR=0,46 [0,06; 3,32]		

**Podsumowując**, skuteczność kliniczna infliksymabu pod względem odsetka pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI była istotnie wyższa niż skuteczność terapii z zastosowaniem etanerceptu. Natomiast w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, skuteczność kliniczna infliksymabu nie różniła się istotnie w porównaniu do etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Ponadto, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a ustekinumabem w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Tabela 90. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] i [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71].

Punkt końcowy	RB/RR/Peto OR /OR/RD/WMD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	RR=1,68 [0,75; 3,77]	p>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	Peto OR=0,30 [0,07; 1,31]	p>0,05	
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	RB=1,99 [0,83; 4,78]	p>0,05	
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	RB=1,81 [0,84; 3,88]	p>0,05	Wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
	Peto OR=3,10 [2,06; 4,65] OR=7,69 [3,28; 18,02] RD=45,4 [39,9; 50,9]	p<0,0001 p<0,0001 p<0,05	
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	WMD=40,80 [30,58; 51,02]	p<0,0001	
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika	WMD=24,11 [5,88; 42,35]	0,001<p<0,01	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Punkt końcowy	RB/RR/Peto OR /OR/RD/WMD [95% CI]	Wartość p	Komentarz
DLQI			

Tabela 91. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] i [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71].

Punkt końcowy	Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Peto OR=4,70 [1,22; 18,20]	0,01 < p < 0,05	Wynik istotny statystycznie na niekorzyść leczenia z zastosowaniem infliksymabu.
<b>Ryzyko wystąpienia:</b>			
Reakcji w miejscu infuzji/wstrzyknięcia, zakażeń, zakażeń górnych dróg oddechowych, bólu głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie			Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**Podsumowując**, skuteczność kliniczna infliksymabu pod względem procentowej poprawy ocenianej za pomocą wskaźnika PASI oraz procentowej poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika DLQI była istotnie wyższa niż skuteczność terapii z zastosowaniem etanerceptu. Natomiast w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, skuteczność kliniczna infliksymabu nie różniła się istotnie w porównaniu do etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Ponadto, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymabem a ustekinumabem w zakresie profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem istotnie statystycznego wyższego ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

F. **Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności** [82]-[153] potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej. W odniesieniu do konwencjonalnej metody PUVA, tylko infliksymab wykazywał porównywalną skuteczność co ta tradycyjna metoda terapii łuszczycy, podczas gdy pozostałe analizowane leki biologiczne (adalimumab, etanercept, ustekinumab) charakteryzowały się niższą skutecznością. Co więcej, badania te wskazują także na wyższą skuteczność infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu oraz etanerceptu i adalimumabu w pierwszych tygodniach leczenia, a także na dobre efekty terapii infliksymabem u pacjentów, którzy wykazywali niewrażliwość na leczenie metodami konwencjonalnymi lub przy użyciu innych leków biologicznych. W zakresie profilu bezpieczeństwa, uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej badania o niższej wiarygodności, potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej. Wśród najczęściej wymienianych zdarzeń niepożądanych znalazły się: reakcje w miejscu podania, zakażenia i reakcje autoimmunologiczne.

G. **Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych** [167]-[229] potwierdzają wnioski uzyskane w niniejszej analizie, że infliksymab jest skuteczny w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Dodatkowo wyniki opracowań wtórnych wskazują na dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów, a także na jego wyższą skuteczność w porównaniu do innych leków biologicznych.

H. **Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa** przeprowadzona w oparciu o referencje [230]-[543] potwierdza wyniki uzyskane w niniejszej analizie, że terapia z zastosowaniem infliksymabu może u niektórych pacjentów prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Działania niepożądane o ciężkim charakterze, które były zgłaszane w trakcie terapii infliksymabem to przede wszystkim: reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. Jednak z drugiej strony większość Autorów badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wskazywało, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały stosunkowo rzadko. Dodatkowo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod wpływem infliksymabu jest porównywalne z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ . Często także, określenie czy dane zdarzenie niepożądane zostało spowodowane działaniem infliksymabu, było utrudnione z powodu równoczesnego przyjmowania przez pacjentów innych leków.

I. **Podsumowując**, infliksymab cechuje duża skuteczność w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, a także okazał się on istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejszy od adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w zakresie pojedynczych punktów końcowych w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności terapii w okresie obserwacji 10-14 tygodni oraz z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie (u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1 lub 0-2), z  $\geq 75\%$ ,  $\geq 50\%$  lub  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, jak również z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI oraz kwestionariusza SF-36 w okresie obserwacji 10 tygodni w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Dodatkowo, przeprowadzone porównania pośrednie infliksymabu z wybranymi komparatorami także wskazują na większą skuteczność kliniczną infliksymabu, który okazał się istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

---



od adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI). Ponieważ celem leczenia pacjentów z łuszczycą plackowatą jest uzyskanie remisji choroby lub redukcja jej objawów, zatem w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych można uznać, że cel ten został osiągnięty, przynajmniej u części pacjentów leczonych infliksymabem. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, oprócz istotnie statystycznie wyższego ryzyka rezygnacji pacjentów z leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych podczas terapii infliksymabem w porównaniu do komparatorów, analiza wykazała że infliksymab jest równie dobrze tolerowany co adalimumab, etanercept i ustekinumab. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność infliksymabu niż komparatorów wydaje się, że korzyści wynikające z jego stosowania przewyższają pewne niedogodności, które mogą pojawić się podczas stosowania tego leku.

## 12. BIBLIOGRAFIA

### A. Pierwotne badania kliniczne

#### Randomizowane badania kliniczne

##### Infliksymbab vs placebo

- [1] Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD i wsp. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 9;357(9271):1842-7.
- [2] Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD i wsp. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jun;48(6):829-35.
- [3] Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG i wsp. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol*. 2003 Jun;2(3):260-6.
- [4] Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R i wsp. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jan;48(1):68-75.
- [5] Gottlieb AB, Evans R, Li S i wsp. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):534-42.
- [6] Feldman SR, Gordon KB, Bala M i wsp. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):954-60.
- [7] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00230529>, wrzesień 2014.
- [8] Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
- [9] Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006 Jun;154(6):1161-8.
- [10] Reich K, Nestle FO, Wu Y i wsp. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2007 Sep-Oct;17(5):381-6.
- [11] Rich P, Griffiths CE, Reich K i wsp. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb;58(2):224-31.
- [12] Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U i wsp. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology*. 2010; 221(2): 172-8.
- [13] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00106834>, wrzesień 2014.
- [14] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD i wsp. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):31.e1-15.
- [15] Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M i wsp. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):704-10.
- [16] Torii H, Nakagawa H. Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci*. 2010 Jul;59(1):40-9.
- [17] Yang HZ, Wang K, Jin HZ i wsp. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jun;125(11):1845-51.
- [18] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177800> (wyniki), wrzesień 2014.
- [19] Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L i wsp. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1402-8.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



[20] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00629772> (wyniki), wrzesień 2014.

#### Infliksymab vs metotretksat

[21] Barker J, Hoffmann M, Wozel G i wsp. Efficacy and safety of infliximab vs methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):1109-17.

[22] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00251641> (wyniki), wrzesień 2014.

#### Adalimumab vs placebo

[23] Gordon KB, Langley RG, Leonardi C i wsp. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):598-606.

[24] Shikier R, Willian MK, Okun MM i wsp. 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.

[25] Shikier R, Heffernan M, Langley RG i wsp. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(1):25-31.

[26] Menter A, Augustin M, Signorovitch J i wsp. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 May;62(5):812-8.

[27] Menter A, Tyring SK, Gordon K i wsp. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106-15.

[28] Revicki DA, Willian MK, Menter A i wsp. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(6):341-50.

[29] Revicki DA, Menter A, Feldman S i wsp. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 2;6:75.

[30] Menter A, Gordon KB, Leonardi CL i wsp. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):448-56.

[31] Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A i wsp. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Feb 1;12(1):51-62.

[32] Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J i wsp. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):e67-76.

[33] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00237887>, wrzesień 2014.

[34] Leonardi C, Langley RG, Papp K i wsp. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol*. 2011 Apr;147(4):429-36.

[35] Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG i wsp. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: Post hoc analysis of REACH. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2014) 28:7 (882-890).

[36] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00735787>, wrzesień 2014.

[37] Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol*. 2010 Apr;37(4):299-310.



- [38] Maari C, Bolduc C, Nigen S, i wsp. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):57-60.

#### Adalimumab vs metotreksat

- [39] Saurat JH, Stingl G, Dubertret L i wsp. CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):558-66.
- [40] Revicki D, Willian MK, Saurat JH i wsp. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):549-57.
- [41] Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K i wsp. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec;63(6):1011-8.
- [42] Saurat JH, Langley RG, Reich K i wsp. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol.* 2011 Aug;165(2):399-406.
- [43] Navarini A, Poulin Y, Gu Y i wsp. Adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis substantially improves Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores as analysed by body region and individual PASI component: Subanalysis from the CHAMPION study. *British Journal of Dermatology* (2011) 165:6 (e21-e22).
- [44] Navarini A.A, Poulin Y, Gu Y. i wsp. Adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis substantially improves PASI scores as analyzed by body region and individual PASI component: Sub-analysis from the CHAMPION study. *Journal of Investigative Dermatology* (2012) 132 SUPPL. 1 (S85).
- [45] Navarini A.A, Poulin Y, Menter A i wsp. Analysis of body regions and components of PASI scores during adalimumab or methotrexate treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Drugs in Dermatology* (2014) 13:5 (554-562).

#### Ustekinumab vs placebo

- [46] Krueger GG, Langley RG, Leonardi C i wsp. CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8;356(6):580-92.
- [47] Reddy M, Torres G, McCormick T i wsp. Positive treatment effects of ustekinumab in psoriasis: analysis of lesional and systemic parameters. *J Dermatol.* 2010 May;37(5):413-25.
- [48] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00320216>, wrzesień 2014.
- [49] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA i wsp. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1665-74.
- [50] Lebwohl M, Papp K, Han C i wsp. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol.* 2010 Jan;162(1):137-46.
- [51] Rich P, Bourcier M, Sofen H i wsp. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 1. *British Journal of Dermatology* (2014) 170:2 (398-407).
- [52] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00267969>, wrzesień 2014.
- [53] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M i wsp.: PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1675-84.
- [54] Langley RG, Feldman SR, Han C i wsp. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Sep;63(3):457-65.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [55] Reich K, Schenkel B, Zhao N i wsp. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat.* 2011 Dec;22(6):337-47.
- [56] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00307437>, wrzesień 2014.
- [57] Tsai TF, Ho JC, Song M i wsp. PEARL Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011 Sep;63(3):154-63.
- [58] Tsai TF, Song M, Shen YK i wsp.; PEARL investigators. Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: results from the PEARL trial. *J Drugs Dermatol.* 2012 Aug;11(8):943-9.
- [59] Igarashi A, Kato T, Kato M i wsp. Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* 2012 Mar;39(3):242-52.
- [60] Nakagawa H, Schenkel B, Kato M i wsp. Japanese Ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol.* 2012 Sep;39(9):761-9.
- [61] Zhu X, Zheng M, Song M i wsp. LOTUS Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol.* 2013 Feb;12(2):166-74.

#### Infliksymab vs etanercept

- [62] De Vries A, Nijsten T, Opmeer B i wsp. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2013) 27 SUPPL. 4 (2).

#### Entercept vs placebo

- [63] Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT i wsp. Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Nov 20;349(21):2014-22.
- [64] Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG i wsp. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Nov;53(5):887-9.
- [65] Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL i wsp. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):9-17.
- [66] Strober B, Teller C, Yamauchi P i wsp. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):322-30.
- [67] Papp KA, Tying S, Lahfa M i wsp. Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1304-12.
- [68] Krueger GG, Langley RG, Finlay AY i wsp. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1192-9.
- [69] Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N i wsp. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003 Dec;139(12):1627-32.
- [70] van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M i wsp. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1177-85.
- [71] Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P i wsp. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2009;219(3):239-49.

- [72] Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K i wsp. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006 Jan 7;367(9504):29-35.
- [73] Tying S, Gordon KB, Poulin Y i wsp. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):719-26.
- [74] Krishnan R, Cella D, Leonardi C i wsp. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1275-7.
- [75] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00111449>, wrzesień 2014.
- [76] Bagel J, Lynde C, Tying S i wsp. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jul;67(1):86-92.
- [77] Tying S, Bagel J, Lynde C i wsp. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27(1):124-30.
- [78] Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F i wsp. Efficacy and safety of briakinumab vs etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):652-60.
- [79] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00691964>, wrzesień 2014.
- [80] Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS i wsp. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):661-8.
- [81] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00710580>, wrzesień 2014.

## B. Badania o niższej wiarygodności

### Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną

- [82] Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A i wsp. TNF-(alpha) antagonists and nail psoriasis: An open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy* (2013) 13:4 (469-473).
- [83] Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S i wsp. Psocare Study Group. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):257-62.e3.
- [84] Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: Results in a single community-based hospital. *Journal of Dermatology*. 2012; 39(3): 265-8.
- [85] Emerit I, Antunes J, Silva JM i wsp. Clastogenic plasma factors in psoriasis--comparison of phototherapy and anti-TNF- $\alpha$  treatments. *Photochem Photobiol*. 2011 Nov-Dec;87(6):1427-32.
- [86] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00254982> (wyniki), październik 2014.
- [87] Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB i wsp. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul;63(7):769-73.

### Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną

- [88] Esposito M, Gisondi P, Cassano N i wsp. Survival rate of antitumour necrosis factor- $\alpha$  treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2013 Sep;169(3):666-72.
- [89] Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Anti-TNF agents and nail psoriasis: a single-center, retrospective, comparative study. *J Dermatolog Treat*. 2013 Jun;24(3):162-8.
- [90] Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M i wsp. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 May;25(5):579-86.
- [91] Gniadecki R, Kraqballe K, Dam TN i wsp. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5): 1091-6.
- [92] Inzinger M, Heschl B, Weger W i wsp. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):640-5.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



#### Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

- [93] Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A i wsp. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):642-50.
- [94] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00527072> (wyniki), październik 2014.
- [95] Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M i wsp. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Be J Dermatol.* 2014; 170: 922-9.
- [96] Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jun;46(6):886-91.
- [97] Smith CH, Jackson K, Bashir SJ i wsp. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol.* 2006 Jul;155(1):160-9.
- [98] Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):453-6.
- [99] Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol.* 2011 Apr;38(4):321-34.
- [100] Ayala F, Lambert J; on Behalf of the TANGO Study Group. Efficacy, tolerability and safety of switching from etanercept to infliximab for the treatment of moderate-to-sever psoriasis: a multicenter, open-label trial (TANGO). *J Dermatol Treat.* 2014; Sep 18: 1-8.
- [101] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00686595> (wyniki), październik 2014.
- [102] Poulalhon N, Begon E, Lebbe C i wsp. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.* 2007; 156(2): 329-36.
- [103] Chan JJ, Gebauer K. Treatment of severe recalcitrant plaque psoriasis with single-dose intravenous tumour necrosis factor-alfa antibody (infliximab). *Australas J Dermatol.* 2003; 44(2): 116-20.
- [104] Shear NH, Hartmann M, Toledo-Bahena M i wsp. All REALITY Investigators. Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. *Br J Dermatol.* 2014; Mar 26. DOI: 10.1111/bjd.13004.
- [105] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00779675> (wyniki), październik 2014.
- [106] Cassano N, Loconsole F, Amoroso A i wsp. Infliximab monotherapy for refractory psoriasis: preliminary results. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2004 Sep-Dec;17(3):373-80.
- [107] Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL i wsp. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: results from the PSUNRISE trial. *J Drugs Dermatol.* 2013 Aug;12(8):874-80.
- [108] Prignano F, Ruffo G, Ricceri F i wsp. A global approach to psoriatic patients through PASI score and Skindex-29. *G Ital Dermatol Venereol.* 2011 Feb;146(1):47-52.
- [109] Cauza E, Spak M, Cauza K i wsp. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab. *Rheumatol Int.* 2002 Nov;22(6):227-32.
- [110] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00749398> (wyniki), październik 2014.
- [111] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00687362> (wyniki), październik 2014.
- [112] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00687401> (wyniki), październik 2014.
- [113] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00686686> (wyniki), październik 2014.
- [114] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00725452> (wyniki), październik 2014.

#### Retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

- [115] Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A i wsp. Infliximab for the treatment of psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre. *Br J Dermatol.* 2010 May;162(5):1117-23.

- [116] Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of infliximab Turing psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 339-409.
- [117] Hoffmann JH, Hartmann M, Enk AH i wsp. Autoantibodies in psoriasis as predictors for loss of response and anti-infliximab antibody induction. 2011; 165(6): 1355-8.
- [118] Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB Jr i wsp. Infliximab for inpatient psoriasis management--is there a role? *J Dermatolog Treat.* 2005;16(5-6):314-8.
- [119] Ahmad K, Rogers S. Three years' experience with infliximab in recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31(5): 630-3.
- [120] Kalb RE, Gueske J. Infliximab for the treatment of psoriasis: clinical experience at the State University of New York at Buffalo. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(4): 616-22.
- [121] Hartz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1): 120-5.
- [122] Lubner AJ, Tsui CL, Heinecke GM i wsp. Long-term durability and dose escalation patterns in infliximab therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 525-32.
- [123] Krathen RA, Berthelot CN, Hsu S. Sustained efficacy and safety of infliximab in psoriasis: a retrospective study of 73 patients. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:251-4.

#### Opisy przypadków

- [124] Viguier M, Livideanu C, Beylot-Barry M i wsp. Groupe de Recherche sur le Psoriasis. Observational case series on a group of psoriasis patients who failed to respond to any TNF blockers. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):75-7.
- [125] Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2000 May;42(5 Pt 1):829-30.
- [126] Kirby B, Marsland AM, Carmichael AJ i wsp. Successful treatment of severe recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2001 Jan;26(1):27-9.
- [127] Tan MH, Gordon M, Lebowitz O i wsp. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol.* 2001 Jul;137(7):930-3.
- [128] Mang R, Stege H, Ruzicka T i wsp. Response of severe psoriasis to infliximab. *Dermatology.* 2002;204(2):156-7.
- [129] Zargari O. Sustained effects of low dose infliximab in combination with methotrexate in the management of chronic recalcitrant psoriasis. *Dermatol Online J.* 2005 Dec 1;11(3):21. <http://escholarship.org/uc/item/3s53n521>, październik 2014.
- [130] O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol.* 2002 May;138(5):644-8.
- [131] Al-Salem IH. Striking and rapid improvement of plaque psoriasis with infliximab. A report of two cases. *Dermatology.* 2003;207(1):54-6.
- [132] Amital H, Ingber A, Rubinow A. Infliximab-induced remission of extensive plaque psoriasis. *Isr Med Assoc J.* 2003 Nov;5(11):827-8.
- [133] Gach JE, Berth-Jones J. Successful treatment of recalcitrant psoriasis with a combination of infliximab and hydroxyurea. *J Dermatolog Treat.* 2003 Dec;14(4):226-8.
- [134] Vincze V, Jacob SE, Nassiri M i wsp. Infliximab monotherapy in psoriasis: a case of rapid clinical and histological response. *Int J Dermatol.* 2004 Apr;43(4):303-8.
- [135] Bartke U, Venten I, Kreuter A i wsp. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol.* 2004 Apr;150(4):784-6.
- [136] De Angelis R, Gasparini S, Bugatti L i wsp. Early videocapillaroscopic changes of the psoriatic skin after anti-tumour necrosis factor alpha treatment. *Dermatology.* 2005;210(3):241-3.
- [137] Barde C, Thielen AM, Kuenzli S i wsp. Treatment of plaque psoriasis by sequential therapy with two 'biologics': the 'hit and run' approach, a report of two cases. *Br J Dermatol.* 2006 Jul;155(1):211-3.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [138] Barde C, Thielen AM, Saurat JH. Infliximab then efalizumab, the 'hit and run' approach does not work. *Dermatology*. 2008;216(2):171-2.
- [139] Bassukas ID, Hyphantis T, Gamvroulia C i wsp. Infliximab for patients with plaque psoriasis and severe psychiatric comorbidity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Feb;22(2):257-8.
- [140] Hussain W, Coulson I, Owen C. Severe recalcitrant nail psoriasis responding dramatically to infliximab: report of two patients. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Jul;33(4):520-2.
- [141] Winter UM, Treudler R, Paasch U i wsp. A case of granulomatous rosacea coinciding with the use of etanercept: no relapse with infliximab. *Hautarzt*. 2008 Sep;59(9):724-7.
- [142] Yip L, Harrison S, Foley P. Infliximab rescue of efalizumab withdrawal flare and psoriasis-precipitated depression. *Australas J Dermatol*. 2008 Nov;49(4):250-1.
- [143] Conde-Taboada A, Muñoz JP, Muñoz LC i wsp. Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jun;60(6):1077-80.
- [144] Peternel S, Prpić-Massari L, Guina T i wsp. Treatment of severe psoriasis with infliximab: report of two cases. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2009;17(3):204-6.
- [145] Kawazoe Y, Sugita S, Yamada Y i wsp. Psoriasis triggered by infliximab in a patient with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 Jan;57(1):95-7.
- [146] D'Erme AM, Agnoletti AF, Prignano F. Fissured tongue responding to biologics during the treatment of psoriasis: the importance of detecting oral involvement of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2013 Jul-Aug;26(4):364-6.
- [147] Papoutsaki M, Osório F, Morais P i wsp. Infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs*. 2013 Jan;27 Suppl 1:13-23.
- [148] Viguier M, Jeanmougin M, Begon E i wsp. Remission of photosensitivity following treatment of psoriasis vulgaris with tumour necrosis factor inhibitors. *Br J Dermatol*. 2007 Sep;157(3):625-7.
- [149] Fischer P. Resolution of treatment-related arthralgias and serologic findings with a switch of TNF antagonist therapies in a patient with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Oct;13(5):294-5.
- [150] Yip L, Harrison S, Foley P. From biologic to biologic to biologic: lessons to learn for erythrodermic and recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2008 Aug;49(3):152-5.
- [151] Ono S, Miyachi Y, Arakawa A. Hair regrowth following TNF- $\alpha$  blockade in coexisting psoriasis vulgaris and alopecia areata. *Eur J Dermatol*. 2013 Jul-Aug;23(4):537.
- [152] Lehnen M, Franckson T, Knab J i wsp. Successful infliximab therapy of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in a patient with cirrhosis. *British Journal of Dermatology*. 2005, 153: 212-213.
- [153] Warren RB, Brown BC, Carmichael AJ i wsp. Long-term control of recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008, 34: 415-416.

### C. Badania nieopublikowane

- [154] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00760669>, wrzesień 2014.
- [155] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00106847>, wrzesień 2014.
- [156] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01706692>, wrzesień 2014.
- [157] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01657513>, wrzesień 2014.
- [158] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01233583>, wrzesień 2014.
- [159] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00658827>, wrzesień 2014.
- [160] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02148640>, wrzesień 2014.
- [161] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00261976>, wrzesień 2014.
- [162] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01848028>, wrzesień 2014.
- [163] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02075697>, wrzesień 2014.



- [164] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01356758>, wrzesień 2014.  
[165] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01504113>, wrzesień 2014.  
[166] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00224562>, wrzesień 2014.

#### D. Opracowania (badania) wtórne

##### **Przeglądy systematyczne**

- [167] Kim IH, West CE, Kwatra SG i wsp. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):365-74.
- [168] Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther*. 2003 Oct;25(10):2487-505.
- [169] Bremmer M, Deng A, Gaspari A.A. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 1. *Dermatitis* (2009) 20:4 (182-192).
- [170] Bremmer M, Deng A, Gaspari A.A. A mechanism-based classification of dermatologic reactions to biologic agents used in the treatment of cutaneous disease: Part 2. *Dermatitis* (2009) 20:5 (243-256).
- [171] Fisher VS Clinical monograph for drug formulary review: systemic agents for psoriasis/psoriatic arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2005 Jan-Feb;11(1):33-55.
- [172] Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1447-51.
- [173] Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33486.
- [174] Hsu L, Snodgrass B.T, Armstrong A.W. Antidrug antibodies in psoriasis: A systematic review. *British Journal of Dermatology* (2014) 170:2 (261-273).
- [175] Sandoval L.F, Pierce A, Feldman S.R. Systemic therapies for psoriasis: An evidence-based update. *American Journal of Clinical Dermatology* (2014) 15:3 (165-180).
- [176] Semble AL, Davis SA, Feldman SR, Safety and tolerability of tumor necrosis factor-(alpha) inhibitors in psoriasis: A narrative review. *American Journal of Clinical Dermatology* (2014) 15:1 (37-43).
- [177] Levy-Roy A, Porcher R, de Fonclare AL i wsp. Efficacy of TNF-alpha antagonists for plaque-type psoriasis: a systematic review and graphical presentation. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Apr;136(4):315.
- [178] Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR i wsp. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: A Systematic review. *Curr. Pharm. Des*. 2014; 20(4): 500-12.
- [179] Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ i wsp. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review. *Curr. Pharm. Des*. (2014) 20:4 (513-528).
- [180] Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S i wsp. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1963-70.
- [181] Gisondi P, Girolomoni G. Impact of TNF-(alpha) antagonists on the quality of life in selected skin diseases. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* (2013) 148:3 (243-248).
- [182] Langley RG, Gupta AK, Cherman AM i wsp. Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. Part 1: review. *J Cutan Med Surg*. 2007 May-Jun;11(3):99-122.
- [183] Langley RG, Gordon KB. Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2007 Dec;6(12):1205-12.
- [184] Krueger G, Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*. 2004 Feb;140(2):218-25.
- [185] Gupta AK, Skinner AR. A review of the use of infliximab to manage cutaneous dermatoses. *J Cutan Med Surg*. 2004 Mar-Apr;8(2):77-89.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [186] Sauder DN, Mamelak AJ. Understanding the new clinical landscape for psoriasis: a comparative review of biologics. *J Cutan Med Surg.* 2004 Jul-Aug;8(4):205-12.
- [187] Levin EC, Gupta R, Brown G i wsp. Biologic fatigue in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):78-82.
- [188] Girolomoni G, Altomare G, Ayala F i wsp. Safety of anti-TNF $\alpha$  agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012 Aug;34(4):548-60.
- [189] Gupta R, Levin E, Wu JJ i wsp. An update on drug-drug interactions with biologics for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):87-9.
- [190] Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Biologic agents in nail psoriasis: efficacy data and considerations. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Dec;13(12):1707-14.
- [191] Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT i wsp. Fungal infections complicating tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008, 83, 181–194.
- [192] Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Apr;8(5):617-32.
- [193] Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol.* 2012 Nov;167 Suppl 3:3-11.
- [194] Langley RG, Strober BE, Gu Y i wsp. Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology* (2010) 162:6 (1349-1358).
- [195] Kaminska E, Patel I, Dabade TS Comparing the lifetime risks of TNF-alpha inhibitor use to common benchmarks of risk. *J Dermatolog Treat.* 2013 Apr;24(2):101-6.
- [196] Katugampola R.P. Lewis V.J. Finlay A.Y. i wsp. The dermatology life quality index: Assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *British Journal of Dermatology* (2007) 156:5 (945-950).
- [197] Dharamsi JW, Bhosle M, Balkrishnan R i wsp. Using 'number needed to treat' to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 Sep;161(3):605-16.
- [198] Langley RG, Reich K. The interpretation of long-term trials of biologic treatments for psoriasis: trial designs and the choices of statistical analyses affect ability to compare outcomes across trials. *Br J Dermatol.* 2013 Dec;169(6):1198-206.
- [199] Noiles K, Vender R. Biologic survival. *J Drugs Dermatol.* 2009 Apr;8(4):329-33.
- [200] Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG i wsp. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther.* 2012 Jul;29(7):620-34.

#### **Przeglady systematyczne z metaanaliza**

- [201] Galvan-Banqueri M, Marin Gil R i wsp. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: Indirect comparison. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2013) 38:2 (121-130).
- [202] Lucka TC, Pathirana D, Sammain A i wsp.. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Nov;26(11):1331-44.
- [203] Bansback N, Sizto S, Sun H i wsp. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology.* 2009;219(3):209-18.
- [204] Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB i wsp. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1035-50.
- [205] Mustafa A.A. Al-Hoqail I.A. Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: A review. *Journal of Taibah University Medical Sciences* (2013) 8:3 (142-150).

- [206] Zhang Z, Schmitt J, Wozel G i wsp. Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Klin (Munich)*. 2009 Feb 15;104(2):125-36.
- [207] Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug; 19.
- [208] Gupta AK, Daigle D, Lyons DC. Network meta-analysis of treatments for chronic plaque psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg*. 2014; 18(6): 371-8.
- [209] Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS i wsp. Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol*. 2014; Oct 7.
- [210] Brodzky V, Mo M, Gulacsi L i wsp. Indirect comparison of the effect of biologics in patients with psoriasis: A meta-analysis of randomized, double blind clinical trials in bayesian framework. *Value in Health* (2013) 16:7 (A501-A502).
- [211] Riveros BS, Rotta I, Garcia M i wsp. Multi-criteria benefit-risk assessment of biological agents in the treatment of moderate to severe psoriasis: A stochastic approach. *Value in Health* (2013) 16:7 (A727).
- [212] Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A bayesian network meta-analysis. *Archives of Dermatology*. 2012; 148(12): 1403-1410.
- [213] Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: A meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Research International* (2014) 2014 Article Number: 862851.
- [214] Mandema J, Peterson M, Ahadieh S i wsp. Evaluation of the impact of body weight on the efficacy of biologic therapies for the treatment of psoriasis: A dose-response meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2013) 27 SUPPL. 4 (11-12).
- [215] Reich K, Sinclair R, Roberts G i wsp. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5):1237-54.
- [216] Schmitt J, Zhang Z, Wozel G i wsp. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* (2008) 159:3 (513-526).
- [217] Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G i wsp. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* (2014) 170:2 (274-303).
- [218] Brimhall AK, King LN, Licciardone JC i wsp. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* (2008) 159:2 (274-285).
- [219] Neef HC, Riebschleger MP, Adler J. Meta-analysis: Rapid infliximab infusions are safe. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2013) 38:4 (365-376).
- [220] Reich K, Burden AD, Eaton JN i wsp. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):179-88.
- [221] Szpietowski J, Kaczor M, Pawlik D i wsp. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Dermatologia Kliniczna*. 2011; 13(4): 215-228.
- [222] Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG i wsp. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2011; 306(8): 864-71.

### **Raporty HTA**

- [223] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Lee S, Coleman CI, Limone B i wsp. Biologic and nonbiologic systemic agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis. *Health Technology Assessment Database*. 2012; 3.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [224] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Infliximab for the treatment of psoriasis. Health Technology Assessment Database. 2008; 3.
- [225] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Infliximab versus methotrexate, etanercept, adalimumab, and ustekinumab for plaque psoriasis: a review of the comparative clinical efficacy, safety and cost effectiveness. Health Technology Assessment Database. 2012; 3.
- [226] Boudreau R, Blackhouse G, Goeree R i wsp. Adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, and infliximab for severe psoriasis vulgaris in adults: budget impact analysis and review of comparative clinical- and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Technology Report No 97. 2007
- [227] Loveman E, Turner D, Hartwell D i wsp. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. Health Technol Assess. 2009 Jun;13 Suppl 1:55-60.
- [228] European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Remsima. 2013.
- [229] Galván-Banqueri M, Castillo-Muñoz MA, Beltrán-Calvo C i wsp. Tratamiento con agentes biológicos en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013, .

#### **E. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

##### **EMA**

- [230] Charakterystyk Produktu Leczniczego Remsima®. 2014.
- [231] Streszczenie Europejskiego Sprawozdania Oceniającego (EPAR). 2013.

##### **FDA**

- [232] <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250913.htm>, wrzesień 2014.
- [233] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194136.htm>, wrzesień 2014.
- [234] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=1139>, wrzesień 2014.
- [235] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm>, wrzesień 2014.
- [236] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=878>, wrzesień 2014.
- [237] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247032.htm>, wrzesień 2014.
- [238] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377133.htm>, wrzesień 2014.
- [239] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166515.pdf>, wrzesień 2014.
- [240] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf>, wrzesień 2014.
- [241] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174242.pdf>, wrzesień 2014.
- [242] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm162809.pdf>, wrzesień 2014.
- [243] <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf>, wrzesień 2014.
- [244] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155493.htm>, wrzesień 2014.
- [245] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166900.htm>, wrzesień 2014.
- [246] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166901.htm>, wrzesień 2014.

[247] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm163195.htm>, wrzesień 2014.

[248] Remicade® (infliximab) for IV injection. Warnings. 2009.

#### **Health Canada**

[249] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_remsima\\_160195-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php), wrzesień 2014.

[250] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2002; 12(1): 8.

[251] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2004; 14(4): 2-3.

[252] Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter. 2006; 16(4): 4.

#### **The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb**

[253] <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?formGroup=Infuus&atc=L04AB02&lang=en&drug=INFLIXIMAB>, wrzesień 2014.

[254] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and listeria monocytogenes meningitis. 2003.

[255] Labadie J, Diemont WL. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. 2005.

[256] Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Infliximab and questionable efficacy of recommendations on tuberculosis screening. 2004.

[257] ten Tusscher MPM, Jacobs PCJ, Busch MJWM i wsp. Bilateral anterior toxic optic neuropathy and the use of infliximab. BMJ. 2003; 326: 579.

[258] Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E i wsp. Increased risk of birth defects after tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy during pregnancy? A prospective multicenter cohort study. Birth Defects Research (Part A). 2014; 100: 523.

#### **The Uppsala Monitoring Centre**

[259] <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98138&mn1=7349&mn2=7351&mn3=7534&mn4=7361>, wrzesień 2014.

[260] Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. Uppsala Reports. 2008; 41: 21.

[261] Meyboom RHB, Star K, Bate J, Edwards R. TNF- $\alpha$  inhibitors and leukaemia: International Pharmacovigilance Reports. Drug Safety. 2008; 31(5): 445-7.

#### **Inne doniesienia naukowe**

##### **Badania pierwotne**

##### **Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną:**

[262] Gisondi P, Conti A, Galdo G i wsp. does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. Br J Dermatol. 2013 May;168(5):1124-7.

[263] Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S i wsp. Psocare Study Group. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jan;27(1):e30-41.

[264] Lee TW, Singh R, Fedorak RN. A one-hour infusion of infliximab during maintenance therapy is safe and well tolerated: a prospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jul;34(2):181-7.

[265] Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: a randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab. Expert Opin Biol Ther. 2013 May;13(5):625-9.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [266] Renzo LD, Saraceno R, Schipani C i wsp. Prospective assessment of body weight and body composition changes in patients with psoriasis receiving anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Dermatol Ther.* 2011 Jul-Aug;24(4):446-51.
- [267] Listing J, Strangfeld A, Kary S i wsp. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403–12.
- [268] Dixon WG, Watson K, Lunt M i wsp. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368–76.
- [269] Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD i wsp. BSRBR Control Centre Consortium; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 522–528.
- [270] Tubach F, Salmon D, Ravaud P i wsp. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 1884–1894.
- [271] Strangfeld A, Listing J, Herzer P i wsp. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. *JAMA* 2009, 301, 737–744.

#### Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną

- [272] Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1066-73
- [273] Gisondi P, Cotena C, Tessari G i wsp. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Mar;22(3):341-4.
- [274] Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2013 Nov;54(4):259-63.
- [275] Cozzani E, Burlando M, Parodi A. Detection of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013 Apr;148(2):171-4.

#### Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

- [276] Lora V, Bonaguri C, Gisondi P i wsp.. Autoantibody induction and adipokine levels in patients with psoriasis treated with infliximab. *Immunologic Research* (2013) 56:2-3 (382-389).
- [277] Ortigosa LCM, Silva LCR, Duarte AJS i wsp. Infliximab does not lead to reduction in the interferon-gamma and lymphoproliferative responses of patients with moderate to severe psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 26-31.
- [278] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00760669> (wyniki), październik 2014.
- [279] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00727298> (wyniki), październik 2014.
- [280] Tauber M, Buche S, Reygagne P i wsp. Groupe de Recherche sur Psoriasis de Société Française de Dermatologie; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jun;70(6):1146-9.
- [281] Esmailzadeh A, Yousefi P, Farhi D i wsp. Predictive factors of eczema-like eruptions among patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatology.* 2009;219(3):263-7.
- [282] Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O i wsp. RATIO group. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):616-23.
- [283] van Lingen RG, van Erp PE, Seyger MM i wsp.. Persistent expression of CD26/DPPIV after treatment with infliximab in psoriasis despite clinical improvement. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):518-20.

- [284] Dubosc AE, Perroud AM, Bagot M i wsp. Cutaneous granulomas during infliximab therapy for spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2008 Jun;35(6):1222-3.
- [285] Lee HH, Song IH, Friedrich M i wsp. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486–91.
- [286] Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N i wsp. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33:1307–14.
- [287] Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA i wsp. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31: 1912–7.
- [288] Adisen E, Aral A, Aybay C i wsp. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: a pilot study. *J Dermatol* 2010; 37:708–13.

#### Retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej

- [289] Wee JS, Petrof G, Jackson K i wsp. Infliximab for the treatment of psoriasis in the U.K.: 9 years' experience of infusion reactions at a single centre. *Br J Dermatol*. 2012; 167(2): 411-6.
- [290] Ducharme J, Pelletier C, Zacharias R. The safety of infliximab infusions in the community setting. *Can J Gastroenterol*. 2010 May;24(5):307-11.
- [291] Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S i wsp. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):731-2.
- [292] Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N i wsp. Recherche Axée sur la Tolérance des Biothérapies Group. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):e95-100.
- [293] Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L i wsp. Comparison of body weight and clinical-parameter changes following the treatment of plaque psoriasis with biological therapies. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2311-6.
- [294] Wu JJ, Poon KY, Bechuk JD. Association between the type and length of tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013 Aug;12(8):899-903.
- [295] Nguyen K, Vleugels RA, Velez NF i wsp. Psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *J Clin Rheumatol*. 2013 Oct;19(7):377-81.
- [296] Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL i wsp.. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis*. 2012 Jun;6(5):518-23.
- [297] Kip KE, Swoger JM, Grandinetti LM i wsp. Tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist-associated psoriasis in inflammatory diseases: an analysis of the FDA adverse event reporting system. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May;19(6):1164-72.
- [298] Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ i wsp. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19–31.

#### Opisy przypadków

- [299] Dang LJ, Lubel JS, Gunatheesan S i wsp. Drug-induced lupus and autoimmune hepatitis secondary to infliximab for psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology*. 2014; 55: 75-9.
- [300] Foulkes AC, Wheeler L, Gosal D i wsp. Development of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 206-9.
- [301] Bardazzi F, Magnano M, Antonucci VA i wsp. Lentiginous in previous psoriatic plaques in a patient treated with infliximab. *Eur J Dermatol*. 2012 Sep-Oct;22(5):698-9.
- [302] Bardazzi F, Antonucci VA, Alessandrini AM i wsp. B-cell lymphoma in a psoriatic patient treated with infliximab. *Eur J Dermatol*. 2013 Apr 1;23(2):264-5.
- [303] Kayama T, Otsuka A, Miyachi Y i wsp. Improvement of anti-TNF $\alpha$  antibody-induced pustular psoriasis by azathioprine. *Eur J Dermatol*. 2012 Jul-Aug;22(4):565-6.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [304] Kuhara T, Watanabe D, Iwahori Y i wsp. Psoriasisiform and pustular eruption induced by etanercept and infliximab. *Eur J Dermatol.* 2009 Jul-Aug;19(4):388-9.
- [305] Nosbaum A, Goujon C, Fleury B i wsp. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. *Eur J Dermatol.* 2007 Nov-Dec;17(6):546-7.
- [306] De Simone C, Murri R, Maiorino A i wsp. Management of recurrent cutaneous abscesses during therapy with infliximab. *Clin Ther.* 2011 Dec;33(12):1993-6.
- [307] Garcovich S, Burlando M, Rongioletti F i wsp. Cutaneous drug eruption with an interface dermatitis pattern due to anti-tumour necrosis factor-alpha agents: a relevant class-effect. *Acta Derm Venereol.* 2010 May;90(3):311-2.
- [308] Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA i wsp. Skin manifestations induced by TNF-alpha inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Apr;42(2):131-4.
- [309] Richetta A, Mattozzi C, Carlomagno V i wsp. A case of infliximab-induced psoriasis. *Dermatol Online J.* 2008 Nov 15;14(11):9. <http://escholarship.org/uc/item/1zh0d26g>, październik 2014.
- [310] Offiah M, Brodell RT, Campbell LR i wsp. Collodion-like membrane in a newborn exposed to infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):e22-3.
- [311] Antônio JR, Soubhia RM, Paschoal Vdel A i wsp. Biological agents: investigation into leprosy and other infectious diseases before indication. *An Bras Dermatol.* 2013 Nov-Dec;88(6 Suppl 1):23-5.
- [312] Suga H, Sugaya M, Toyama T i wsp. A case of mycosis fungoides with large cell transformation associated with infliximab treatment. *Acta Derm Venereol.* 2014 Mar;94(2):233-4.
- [313] Mongey AB, Doran JP, Kleinerova J i wsp. Late onset tuberculosis infection in patients receiving anti-TNF $\alpha$  therapy. *QJM.* 2014 Jan;107(1):69-71.
- [314] Kakavas S, Balis E, Lazarou V i wsp. Respiratory failure due to infliximab induced interstitial lung disease. *Heart Lung.* 2013 Nov-Dec;42(6):480-2.
- [315] Naruse H, Nagashima Y, Maekawa R i wsp. Successful treatment of infliximab-associated immune-mediated sensory polyradiculopathy with intravenous immunoglobulin. *J Clin Neurosci.* 2013 Nov;20(11):1618-9.
- [316] Cemil BC, Atas H, Canpolat F i wsp. Infliximab-induced discoid lupus erythematosus. *Lupus.* 2013 Apr;22(5):515-8.
- [317] Broge T, Nguyen N, Sacks A i wsp. Infliximab-associated psoriasis in children with Crohn's disease may require withdrawal of anti-tumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Apr;19(5):E75-7.
- [318] Matsumoto Y, Maeda T, Tsuboi R i wsp. Anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies developed in psoriasis vulgaris patients reduced the efficacy of biologics: report of two cases. *J Dermatol.* 2013 May;40(5):389-92.
- [319] Minami-Hori M, Tsuji H, Takahashi H i wsp. Optic neuritis in a psoriatic arthritis patient treated by infliximab. *J Dermatol.* 2013 Apr;40(4):298-9.
- [320] André V, Liddell C, Guimard T i wsp. Macrophage activation syndrome revealing disseminated tuberculosis in a patient on infliximab. *Joint Bone Spine.* 2013 Jan;80(1):109-10.
- [321] Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Frías-Iniesta J i wsp. Cutaneous leishmaniasis in a patient receiving infliximab. *Scand J Infect Dis.* 2013 Jul;45(7):567-9.
- [322] Nuño-González A, Dehesa L, Ricotti C i wsp. Flexural or inverse psoriasis in a patient with hidradenitis suppurativa receiving treatment with infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Dec;103(10):936-7. PMID: 23149048
- [323] Forien M, Mahé E, Sin C i wsp. Body-weight changes in psoriatic patients on systemic treatment. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 Oct;139(10):649-51.
- [324] Faillace C, Duarte GV, Cunha RS i wsp. Severe infliximab-induced psoriasis treated with adalimumab switching. *Int J Dermatol.* 2013 Feb;52(2):234-8.
- [325] Aslam A, Green RL, Motta L i wsp. Cutaneous Mycobacterium haemophilum infection in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Feb;168(2):446-7.
- [326] Psychogiou M, Sfikakis PP, Kontos F i wsp. Tuberculosis after anti-TNF therapy: a continuous learning process. *Scand J Rheumatol.* 2012 Oct;41(5):401-3.



- [327] Bale J, Chee P. Acute alveolitis following infliximab therapy for psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2013 Feb;54(1):61-3.
- [328] Georgala S, Katoulis AC, Kanelleas A i wsp. Letter: Human papilloma virus and molluscum contagiosum lesions related to infliximab therapy for psoriasis: a case series. *Dermatol Online J*. 2012 Apr 15;18(4):9. .
- [329] Kawashima K, Ishihara S, Yamamoto A i wsp. Development of diffuse alopecia with psoriasis-like eruptions during administration of infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar;19(3):E33-4. [http://journals.lww.com/ibdjournal/Citation/2013/03000/Development\\_of\\_Diffuse\\_Alopecia\\_with.30.aspx](http://journals.lww.com/ibdjournal/Citation/2013/03000/Development_of_Diffuse_Alopecia_with.30.aspx), październik 2014.
- [330] Demitsu T, Yamada T, Umemoto N i wsp. Cutaneous *Mycobacterium marinum* infection mimicking felon in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab. *J Dermatol*. 2012 Nov;39(11):970-1.
- [331] Steinwurz F, Denadai R, Saad-Hossne R i wsp. Infliximab-induced psoriasis during therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Jun;6(5):610-6.
- [332] Alghamdi KM, Khurram H, Rikabi A. Worsening of vitiligo and onset of new psoriasiform dermatitis following treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg*. 2011 Sep-Oct;15(5):280-4.
- [333] Capkin E, Karkucak M, Yayli S i wsp. Infliximab-induced palmoplantar psoriasis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2011 Aug;17(5):293-4.
- [334] Teixeira FM, Vasconcelos LM, Rola Cde A i wsp. Secondary leprosy infection in a patient with psoriasis during treatment with infliximab. *J Clin Rheumatol*. 2011 Aug;17(5):269-71.
- [335] Satriano RA, Abbate G, Esposito S i wsp. "Paradoxical" adverse effects caused by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  biological drugs: appearance of psoriasis in a patient treated with infliximab for rheumatoid arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 Jul-Aug;77(4):536. <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2011;volume=77;issue=4;spage=536;epage=536;aulast=Satriano>, październik 2014.
- [336] Leger S, Etienne M, Duval-Modeste AB i wsp. Interstitial pneumonia after infliximab therapy for psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Jun-Jul;138(6-7):499-503.
- [337] Saggini A, Saraceno R, Chimenti S. Exaggerated imiquimod application site reactions in the context of systemic tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition: more than a coincidental occurrence? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Apr-Jun;24(2):509-15.
- [338] Lahita RG, Vernace MA. Vasculitis, vitiligo, thyroiditis, and altered hormone levels after anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol*. 2011 Mar;38(3):579-80.
- [339] Tichy M Jr, Tichy M, Kopova R i wsp. Psoriasis and psoriatic arthritis induced in a patient treated with infliximab for Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*. 2012 Jun;23(3):208-11.
- [340] Fabroni C, Gori A, Prignano F i wsp. A severe complication of anti-TNF alfa treatment. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010 Dec;145(6):775-7.
- [341] Alkhwaja S, Tammam N, Khalifa N. *Mycobacterium marinum* infection after infliximab therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010 Dec;9(4):255-7.
- [342] Ursini F, Succurro E, Grembiale A i wsp. Sudden progression from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes after discontinuation of administration of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody infliximab. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Jul-Sep;23(3):961-3.
- [343] Vergou T, Moustou AE, Maniateas A i wsp. Central retinal vein occlusion following infliximab treatment for plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010 Oct;49(10):1215-7.
- [344] Xie X, Chen JW, Li F i wsp. Case report: Infliximab treatment in two Chinese patients with psoriatic arthritis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010 Oct;11(10):779-82.
- [345] Alabed IB, Qushmaq KA, Khan MA. Psoriasis induced by infliximab in a Saudi patient with ankylosing spondylitis. *Saudi Med J*. 2010 Sep;31(9):1054-6.
- [346] Pourciau C, Shwayder T. Occurrence of pustular psoriasis after treatment of Crohn disease with infliximab. *Pediatr Dermatol*. 2010 Sep-Oct;27(5):539-40.
- [347] Teraki Y, Tanaka S, Hitomi K i wsp. A case of generalized psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab: evidence for skin-homing Th17 in the pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2010 Dec;163(6):1347-51.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [348] Fernández-Torres R, Paradela S, Valbuena L i wsp. Infliximab-induced lichen planopilaris. *Ann Pharmacother.* 2010 Sep;44(9):1501-3.
- [349] Di Lernia V, Ricci C. Cutaneous malignancies during treatment with efalizumab and infliximab: When temporal relationship does not mean causality. *J Dermatolog Treat.* 2011 Aug;22(4):229-32.
- [350] Goujon C, Dahel K, Bérard F i wsp. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Aug;63(2):e43-4.
- [351] Kling MC, Larian AA, Scordi-Bello I i wsp. Fatal influenza A(H1N1) respiratory tract infection in a patient having psoriasis treated with infliximab. *Arch Dermatol.* 2010 Jun;146(6):651-4.
- [352] Takahashi H, Kaneta K, Honma M i wsp. Sarcoidosis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Dermatol.* 2010 May;37(5):471-4.
- [353] Racunica T, Cassidy D, Cicuttini F i wsp. Trouble with tumor necrosis factor alpha inhibitors, not just tuberculosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jun;62(6):770-4.
- [354] Izzi S, Francesconi F, Visca P i wsp. Pulmonary sarcoidosis in a patient with psoriatic arthritis during infliximab therapy. *Dermatol Online J.* 2010 May 15;16(5):16. <http://escholarship.org/uc/item/9jd8831c>, październik 2014.
- [355] Ursini F, Naty S, Mazzei V i wsp. Kaposi's sarcoma in a psoriatic arthritis patient treated with infliximab. *Int Immunopharmacol.* 2010 Jul;10(7):827-8.
- [356] Kishimoto S, Muneuchi J, Takahashi Y i wsp. Psoriasiform skin lesion and suppurative acrodermatitis associated with Kawasaki disease followed by the treatment with infliximab: a case report. *Acta Paediatr.* 2010 Jul;99(7):1102-4.
- [357] Pyrpasopoulou A, Chatzimichailidou S, Simoulidou E i wsp. Anti-TNF-associated palmo-plantar pustulosis. *J Clin Rheumatol.* 2010 Apr;16(3):138-9.
- [358] Molin S, Ruzicka T, Prinz JC. Borreliosis mimicking lupus-like syndrome during infliximab treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Aug;35(6):631-3.
- [359] Gori A, Fabroni C, Prignano F i wsp. Unusual presentation of tuberculosis in an infliximab-treated patient--which is the correct TB screening before starting a biologic? *Dermatol Ther.* 2010 Jan-Feb;23 Suppl 1:S1-3.
- [360] Duparc A, Gosset P, Lasek A i wsp. Multiple lesions of focal cutaneous mucinosis: a side-effect of anti-TNF alpha therapy? *Ann Dermatol Venereol.* 2010 Feb;137(2):140-2.
- [361] Medkour F, Babai S, Chanteloup E i wsp. Development of diffuse psoriasis with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 Feb;34(2):140-1.
- [362] Kamili Qu, Menter A. Atypical presentation of histoplasmosis in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis on infliximab therapy. *J Drugs Dermatol.* 2010 Jan;9(1):57-60.
- [363] Bauer AS, Blazar PE, Earp BE i wsp. Mycobacterial hand infections occurring postoperatively in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors for inflammatory arthritis: report of three cases. *J Hand Surg Am.* 2010 Jan;35(1):104-8.
- [364] Kelley BP, Doherty SD, Calame A i wsp. Acquired dermal melanocytosis of the hand at the site of treated psoriasis. *Dermatol Online J.* 2009 Dec 15;15(12):2. <http://escholarship.org/uc/item/9754k03x>, październik 2014.
- [365] Vasoo S, Gurnani P, Agustin T i wsp. Chest pain as presenting symptom of Staphylococcus aureus epidural abscess associated with anti-tumor necrosis factor and methotrexate therapy. *J Clin Rheumatol.* 2009 Dec;15(8):396-8.
- [366] Argyriou AA, Makridou A, Karanasios P i wsp. Axonal common peroneal nerve palsy and delayed proximal motor radial conduction block following infliximab treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Nov;38(5):e3-5.
- [367] Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Jul-Sep;22(3):841-4.
- [368] Kluger N, Girard C, Guillot B i wsp. Efficiency and safety of etanercept after acute hepatitis induced by infliximab for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):332-4.
- [369] Nakagomi D, Harada K, Yagasaki A i wsp. Psoriasiform eruption associated with alopecia areata during infliximab therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec;34(8):923-4.

- [370] Papagoras CE, Argyropoulou MI, Voulgari PV i wsp. A case of Brucella spondylitis in a patient with psoriatic arthritis receiving infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):124-7.
- [371] Bruzzese V, Pepe J. Efficacy of cyclosporine in the treatment of a case of infliximab-induced erythrodermic psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Jan-Mar;22(1):235-8.
- [372] Fairhurst DA, Sheehan-Dare R. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with palmoplantar pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;34(3):421-2.
- [373] English PL, Vender R. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg*. 2009 Jan-Feb;13(1):40-2.
- [374] Balato N, Gaudiello F, Balato A i wsp. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):709-10.
- [375] Moustou AE, Stratigos AJ, Vergou T i wsp.. Arthralgia as an adverse event to infliximab: a reactive arthritis or triggering of psoriatic arthritis? Successful management by switching to etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Aug;23(8):968-9.
- [376] Chan CY, Browning JC, Larsen F i wsp. Development of new-onset psoriasis in a patient receiving infliximab for treatment of rheumatoid arthritis. *Dermatol Online J*. 2008 Sep 15;14(9):12. <http://escholarship.org/uc/item/3d29c129>, październik 2014.
- [377] Vesel T, Luzar B, Calonje E i wsp. Syringotropic hypersensitivity reaction associated with infliximab and leflunomide combination therapy in a child with psoriatic arthritis. *J Cutan Pathol*. 2009 Sep;36(9):991-4.
- [378] Smith AP, Musacchio MJ, O'Toole JE. Spinal epidural abscess associated with infliximab treatment for psoriatic arthritis. Case report. *J Neurosurg Spine*. 2008 Sep;9(3):261-4.
- [379] Newell EL, Jain S, Stephens C i wsp. Infliximab-induced pityriasis lichenoides chronica in a patient with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Feb;23(2):230-1.
- [380] Girard C, Guillot B, Bessis D. Gastric MALT lymphoma in a patient receiving infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):497-8.
- [381] Rosmarin D, Bush M, Scheinman PL. Patch testing a patient with allergic contact hand dermatitis who is taking infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jul;59(1):145-7.
- [382] Goulão J, Cunha H, Anes I i wsp. Urticarial vasculitis due do infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Jul;22(7):882-3.
- [383] Bosch RI, Amo Ndel V, Manteca CF i wsp. Psoriasis induced by anti-TNF probably not so uncommon. *J Clin Rheumatol*. 2008 Apr;14(2):128.
- [384] Bal A, Gurcay E, Aydog E i wsp. Onset of psoriasis induced by infliximab. *J Clin Rheumatol*. 2008 Apr;14(2):128-9.
- [385] Costa-Romero M, Coto-Segura P, Suarez-Saavedra S i wsp. Guttate psoriasis induced by infliximab in a child with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1462-3.
- [386] El-Hag K, Dercken HG, Prenzel R i wsp. Drug-induced alveolitis associated with infliximab/azathioprine therapy. *Pneumologie*. 2008 Apr;62(4):204-8.
- [387] Mössner R, Thaci D, Mohr J i wsp. Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: report on five cases. *Arch Dermatol Res*. 2008 Mar;300(3):101-5.
- [388] May J, Hogan D. Severe psoriasis in an African American woman treated with infliximab therapy for 6 years. *Int J Dermatol*. 2007 Dec;46(12):1312.
- [389] de Oliveira JP, Levy A, Morel P i wsp. Severe neutrophilia induced by infliximab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):200-1.
- [390] Sladden MJ, Clarke PJ, Wettenhall J. Infliximab-induced palmoplantar pustulosis in a patient with crohn disease. *Arch Dermatol*. 2007 Nov;143(11):1449. <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=654430>, październik 2014.
- [391] Delle Sedie A, Bazzichi L, Bombardieri S i wsp. Psoriasis, erythema nodosum, and nummular eczema onset in an ankylosing spondylitis patient treated with infliximab. *Scand J Rheumatol*. 2007 Sep-Oct;36(5):403-4.
- [392] Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):541-2.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [393] Martínez-Morán C, Sanz-Muñoz C, Morales-Callaghan AM i wsp. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Nov;21(10):1424-6.
- [394] Severs GA, Lawlor TH, Purcell SM i wsp. Cutaneous adverse reaction to infliximab: report of psoriasis developing in 3 patients. *Cutis.* 2007 Sep;80(3):231-7.
- [395] Vestergaard C, Deleuran M, Kragballe K. Two cases of atopic dermatitis-like conditions induced in psoriasis patients treated with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Oct;21(9):1272-4.
- [396] Uriarte Itzazelaia E, Hernando I, Prada A i wsp. Severe bout of cutaneous psoriasis in a patient with psoriatic arthritis undergoing treatment with infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jul-Aug;25(4):659.
- [397] Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A i wsp. Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol.* 2007 Jul;34(7):468-72.
- [398] Cavailles A, Ingen-Housz-Oro S, Djennane S i wsp. Occurrence of psoriasis in a patient presenting Shulman fasciitis treated with Infliximab. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Apr;134(4 Pt 1):363-7.
- [399] Umeno J, Matsumoto T, Jo Y i wsp. Psoriasis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Sep;13(9):1188-9.
- [400] Antoniou C, Dessinioti C, Katsambas A i wsp. Elevated triglyceride and cholesterol levels after intravenous antitumor necrosis factor-alpha therapy in a patient with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2007 May;156(5):1090-1.
- [401] Jeudy G, Dutronc Y, Galliot-Repkat C i wsp. Infliximab-induced skin reaction with visceral manifestations and high levels of anti-DNA antibodies. *Ann Dermatol Venereol.* 2007 Mar;134(3 Pt 1):268-71.
- [402] Angelucci E, Cocco A, Viscido A i wsp. Another paradox in Crohn's disease: new onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Aug;13(8):1059-61.
- [403] Sri JC, Tsai CL, Deng A i wsp. Osteomyelitis occurring during infliximab treatment of severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007 Feb;6(2):207-10.
- [404] Berthelot C, Nash J, Duvic M. Coexistent psoriasis and lupus erythematosus treated with alefacept. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(1):47-50.
- [405] Roux CH, Brocq O, Leccia N i wsp. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):434-7. <http://jrheum.com/subscribers/07/02/434.html>, październik 2014.
- [406] Tosti A, Pazzaglia M, Starace M i wsp. Alopecia areata during treatment with biologic agents. *Arch Dermatol.* 2006 Dec;142(12):1653-4. <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=409819>, październik 2014.
- [407] Malaviya R, Sun Y, Tan JK i wsp. Induction of lesional and circulating leukocyte apoptosis by infliximab in a patient with moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006 Oct;5(9):890-3.
- [408] Goncalves DP, Laurindo I, Scheinberg MA. The appearance of pustular psoriasis during antitumor necrosis factor therapy. *J Clin Rheumatol.* 2006 Oct;12(5):262.
- [409] Thielen AM, Barde C, Saurat JH. Infliximab- and methotrexate-resistant rebound of psoriasis after discontinuation of efalizumab (Raptiva). *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):846-7.
- [410] Sakellariou GT, Vounotrypidis P, Berberidis C. Infliximab treatment in two patients with psoriatic arthritis and secondary IgA nephropathy. *Clin Rheumatol.* 2007 Jul;26(7):1132-3.
- [411] Ruiz-Jimeno T, Carvajal A, Mata C i wsp. Demyelinating disease in a patient with psoriatic arthritis and family history of multiple sclerosis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1457-8.
- [412] Yazdani-Biuki B, Mueller T, Brezinschek HP i wsp. Relapse of diabetes after interruption of chronic administration of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab: a case observation. *Diabetes Care.* 2006 Jul;29(7):1712-3.
- [413] Volpe A, Caramaschi P, Carletto A i wsp. Psoriasis onset during infliximab treatment: description of two cases. *Rheumatol Int.* 2006 Oct;26(12):1158-60.
- [414] Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol.* 2007 Feb;26(2):258-60.

- [415] Wahie S, Alexandroff A, Reynolds NJ. Hepatitis: a rare, but important, complication of infliximab therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May;31(3):460-1.
- [416] Berthelot C, Cather J, Jones D i wsp. Atypical CD8+ cutaneous T-cell lymphoma after immunomodulatory therapy. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005 Jan;6(4):329-32.
- [417] Adams DR, Buckel T, Sceppa JA. Infliximab associated new-onset psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006 Feb;5(2):178-9.
- [418] Wegscheider BJ, El-Shabrawi L, Weger M i wsp. Adverse skin reactions to infliximab in the treatment of intraocular inflammation. *Eye (Lond)*. 2007 Apr;21(4):547-9.
- [419] Pallotta P, Cianchini G, Ruffelli M i wsp. Infliximab-induced lupus-like reaction in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):116-7.
- [420] Chávez-López MA, Delgado-Villafaña J, Gallaga A i wsp. Severe anaphylactic reaction during the second infusion of infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005 Sep-Oct;33(5):291-2.
- [421] Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Dec;20(12):2824-6.
- [422] Peramiquel L, Puig L, Dalmau J i wsp. Onset of flexural psoriasis during infliximab treatment for Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Nov;30(6):713-4.
- [423] Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G i wsp. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1519-20.
- [424] Eisendle K, Fritsch P. Fatal fulminant legionnaires' disease in a patient with severe erythrodermic psoriasis treated with infliximab after long-term steroid therapy. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):585-6.
- [425] Starmans-Kool MJ, Peeters HR, Houben HH. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. *Rheumatol Int*. 2005 Sep;25(7):550-2.
- [426] Dumont-Berset M, Laffitte E, Gerber C i wsp. Eczematous drug eruption after infliximab. *Br J Dermatol*. 2004 Dec;151(6):1272-3.
- [427] Haerter G, Manfras BJ, de Jong-Hesse Y i wsp. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):e88-94.
- [428] Fu A, Bertouch JV, McNeil HP. Disseminated Salmonella typhimurium infection secondary to infliximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):3049.
- [429] Adams AE, Zwicker J, Curiel C i wsp. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNFalpha blockade. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):660-2.
- [430] Dereure O, Guillot B, Jorgensen C i wsp. Psoriatic lesions induced by antitumour necrosis factor-alpha treatment: two cases. *Br J Dermatol*. 2004 Aug;151(2):506-7.
- [431] Thurber M, Feasel A, Stroehlein J i wsp. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol*. 2004 Jul-Aug;3(4):439-40.
- [432] Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol*. 2004 May-Jun;3(3):315-8.
- [433] Vereá MM, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT i wsp. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother*. 2004 Jan;38(1):54-7. <http://www.docstoc.com/docs/117448553/Psoriasiform-Eruption-Induced-by-Infliximab>, październik 2014.
- [434] Mahé E, Descamps V, Grossin M i wsp. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):170-3.
- [435] Liberopoulos EN, Drosos AA, Elisaf MS. Exacerbation of tuberculosis enteritis after treatment with infliximab. *Am J Med*. 2002 Nov;113(7):615.
- [436] Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jul;42(7):901-2.
- [437] Safa G, Martin A, Darrioux L. Exacerbation of infliximab-induced palmoplantar psoriasis under ustekinumab therapy in a patient with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2011 Oct;17(7):385-6.
- [438] Imafuku S, Tatsukawa R, Ito K i wsp. Cutaneous pseudolymphoma caused by tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors was not induced by ustekinumab. *J Dermatol*. 2012 Dec;39(12):1070.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [439] Andrisani G, Marzo M, Celleno L i wsp. Development of psoriasis scalp with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab and rapid response to both diseases to ustekinumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Oct;17(20):2831-6.
- [440] Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A i wsp. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2513-8.
- [441] Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D i wsp. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):405-7.
- [442] Deng A, Harvey V, Sina B i wsp. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol.* 2006 Feb;142(2):198-202.
- [443] Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H, i wsp. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol.* 2006 May;154(5):880-4.
- [444] Sari I, Akar S, Birlık M, Sis B i wsp. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1411-4.
- [445] Cohen JD, Bournerias I, Buffard V i wsp.. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):380-5. <http://jrheum.com/subscribers/07/02/380.html>, październik 2014.
- [446] de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J i wsp. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007 Feb;143(2):223-31.
- [447] Ubriani R, Van Voorhees AS. Onset of psoriasis during treatment with TNF- $\alpha$  antagonists: a report of 3 cases. *Arch Dermatol.* 2007 Feb;143(2):270-2.
- [448] Carter JD, Gerard HC, Hudson AP. Psoriasiform lesions induced by tumour necrosis factor antagonists: a skin-deep medical conundrum. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1181-3.
- [449] Roé E, Puig L, Corella F, Garcia-Navarro X i wsp. Cutaneous adverse effects of biological therapies for psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2008 Nov-Dec;18(6):693-9.
- [450] Perlmutter A, Mittal A, Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):8-15.
- [451] Kowalick L, Eickenscheidt L, Komar M i wsp. Long term treatment of psoriasis with TNF-alpha antagonists. Occurrence of malignant melanoma. *Hautarzt.* 2009 Aug;60(8):655-7.
- [452] Lozeron P, Denier C, Lacroix C i wsp. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol.* 2009 Apr;66(4):490-7.
- [453] Al-Tawfiq JA, Al-Khatti AA. Disseminated systemic Nocardia farcinica infection complicating alefacept and infliximab therapy in a patient with severe psoriasis. *Int J Infect Dis.* 2010 Feb;14(2):e153-7.
- [454] Carlesimo M, La Pietra M, Arcese A i wsp. Nodular melanoma arising in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antagonists. *Int J Dermatol.* 2012 Oct;51(10):1234-6.
- [455] Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM i wsp. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF-alpha antagonists. *J Cutan Pathol.* 2012 May;39(5):481-92.
- [456] Matthews C, Rogers S, FitzGerald O. Development of new-onset psoriasis while on anti-TNFalpha treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11):1529-30.
- [457] Sun G, Wasko CA, Hsu S. Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report of three cases. *J Drugs Dermatol.* 2008 Jan;7(1):69-71.
- [458] Papadavid E, Gazi S, Dalamaga M i wsp. Palmoplantar and scalp psoriasis occurring during anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: a case series of four patients and guidelines for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Mar;22(3):380-2.
- [459] Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z i wsp. Biologic therapy (TNF-alpha antagonists)-induced psoriasis: a cytokine imbalance between TNF-alpha and IFN-alpha? *J Clin Rheumatol.* 2008 Dec;14(6):353-6.



- [460] Asarch A, Gottlieb AB, Lee J i wsp. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jul;61(1):104-11.
- [461] Conklin LS, Cohen B, Wilson L i wsp. Rash induced by anti-tumor necrosis factor agents in an adolescent with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;7(3):174-7.
- [462] Doyle LA, Sperling LC, Baksh S i wsp. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2011 Apr;33(2):161-6.
- [463] Iborra M, Beltrán B, Bastida G i wsp. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr;5(2):157-61.
- [464] Imafuku S, Ito K, Nakayama J. Cutaneous pseudolymphoma induced by adalimumab and reproduced by infliximab in a patient with arthropathic psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):675-8.
- [465] Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA i wsp. Five cases of anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasis presenting with severe scalp involvement in children. *Pediatr Dermatol*. 2012 Jul-Aug;29(4):454-9.
- [466] Kase K, Ishii-Osai Y, Sumikawa Y i wsp. Rapidly developed neurosyphilis in a psoriasis patient under treatment with infliximab: a case report. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94: 1-2.
- [467] Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to target biological treatments: A way to treat and trigger. *Acta Derm Venereol*. 2010 Mar;90(2):183-5.
- [468] Chan JW, Castellanos A. Infliximab and anterior optic neuropathy: case report and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010, 248, 283–287.
- [469] García Aparicio AM, Rey JR, Sanz AH i wsp. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 811–813.

#### **Opracowania wtórne dotyczące profilu bezpieczeństwa:**

- [470] Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F i wsp. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: Patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Archives of Dermatology*. 2012; 148(4): 463-70.
- [471] Weber RW. Adverse reactions to biological modifiers. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* (2004) 4:4 (277-283).
- [472] Mariette X. Anticytokines (anti-TNF) and infection risk. *Revue du Praticien* (2007) 57:15 (1681-1682).
- [473] Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J i wsp. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor (alpha). *Arthritis and Rheumatism* (2005) 52:10 (2968-2974).
- [474] Grinblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Feb;37(4):251-5.
- [475] Roux CH, Brocq O, Breuil V i wsp. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr;46(4):695-8.
- [476] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS i wsp. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
- [477] Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A i wsp. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1700-11.
- [478] Denadai R, Teixeira FV, Saad-Hossne R. The onset of psoriasis during the treatment of inflammatory bowel diseases with infliximab: should biological therapy be suspended? *Arq Gastroenterol*. 2012 Apr-Jun;49(2):172-6.
- [479] Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F i wsp. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):517-24.
- [480] Garcès S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1947-55.
- [481] Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* (2013) 173:15 (1416-1428).



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [482] Dao KH, Herbert M, Habal N i wsp. Nonserious Infections. Should There Be Cause for Serious Concerns? *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012; 38(4): 707-25.
- [483] Singh JA, Wells GA, Christensen R, i wsp. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; NO: 2.
- [484] Kilic E, Kilic G, Akgul O i wsp. The reported adverse effects related to biological agents used for the treatment of rheumatic diseases in Turkey. *Turkish Journal of Rheumatology* (2013) 28:3 (149-162).
- [485] Toussi SS, Pan N, Walters HM i wsp. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor-Inhibitors: Systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases* (2013) 57:9 (1318-1330).
- [486] Birnbaum J, Bingham CO. Non-length-dependent and length-dependent small-fiber neuropathies associated with tumor necrosis factor (TNF)-inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Expanding the spectrum of neurological disease associated with TNF-inhibitors. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (2014) 43:5 (638-647).
- [487] Cantini F, Boccia S, Goletti D i wsp. HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor-alpha (TNF-(alpha)) agents for rheumatic and dermatologic conditions: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatology* (2014) 2014 Article Number: 926836.
- [488] Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C i wsp. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):82-9.
- [489] Patel RV, Clark LN, Lebwohl M i wsp. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jun;60(6):1001-17.
- [490] Fiorino G, Allez M, Malesci A i wsp. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):921-7.
- [491] Beyer M, Steinhoff M, Anagnostopoulos I i wsp.. Hepatosplenic T-cell lymphomas and therapy with TNF-alpha-blocking biologics: a risk for psoriasis patients? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Mar;7(3):191-4.
- [492] Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1217-28.
- [493] Pföhler C, Ugurel S. Cutaneous reactions to molecular targeted therapies. *Hautarzt*. 2008 Oct;59(10):814-20.
- [494] Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2005;211(3):209-17.
- [495] Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed*. 2005 Nov-Dec;4(6):363-8.
- [496] Bratcher JM, Korelitz BI. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Jan;5(1):9-16.
- [497] Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Mar;26(1):6-14.
- [498] Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007 May;12(1):16-21.
- [499] Bissonnette R, Ho V, Langley RG. Safety of conventional systemic agents and biologic agents in the treatment of psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2009 Sep-Oct;13 Suppl 2:S67-76.
- [500] Dommasch E, Gelfand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies? *Dermatol Ther*. 2009 Sep-Oct;22(5):418-30.
- [501] Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C i wsp. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J*. 2009 Nov;102(11):1133-40.
- [502] Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Safety of anti-tumour necrosis factor-alpha agents in psoriasis patients who were chronic hepatitis B carriers: a retrospective report of seven patients and brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Apr;25(4):471-4.

- [503] Montesu MA, Addis GM, Satta R i wsp. Adverse reactions during biological drug therapy in psoriasis: clinical series and a review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011 Aug;146(4):273-81.
- [504] Nozaki K, Silver RM, Stickler DE i wsp. Neurological deficits during treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Am J Med Sci*. 2011 Nov;342(5):352-5.
- [505] Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS i wsp. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Dec;34(11-12):1318-27.
- [506] Fok KC, Ng WW, Henderson CJ i wsp. Cutaneous sarcoidosis in a patient with ulcerative colitis on infliximab. *J Crohns Colitis*. 2012 Jul;6(6):708-12.
- [507] Cleyne I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;9(9):496-503.
- [508] Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V i wsp. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6.
- [509] Ladizinski B, Heller MM, Bhutani T i wsp. Progressive multifocal leukoencephalopathy and reversible progressive leukoencephalopathy syndrome in dermatologic therapy. *J Drugs Dermatol*. 2013 Feb;12(2):e20-4.
- [510] Mocchi G, Marzo M, Papa A i wsp. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov 1;7(10):769-79.
- [511] Tan X, Balkrishnan R, Feldman SR. Infections associated with the use of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013 Mar;12(3):e41-5.
- [512] Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jul;79 Suppl 1:S35-46.
- [513] De Simone C, Amerio P, Amoruso G i wsp. Immunogenicity of anti-TNF $\alpha$  therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Dec;13(12):1673-82.
- [514] Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Oct;9(10):949-58.
- [515] Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI i wsp. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):168-77.
- [516] Pompili M, Biolato M, Miele L i wsp. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 28;19(44):7867-73.
- [517] Da Silva LG, Sasso LS, Nelli CJ i wsp. Optic neuritis due to immunobiologics: first Brazilian case report. *An Bras Dermatol*. 2013 Nov-Dec;88(6 Suppl 1):162-5.
- [518] Saougou I, Papagoras C, Markatseli TE i wsp. A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blocking agent and a literature review. *Clin Rheumatol*. 2010 Dec;29(12):1455-9.
- [519] Poulin Y, Thérien G. Drug-induced hepatitis and lupus during infliximab treatment for psoriasis: case report and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2010 Mar-Apr;14(2):100-4.
- [520] Kelesidis T, Salhotra A, Fleisher J i wsp. Listeria endocarditis in a patient with psoriatic arthritis on infliximab: are biologic agents as treatment for inflammatory arthritis increasing the incidence of Listeria infections? *J Infect*. 2010 May;60(5):386-96.
- [521] Mancini S, Amorotti E, Vecchio S i wsp. Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med*. 2010 Jun;5(3):193-200.
- [522] Tampoia M, Mastrandrea V, Cassano N i wsp. Anti-NuMA antibodies in a psoriatic patient: considerations about clinical relevance and effect of infliximab treatment. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(1):127-9.
- [523] Puig L, Barco D, Alomar A. Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology*. 2010;220(1):71-6.
- [524] De Leonardi F, Govoni M, Lo Monaco A i wsp. Visceral leishmaniasis and anti-TNF-alpha therapy: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun;27(3):503-6.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [525] Steels E, Peretz A, Vereecken P. Infliximab-induced acne: a new case and review of published reports. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(1):59-60.
- [526] Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S i wsp. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Mar;32(2):176-9.
- [527] Wollina U, Hansel G, Koch A i wsp. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):1-14.
- [528] Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Dec;40(3):233-40.
- [529] Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS i wsp. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
- [530] Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):100-8.
- [531] Massara A, Cavazzini L, La Corte R i wsp. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb;39(4):313-9.
- [532] Dhaille F, Viseux V, Caudron A i wsp. Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment: report of two cases. *Dermatology.* 2010;220(3):234-7.
- [533] Javot L, Tala S, Scala-Bertola J i wsp. Le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Sarcoidosis and anti-TNF: a paradoxical class effect? Analysis of the French Pharmacovigilance system database and literature review. *Therapie.* 2011 Mar-Apr;66(2):149-54.
- [534] Mahil SK, Andrews TC, Brierley C i wsp. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2013 Feb;24(1):38-49.
- [535] Cathcart S, Sami N, Elewski B. Sarcoidosis as an adverse effect of tumor necrosis factor inhibitors. *J Drugs Dermatol.* 2012 May;11(5):609-12.
- [536] Famenini S, Wu JJ. Infliximab-induced psoriasis in treatment of Crohn's disease-associated ankylosing spondylitis: case report and review of 142 cases. *J Drugs Dermatol.* 2013 Aug;12(8):939-43.
- [537] Osório F, Magro F, Lisboa C i wsp.. Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: report of five cases and review of the literature. *Dermatology.* 2012;225(2):163-7.
- [538] Lee JH, Slifman NR, Gershon SK i wsp.. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2565–2570.
- [539] Wallis RS, Broder M, Wong J i wsp. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005, 41 Suppl 3, S194–S198.
- [540] Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:381–7.
- [541] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S i wsp. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine* 2007;86:242–51.
- [542] Garcès S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1947-55.
- [543] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ i wsp. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.

#### **F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

- [544] Batchelor JM, Ingram JR, Williams H. Adalimumab vs methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Archives of Dermatology* (2009) 145:6 (704-706).
- [545] Costanzo A, Mazzotta A, Papoutsaki M i wsp. Safety and efficacy study on etanercept in patients with plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005 Jan;152(1):187-9.
- [546] Tichý M, Zapletalova J. Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Mar;156(1):29-40.
- [547] Martínez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernández-Salazar E i wsp. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Archives of Dermatological Research*. 2007; 299(9): 461-5.
- [548] Mease PJ, Goffe BS, Metz J i wsp. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):385-90.
- [549] Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS i wsp. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Apr;44(2):121-40.
- [550] Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE i wsp. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Jun;34(6):819-36.
- [551] Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006 Jun;298(1):7-15.
- [552] Rich SJ, Bello-Quintero CE. Advancements in the treatment of psoriasis: role of biologic agents. *J Manag Care Pharm*. 2004 Jul-Aug;10(4):318-25.
- [553] Reich K, Griffiths CE. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res*. 2008 Nov;300(10):537-44.
- [554] Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R i wsp. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):33-45.
- [555] Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC i wsp. Dermatological conditions during TNF- $\alpha$ -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R666–76.
- [556] Askling J, Forred CM, Brandt L i wsp. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 1339–44.
- [557] Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2003, 139, W–W63.
- [558] Tablazon ILD, Al-Dabagh A, Davis SA i wsp. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients: Current and future. *American Journal of Clinical Dermatology* (2013) 14:1 (1-7).
- [559] Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol*. 2002, Jan; 146(1): 118-121.
- [560] Schiff MH, Burmester GR, Kent JD i wsp. Safety analyses of adalimumab (Humira) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889–94.
- [561] Paller AS, Siegfried EC, Langley RG i wsp. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358:241–51.
- [562] Gottlieb AB, Leonardi CL, Geoffe BS i wsp. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S92–100.
- [563] Zeltser R, Valle L, Tanck C i wsp. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001;137:893–9.
- [564] Marcoux BS, De Bandt M. Vasculitides induced by TNF- $\alpha$  antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73:710–3.
- [565] Langley RGB, Woolley JM, Stevens SR. The value of persistent treatment of psoriasis with etanercept. Poster presented at: American Academy of Dermatology 2004; February 6-11, 2004; Washington, DC. Poster 605.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [566] Gottlieb AB, Lowe NJ, Matheson RT i wsp. For the Enbrel Psoriasis Study Group. Efficacy of etanercept in patients with psoriasis. Poster presented at: 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 22- 27, 2002; New Orleans, LA. Poster P25.
- [567] Elewski B, Boh E, Papp K i wsp. Efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis: Results of a global phase 3 study. Poster presented at: American Academy of Dermatology 2004; February 6-11, 2004; Washington, DC. Poster 618.
- [568] Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opinion Drug Saf.* 2005;4: 637-641.
- [569] Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI i wsp. (2010) Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 146: 127–132.
- [570] Bartelds GM, Kriekkaert CL, Nurmohamed MT i wsp. (2011) Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 305: 1460–1468.
- [571] Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD i wsp. (2009) Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during retreatment with etanercept. *Br J Dermatol* 161: 1190–1195.
- [572] Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A i wsp. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol* 2013; 40:39– 42.
- [573] Kauffman CL, Aria N, Toichi E i wsp. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 123:1037–44.
- [574] Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB i wsp. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol* 2010; 9:928–37.
- [575] Mahil SK, Arkir Z, Richards G i wsp. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013; 169:306–13.
- [576] Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P i wsp. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362:118–28.
- [577] Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y i wsp. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:1535–45.
- [578] Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649–57.
- [579] Stevens MP, Lee WW, Makarowski WS i wsp. Infliximab in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis 2002.
- [580] Miller, D.W., Feldman, S.R. Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7,157–167.
- [581] Fantuzzi F, Del Giglio M, Gisondi P i wsp. Targeting tumor necrosis factor  $\alpha$  in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2008, 12, 1085–1096.
- [582] Ternant D, Mulleman D, Lauferon F i wsp. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:55–65.
- [583] Zhou H, Mayer PR, Wajdula J i wsp. Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:1235–1243.
- [584] Zhou H, Davis HM. Risk-based strategy for the assessment of pharmacokinetic drug-drug interactions for therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today.* 2009;14:891–898.
- [585] Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM i wsp. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:83–124.
- [586] Weisman MH, Moreland LW, Furst DE i wsp. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther.* 2003;25:1700–1721.

- [587] Gordon KB, Papp KA, Langley RG i wsp. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:742–51.
- [588] Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE i wsp. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:731–41.
- [589] Griffiths CE. Comparing biological therapies in psoriasis: implications for clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(Suppl. 6):10–14.
- [590] Cassano N, Loconsole F, Galluccio A i wsp. Once-weekly administration of high-dosage etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:225–9.
- [591] Igarashi A, Kato T, Kato M i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis [abstract]. Poster P038 presented at the Congress of the Psoriasis International Network; July 1-4, 2010; Paris, France.
- [592] Youn JI, Tsai TF, Song M i wsp. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results of a phase 3 trial in Taiwanese and Korean patients [abstract]. Poster presentation at the Eastern Asia Dermatology Congress; September 30-October 3, 2010; Fukuoka, Japan.
- [593] Lowe N, Lebsack M, Wanke L. Psoriasis patients show improved quality of life when treated with etanercept. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1S762.
- [594] Randazzo B, Prens EP, Rustin M. Patient-reported outcomes improve significantly in psoriasis patients receiving etanercept therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (Suppl. 1):87.
- [595] Lamel SA, Myer KA, Younes N i wsp. Placebo response in relation to clinical trial design: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. *Arch Dermatol Res.* 2012 Nov;304(9):707-17.
- [596] Augustin M, Spehr C, Radtke MA i wsp. German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014 Jan;12(1):48-57.

#### G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [597] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl>, wrzesień 2014.
- [598] Wytyczne Cochrane Collaboration - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku, wrzesień 2014.
- [599] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [600] Błońska B, Moćko P, Holko P, Kawalec P. Analiza problem decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA, wrzesień 2014. Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).
- [601] Sheskin DJ. *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [602] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med.* 1998; 17: 2815-2834.
- [603] Case LD, Kimmick G, Paskett ED i wsp. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *Oncologist.* 2002; 7: 181-187.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- [604] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005; 5: 13.
- [605] Newman SC. *Biostatistical methods in epidemiology.* John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [606] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making.* 1994; 14: 52-58.
- [607] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ.* 1998; 316: 129.
- [608] Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc. Med.* 2000; 1: 19-21.
- [609] D'Agostino RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med.* 2003; 22: 169-186.
- [610] Chow SC, Liu JP. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies (Wiley Series in Probability and Statistics).* John Wiley & Sons, 2004.
- [611] Gajewski P, Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [612] Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- [613] Grabowski M, Filipiak KJ. *Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi.* Wyd. Medical Education, 2008.
- [614] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ,* 2008; 336: 995-998.
- [615] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328(7454): 1490.
- [616] Wells GA, Shea B, O'Connell D i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses., wrzesień 2014.
- [617] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology,* 1997; 50(6): 683-91.
- [618] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis.* Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [619] Song F, Altman DG, Glenny AM i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal,* 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [620] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care,* 2007 Oct; 45(10 Supl 2):166-72.
- [621] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice,* 2009 Jun; 63(6):841-54.
- [622] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine,* 2004 Oct 30; 23(20): 3105-24.
- [623] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials,* 2000 Oct; 21(5): 488-97.
- [624] Charakterystyka produktu leczniczego Humira®.
- [625] Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel®.
- [626] Charakterystyka produktu leczniczego Stelara®.
- [627] Pariser DM. Yet New Biologic Agents Offer Significant Clinical Benefit to Those Afflicted. *Management of Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Biologic Therapy.* Managed Care 2003.
- [628] Papp KA. The Long-Term Efficacy and Safety of New Biological Therapies for Psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006; 7-15.
- [629] Cai Y, Fleming C, Yan J. New Insights of T Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2012; 9(4): 302-309.



- [630] Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H. i wsp. Immunopathogenic Mechanisms in Psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004; 1–8.
- [631] Heng CT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the Silver Flakes: The Pathogenesis and Management of Chronic Plaque Psoriasis. *BioMed Research International.* 2013.
- [632] Dunphy S, Gardiner CM. NK Cells and Psoriasis. *Journal of Biomedicine & Biotechnology.* 2011.
- [633] Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides C. Management of Psoriasis in Adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2014; 5: 25–34.
- [634] Golden JB, McCormicka TS, Warda NL. IL-17 in psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co-morbidities. *Cytokine* 2013; 62(2): 195–201.
- [635] MacDonald A, Burden D. Psoriasis: Advances in Pathophysiology and Management. *Postgrad Med J.* 2007; 690–697.
- [636] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K. i wsp. Definition of Treatment Goals for Moderate to Severe Psoriasis: A European Consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 1–10.
- [637] Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wilczek D. Łuszczyca a Narząd Wzroku. *Przegl Derm.* 2013; 269–273.
- [638] Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol.* 2012; 99: 83–96.
- [639] Traub M, Marshall K. Psoriasis – Pathophysiology, Conventional, and Alternative Approaches to Treatment. *Altern Med Rev.* 2007; Vol:12, No:4.
- [640] Stanowisko Krajowego Zespołu Ekspertów do spraw Dermatologii; 2009.
- [641] Kowzan-Korman A. Łuszczyca–etiologia i leczenie. *Nowiny Lekarskie.* 2003; 72(3): 223–227.
- [642] Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol.* 2010; 97: 1–13.
- [643] Smith C.H, Anstey A.V, Barker J.N, Burden A.D, I wsp. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 2009; 161: 987–1019.
- [644] Nast A, Boehncke W.H, Mrowietz U. i wsp. German S3–guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012; 304: 87–113.
- [645] Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* 2010.
- [646] Puig L, Carrascosa JM, Carretero G. i wsp. Spanish Evidence–Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(8): 694–709.
- [647] Menter A, Gottlieb A, Feldman S.R, i wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 826–50.
- [648] Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG. Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012; Vol: 148, No: 1.
- [649] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3–Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J EADV.* 2009; 23(Suppl): 2.
- [650] NICE clinical guideline 153. The assessment and management of psoriasis, 2012.
- [651] Hawkins N, Wu O. Meta-analysis & systematic literature review. *ISPOR 14<sup>th</sup> Annual European Congress.* 2011.
- [652] Opis programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. 2014.
- [653] Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczyca umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol.* 2014; 101: 455–472.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### 13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

#### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).....	44
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania bezpośredniego infliksymabu z placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.....	47
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	51
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	52
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	53
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	53
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	54
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	56
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	56
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	58
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	59
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	59
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	60
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	61
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	61
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	62
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	63
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	64
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	65
Tabela 20. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	66
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	66
Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	67
Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	69
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	70
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	71
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	72
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	72
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	73
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	74
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	75
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.....	79
Tabela 32. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego infliksymabu z adalimumabem poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.....	82
Tabela 33. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	85
Tabela 34. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	85
Tabela 35. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	86
Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	87
Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	89
Tabela 38. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	90
Tabela 39. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	91
Tabela 40. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	92
Tabela 41. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	95
Tabela 42. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	98
Tabela 43. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	99
Tabela 44. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	100
Tabela 45. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.....	100

Tabela 46. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego infliksymabu z ustekinumabem poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów. ....	104
Tabela 47. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	109
Tabela 48. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	110
Tabela 49. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	111
Tabela 50. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	112
Tabela 51. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	114
Tabela 52. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	116
Tabela 53. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	118
Tabela 54. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	119
Tabela 55. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	119
Tabela 56. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	120
Tabela 57. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	121
Tabela 58. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	121
Tabela 59. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	124
Tabela 60. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	127
Tabela 61. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	128
Tabela 62. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	128
Tabela 63. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu. ....	129
Tabela 64. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego infliksymabu z etanerceptem poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów. ....	134
Tabela 65. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu [62]. ....	137
Tabela 66. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu [62]. ....	137
Tabela 67. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu [62]. ....	138
Tabela 68. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	139
Tabela 69. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	139
Tabela 70. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	140
Tabela 71. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	141
Tabela 72. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	143
Tabela 73. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	145
Tabela 74. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	147
Tabela 75. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	147
Tabela 76. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	148
Tabela 77. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu. ....	149
Tabela 78. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [230]. ....	157
Tabela 79. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu [253]. ....	174
Tabela 80. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18]. ....	198
Tabela 81. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18]. ....	199
Tabela 82. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [16]. ....	200
Tabela 83. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej [16]. ....	200
Tabela 84. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] i [27]–[32], [39]–[45]. ....	201
Tabela 85. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] i [27]–[32], [39]–[45]. ....	201
Tabela 86. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] i [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61]. ....	202
Tabela 87. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] i [46]–[48], [49]–[52], [53]–[56], [57]–[58], [61]. ....	203
Tabela 88. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [62]. ....	204

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Tabela 89. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [62].....	204
Tabela 90. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [5]–[7], [8]–[13], [14]–[15], [17]–[18] i [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71]. .....	204
Tabela 91. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu względem etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [1]–[4], [14]–[15], [17]–[18] i [63]–[66], [67]–[68], [69], [70]–[71]. .....	205
Tabela 92. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).....	247
Tabela 93. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2014 rok).....	248
Tabela 94. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2014 rok). .....	252
Tabela 95. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).....	264
Tabela 96. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych. ....	266
Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonych do randomizowanych badań klinicznych.....	278
Tabela 98. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/ metaanalizy randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem infliksymabu względem adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu poprzez wspólny komparator – placebo - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.....	289
Tabela 99. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/ metaanalizy randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem infliksymabu względem adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu poprzez wspólny komparator – metotreksat - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów. ....	303
Tabela 100. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy [154]–[166]. .....	305
Tabela 101. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności. ....	310
Tabela 102. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	337
Tabela 103. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	371
Tabela 104. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	444
Tabela 105. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1]–[4], [5]–[7]. ....	465
Tabela 106. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [8]–[13], [14]–[15]. .....	465
Tabela 107. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [16], [17]–[18]. ....	466
Tabela 108. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [27]–[33], [39]–[45]. .....	466
Tabela 109. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [46]–[48], [49]–[52]. .....	467
Tabela 110. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [53]–[56], [57]–[58]. .....	467
Tabela 111. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [61], [62]. .....	468
Tabela 112. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [63]–[66], [67]–[68]. .....	469
Tabela 113. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [69], [70]–[71]. .....	469
Tabela 114. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań .....	470
Tabela 115. Formularz oceny wiarygodności badań z grupą kontrolną na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [83], [84], [85], [86]. .....	471
Tabela 116. Formularz oceny wiarygodności badań z grupą kontrolną na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [88], [89], [90], [91], [92]. .....	472
Tabela 117. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. ....	474



Tabela 118. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] dotyczących zastosowania infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały włączone do metaanalizy.....	539
Tabela 119. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [16] dotyczącego zastosowania infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które nie zostało włączone do metaanalizy.....	540
Tabela 120. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] i adalimumabu [27]-[32], [39]-[45] w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego infliksymabu z adalimumabem poprzez placebo (wspólny komparator). ....	540
Tabela 121. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] i ustekinumabu [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego infliksymabu z ustekinumabem poprzez placebo (wspólny komparator). ....	541
Tabela 122. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [62] dotyczącego zastosowania infliksymabu w porównaniu do etanerceptu w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. ....	542
Tabela 123. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] i etanerceptu [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego infliksymabu z etanerceptem poprzez placebo (wspólny komparator). ....	542
Tabela 124. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	543
Tabela 125. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .....	543
Tabela 126. Opis skali GRADE.....	543
Tabela 127. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	544
Tabela 128. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	544
Tabela 129. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	544

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). ....	254
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). ....	255
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). ....	256
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). ....	257
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). ....	258
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).	260
.....	260
Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).	261
.....	261
Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).	262
.....	262

## Spis wykresów

Wykres 1. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.	475
Wykres 2. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.	476
Wykres 3. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1.	476
Wykres 4. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-2.	477
Wykres 5. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	477
Wykres 6. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	478
Wykres 7. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	478
Wykres 8. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	479
Wykres 9. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	479
Wykres 10. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	480
Wykres 11. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	480
Wykres 12. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	481
Wykres 13. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	481
Wykres 14. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	482
Wykres 15. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	482
Wykres 16. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	483
Wykres 17. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.	483
Wykres 18. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 - ocena stanu fizycznego (PCS).	484
Wykres 19. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 - ocena stanu psychicznego (MCS).	484
Wykres 20. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.	485
Wykres 21. Działania niepożądane.	485
Wykres 22. Ciężkie działania niepożądane.	486
Wykres 23. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji.	486
Wykres 24. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych.	487
Wykres 25. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.	487
Wykres 26. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.	488
Wykres 27. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1.	488
Wykres 28. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	489
Wykres 29. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).	489
Wykres 30. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).	490
Wykres 31. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	490
Wykres 32. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).	491
Wykres 33. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).	491
Wykres 34. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.	492
Wykres 35. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).	492
Wykres 36. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).	493
Wykres 37. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.	493
Wykres 38. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - objawy/ odczucia.	494
Wykres 39. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - codzienna aktywność.	494
Wykres 40. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - odpoczynek.	495
Wykres 41. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - praca/ szkoła.	495
Wykres 42. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - związki/ relacje.	496
Wykres 43. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - leczenie.	496

Wykres 44. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – PCS. ....	497
Wykres 45. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – MCS. ....	497
Wykres 46. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie fizyczne. ....	498
Wykres 47. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego. ....	498
Wykres 48. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – dolegliwości bólowe. ....	499
Wykres 49. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ogólne poczucie zdrowia. ....	499
Wykres 50. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – witalność. ....	500
Wykres 51. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie społeczne. ....	500
Wykres 52. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych. ....	501
Wykres 53. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poczucie zdrowia psychicznego. ....	501
Wykres 54. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. ....	502
Wykres 55. Działania niepożądane. ....	502
Wykres 56. Ciężkie działania niepożądane. ....	503
Wykres 57. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia. ....	503
Wykres 58. Poszczególne działania niepożądane – zakażenia. ....	504
Wykres 59. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych. ....	504
Wykres 60. Poszczególne działania niepożądane – ból głowy. ....	505
Wykres 61. Poszczególne działania niepożądane – nudności. ....	505
Wykres 62. Poszczególne działania niepożądane – świąd. ....	506
Wykres 63. Poszczególne działania niepożądane – nieżyt nosa. ....	506
Wykres 64. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu. ....	507
Wykres 65. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności. ....	507
Wykres 66. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1. ....	508
Wykres 67. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. ....	508
Wykres 68. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR). ....	509
Wykres 69. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR). ....	509
Wykres 70. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. ....	510
Wykres 71. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR). ....	510
Wykres 72. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR). ....	511
Wykres 73. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. ....	511
Wykres 74. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR). ....	512
Wykres 75. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR). ....	512
Wykres 76. Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI. ....	513
Wykres 77. Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPSII. ....	513
Wykres 78. Całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci. ....	514
Wykres 79. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI. ....	514
Wykres 80. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0. ....	515
Wykres 81. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - objawy/ odczucia. ....	515
Wykres 82. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - codzienna aktywność. ....	516
Wykres 83. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – odpoczynek. ....	516
Wykres 84. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - praca/ szkoła. ....	517
Wykres 85. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - związku/ relacje. ....	517
Wykres 86. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – leczenie. ....	518
Wykres 87. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – PCS. ....	518
Wykres 88. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – MCS. ....	519
Wykres 89. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie fizyczne. ....	519
Wykres 90. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego. ....	520
Wykres 91. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – dolegliwości bólowe. ....	520
Wykres 92. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ogólne poczucie zdrowia. ....	521
Wykres 93. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – witalność. ....	521
Wykres 94. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie społeczne. ....	522
Wykres 95. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych. ....	522
Wykres 96. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poczucie zdrowia psychicznego. ....	523
Wykres 97. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. ....	523
Wykres 98. Działania niepożądane. ....	524
Wykres 99. Ciężkie działania niepożądane. ....	524
Wykres 100. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia. ....	525



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Wykres 101. Poszczególne działania niepożądane – zakażenia.....	525
Wykres 102. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych.....	526
Wykres 103. Poszczególne działania niepożądane – ból głowy.....	526
Wykres 104. Poszczególne działania niepożądane – kaszel.....	527
Wykres 105. Poszczególne działania niepożądane – świąd.....	527
Wykres 106. Poszczególne działania niepożądane – łuszczyca.....	528
Wykres 107. Poszczególne działania niepożądane – zapalenie gardła.....	528
Wykres 108. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.....	529
Wykres 109. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.....	529
Wykres 110. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1.....	530
Wykres 111. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.....	530
Wykres 112. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).....	531
Wykres 113. Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).....	531
Wykres 114. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.....	532
Wykres 115. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).....	532
Wykres 116. Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).....	533
Wykres 117. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.....	533
Wykres 118. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).....	534
Wykres 119. Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).....	534
Wykres 120. Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI.....	535
Wykres 121. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.....	535
Wykres 122. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.....	536
Wykres 123. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia.....	536
Wykres 124. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych.....	537
Wykres 125. Poszczególne działania niepożądane – ból głowy.....	537
Wykres 126. Poszczególne działania niepożądane – nudności.....	538
Wykres 127. Poszczególne działania niepożądane – zapalenie zatok.....	538
Wykres 128. Poszczególne działania niepożądane – osłabienie.....	539

## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> (infliksymb, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w porównaniu do wybranych komparatorów – placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej oraz adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [597] i *Cochrane Collaboration* [598] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [599]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (S.Ł., M.G.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 12.09.-15.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2014). Dodatkowo w dniu 15.11.2014 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania opracowań wtórnych w bazach *PubMed*, *Cochrane Library* oraz *Embase*. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, metaanaliz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

**Tabela 92. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).**

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Psoriasis OR Psoriasis OR Pustulosis of Palms and Soles OR Pustular Psoriasis of Palms and Soles OR Pustulosis Palmaris et Plantaris OR Palmoplantaris Pustulosis OR psoriasisform dermatitis OR psoriasisform dermatosis OR psoriasisform lesion OR psoriasisform rash OR psoriasisform OR psoriatic epidermis OR psoriatic skin OR willan lepra</i>
AND	
Interwencja wnioskowana - infliksymab	<i>Infliximab OR monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2 OR Remsima OR Remicade OR avakine OR inflectra OR revellex OR Schering-Plough brand of infliximab OR Schering brand of infliximab OR Centocor brand of infliximab OREssex brand of infliximab</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - opracowania (badania) wtórne	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
Komparator (technologia opcjonalna) – pierwotne badania kliniczne - adalimumab	<i>Adalimumab OR D2E7 antibody OR monoclonal antibody D2E7 OR LU200134 OR Humira OR trudexa OR Abbott brand of adalimumab</i>
Komparator (technologia opcjonalna) – pierwotne badania kliniczne - ustekinumab	<i>Ustekinumab OR CNTO 1275 OR CNTO-1275 OR cnto1275 OR monoclonal antibody cnto 1275 OR Stelara</i>
Komparator (technologia opcjonalna) – pierwotne badania kliniczne - etanercept	<i>Etanercept OR TNTR-Fc OR TNT receptor fusion protein OR TNR 001 OR TNR-001 OR tnr001 OR TNF receptor type II-IgG fusion protein OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein OR recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein OR tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein OR Enbrel OR embrel OR Wyeth brand of etanercept OR Immunex brand of etanercept</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews;</i>

Słowa kluczowe	
[opracowania (badania) wtórne]	Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: nie stosowano limitów.
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane: nie stosowano limitów.
AND	
Język	English, German, French, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 93. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>							
#1	<i>Psoriasis OR Psoriasis<sup>1,3</sup> 'psoriasis'/exp OR psoriasis OR psoriasis<sup>2</sup></i>	36 519	36 849	46 766	47 220	3 368	3448
#2	<i>Pustulosis of Palms and Soles OR Pustular Psoriasis of Palms and Soles<sup>1,3</sup> pustulosis AND of AND palms AND soles OR pustular AND psoriasis AND of AND palms AND soles<sup>2</sup></i>	36 525	36 855	136	137	23	23
#3	<i>Pustulosis Palmaris et Plantaris OR Palmoplantaris Pustulosis<sup>1,3</sup> pustulosis AND palmaris AND et AND plantaris OR palmoplantaris AND pustulosis<sup>2</sup></i>	36 605	36,935	1 291	1 304	23	23
#4	<i>psoriasisform dermatitis OR psoriasisform dermatosis<sup>1,3</sup> psoriasisform AND dermatitis OR psoriasisform AND dermatosis<sup>2</sup></i>	630	634	68	69	0	0
#5	<i>psoriasisform lesion OR psoriasisform rash OR psoriasisform<sup>1,3</sup> psoriasisform AND lesion OR psoriasisform AND rash OR psoriasisform<sup>2</sup></i>	694	698	988	1000	4	4
#6	<i>psoriatic epidermis OR psoriatic skin<sup>1,3</sup> psoriatic AND epidermis OR psoriatic AND skin<sup>2</sup></i>	5 096	5 150	7 412	7 471	426	438
#7	<i>willan lepra<sup>1,3</sup> willan AND lepra<sup>2</sup></i>	2	2	2	2	0	0

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	37 181	37 514	47 845	48 314	3 444	3527
<b>Interwencja wnioskowana (infliksymab)</b>							
#9	<i>Infliximab</i> <sup>1,2,3</sup>	9 410	9545	29 687	30 000	937	999
#10	<i>monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2</i> <sup>1,3</sup> <i>monoclonal AND antibody AND ca2 OR mab AND ca2</i> <sup>2</sup>	9 422	9557	185	187	24	24
#11	<i>Remsima OR Remicade OR avakine OR inflectra OR revellex</i> <sup>1,2,3</sup>	9 431	9 566	3 686	3 705	53	54
#12	<i>Schering-Plough brand of infliximab OR Schering brand of infliximab OR Centocor brand of infliximab OR Essex brand of infliximab</i> <sup>1,3</sup> <i>'schering plough' AND brand AND of AND infliximab OR schering AND brand AND of AND infliximab OR centocor AND oressex AND brand AND of AND infliximab</i> <sup>2</sup>	9 410	9 545	0	0	0	0
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	9 443	9578	29 860	30 175	953	1015
<b>Razem (opracowania wtórne)</b>							
#14	#8 AND #13	1 285	1305	4 196	4 223	133	141
#15	#14*	407	415	193	194	44	44
#16	#15^	377	385	189	190	-	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie</b>							
#17	#8 AND #13	1 285	1305	4 196	4 223	133	141
#18	#17**	517	522	177	177	72	80
#19	#18^	486	491	175	175	-	-
<b>Komparator (adalimumab)</b>							
#20	<i>Adalimumab</i> <sup>1,2,3</sup>	3 989	4085	15 966	16 186	569	642
#21	<i>D2E7 antibody OR monoclonal antibody D2E7</i> <sup>1,3</sup> <i>d2e7 AND antibody OR monoclonal AND antibody AND d2e7</i> <sup>2</sup>	3 998	4094	41	41	16	16
#22	<i>LU200134</i> <sup>1,2,3</sup>	3 989	4085	0	0	0	0
#23	<i>Humira OR trudexa</i> <sup>1,2,3</sup>	4 001	4097	2 260	2 275	43	43
#24	<i>Abbott brand of adalimumab</i> <sup>1,3</sup> <i>abbott AND brand AND of AND adalimumab</i> <sup>2</sup>	3 989	4085	6	6	0	0
#25	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	4 010	4106	15 989	16 209	573	646
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: infliksymab vs adalimumab</b>							
#26	#13 AND #25	2 311	2362	11 790	11 919	266	287
#27	#26 AND #8	563	572	2 669	2 687	63	66

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014
#28	#27**	139	141	92	92	19	22
#29	#28^	128	130	92	92	-	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (adalimumab) szerokie wyszukiwanie</b>							
#30	#25 AND #8	940	959	3 525	3 557	158	172
#31	#30***	160	165	169	170	103	117
#32	#31^	152	157	168	169	-	-
<b>Komparator (ustekinumab)</b>							
#33	<i>Ustekinumab</i> <sup>1,2,3</sup>	513	530	1 869	1 916	108	114
#34	<i>CNTO 1275 OR CNTO-1275 OR cnto1275</i> <sup>1,3</sup> <i>cnto AND 1275 OR 'cnto 1275' OR cnto1275</i> <sup>2</sup>	515	532	125	125	8	8
#35	<i>monoclonal antibody cnto 1275</i> <sup>1,3</sup> <i>monoclonal AND antibody AND cnto AND 1275</i> <sup>2</sup>	353	369	59	59	4	4
#36	<i>Stelara</i> <sup>1,2,3</sup>	13	13	251	253	4	4
#37	<b>#33 OR #34 OR #35 OR #36</b>	516	532	1 872	1 919	111	117
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: infliksymab vs ustekinumab</b>							
#38	#13 AND #37	149	154	1 018	1 036	26	31
#39	#38 AND #8	129	133	789	798	20	24
#40	#39**	23	25	25	25	8	12
#41	#40^	22	24	25	25	-	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (ustekinumab) szerokie wyszukiwanie</b>							
#42	#37 AND #8	420	435	1 439	1 470	95	100
#43	#42***	63	68	70	71	72	77
#44	#43^	63	68	70	71	-	-
<b>Komparator (etanercept)</b>							
#45	<i>Etanercept</i> <sup>1,2,3</sup>	5 708	5782	19 735	19 938	805	857
#46	<i>TNTR-Fc OR TNT receptor fusion protein</i> <sup>1,3</sup> <i>'tntr fc' OR tnt AND receptor AND fusion AND protein</i> <sup>2</sup>	4 098	4154	3	3	0	0
#47	<i>TNR 001 OR TNR-001 OR tnr001</i> <sup>1,3</sup> <i>tnr AND 001 OR 'tnr 001' OR tnr001</i> <sup>2</sup>	4 098	4154	29	31	5	5
#48	<i>TNF receptor type II-IgG fusion protein OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein</i> <sup>1,3</sup> <i>tnf AND receptor AND type AND 'ii igg' AND fusion AND protein OR recombinant AND human AND dimeric AND tnf AND receptor AND type AND 'ii igg' AND fusion AND protein</i> <sup>2</sup>	4 098	4154	2	2	2	2
#49	<i>recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein OR tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein</i> <sup>1,3</sup>	4 539	4596	417	423	42	43

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik					
		PubMed <sup>1</sup>		Embase <sup>2</sup>		Cochrane <sup>3</sup>	
		15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014	15.09.2014	15.11.2014
	<i>recombinant AND tumor AND necrosis AND factor AND receptor AND fc AND fusion AND protein OR tumor AND necrosis AND factor AND receptor AND fc AND fusion AND protein<sup>2</sup></i>						
#50	<i>Enbrel OR embrel<sup>1,3</sup> enbrel OR embrel<sup>2</sup></i>	4 161	4218	2 937	2 955	56	56
#51	<i>Wyeth brand of etanercept OR Immunex brand of etanercept<sup>1,3</sup> wyeth AND brand AND of AND etanercept OR immunex AND brand AND of AND etanercept<sup>2</sup></i>	4 098	4154	5	5	0	0
#52	<b>#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51</b>	6 165	6240	20 058	20 270	833	885
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: infliksymab vs etanercept</b>							
#53	<i>#13 AND #52</i>	2 526	2559	12 228	12 325	286	305
#54	<i>#53 AND #8</i>	678	688	2 935	2 955	76	80
#55	<i>#54**</i>	172	174	126	126	22	26
#56	<i>#55^</i>	162	164	124	124	-	-
<b>Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (etanercept) szerokie wyszukiwanie</b>							
#57	<i>#52 AND #8</i>	1 429	1450	4 316	4 358	229	236
#58	<i>#57***</i>	264	268	224	225	160	167
#59	<i>#58^</i>	253	257	221	222	-	-

\* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment;

\*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials;

\*\*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials;

^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; ## Word variations have been searched.

## Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.

Ponadto, zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z placebo oraz jedno pierwotne badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z etanerceptem w analizowanym wskazaniu, opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego, jak również



pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z wybranymi komparatorami (adalimumab, ustekinumab, etanercept). Jednak, ponieważ były to badania o niższej wiarygodności lub analizowano w nich inne punkty końcowe (np. wpływ leczenia na łuszczycę paznokci) lub badanie opublikowano w formie doniesienia konferencyjnego, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego między infliksymabem i wybranymi komparatorami. W wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono randomizowane badania kliniczne, opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów, porównujące infliksymab z placebo lub metotreksatem w analizowanym wskazaniu. Z tego względu na potencjalne komparatory pośrednie wybrano placebo i metotreksat. W trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące adalimumab, ustekinumab i etanercept z placebo oraz badanie bezpośrednio porównujące adalimumab z metotreksatem w analizowanym wskazaniu, które włączono do niniejszego opracowania jako badania kliniczne potencjalnie przydatne do porównania pośredniego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również i włączono do niniejszej analizy klinicznej pierwotne badania kliniczne z zastosowaniem infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

#### 14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 94. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania infliksymabu oraz komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyicy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) (data ostatniego wyszukiwania: 15.11.2014 rok).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	25
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	42
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	486
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	97
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	19
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	8
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	2
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im</i>	#1	<i>Infliximab</i>	11

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



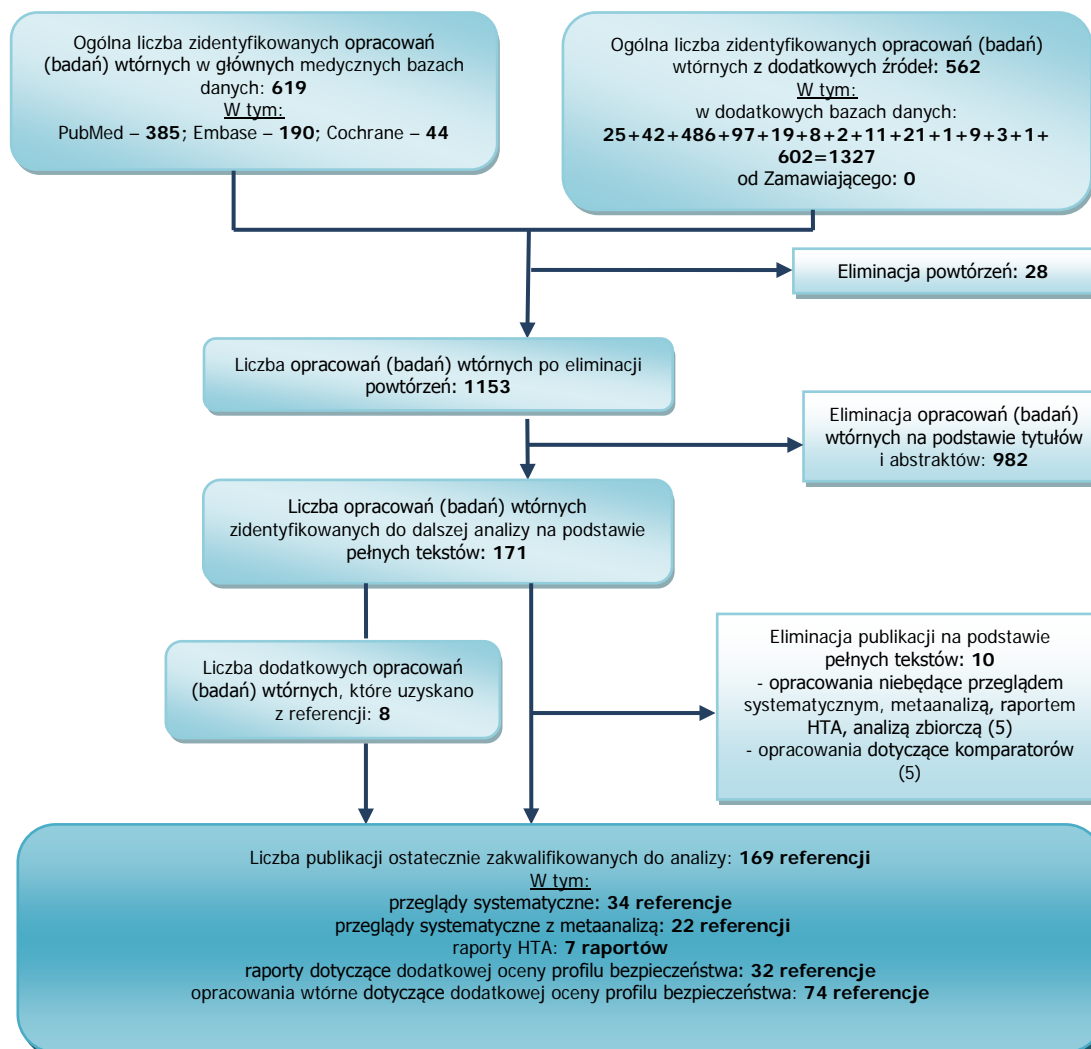
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Gesundheitswesen (IQWiG)</i>			
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	21
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	1
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Infliximab</i>	9
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Infliximab</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Infliximab</i>	3
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Infliximab</i>	1
<i>Tripl Database</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	602
<b>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)</b>	#1	<i>Infliksymab</i>	0
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>Infliximab AND psoriasis</i>	47

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

#### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

### Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naswietlaniami promieniami UVA (PUVA).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 169 opracowań (badań) wtórnych:

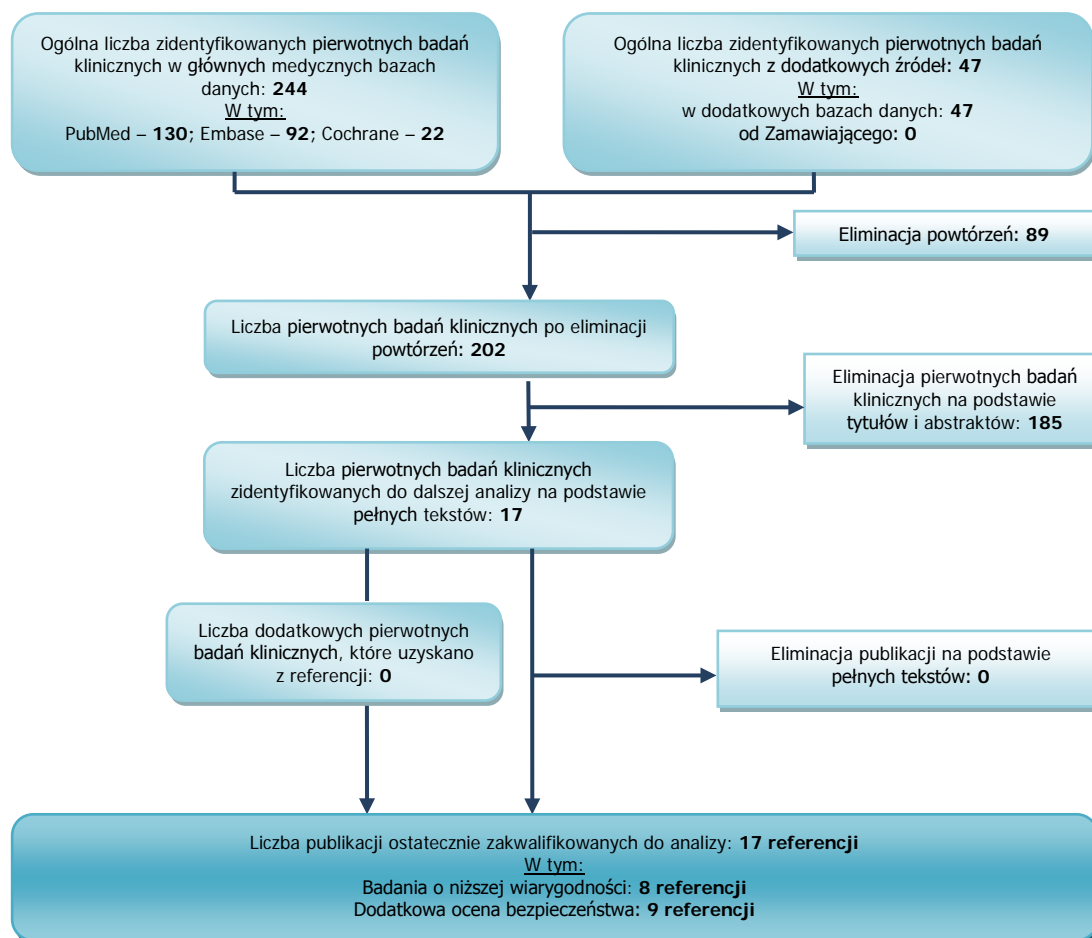
- 34 przeglądy systematyczne [167]-[200],
- 22 przeglądów systematycznych z metaanalizą [201]-[222],
- 7 raportów HTA [223]-[229],

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- 106 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [230], streszczenie EPAR [231], 17 raportów FDA [232]-[248], 4 raporty *Health Canada* [249]-[252], 6 raportów *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [253]-[258], 3 raporty *Uppsala Monitoring Centre* [259]-[261], 74 opracowania wtórne [470]-[543]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego infliksymabu z adalimumabem

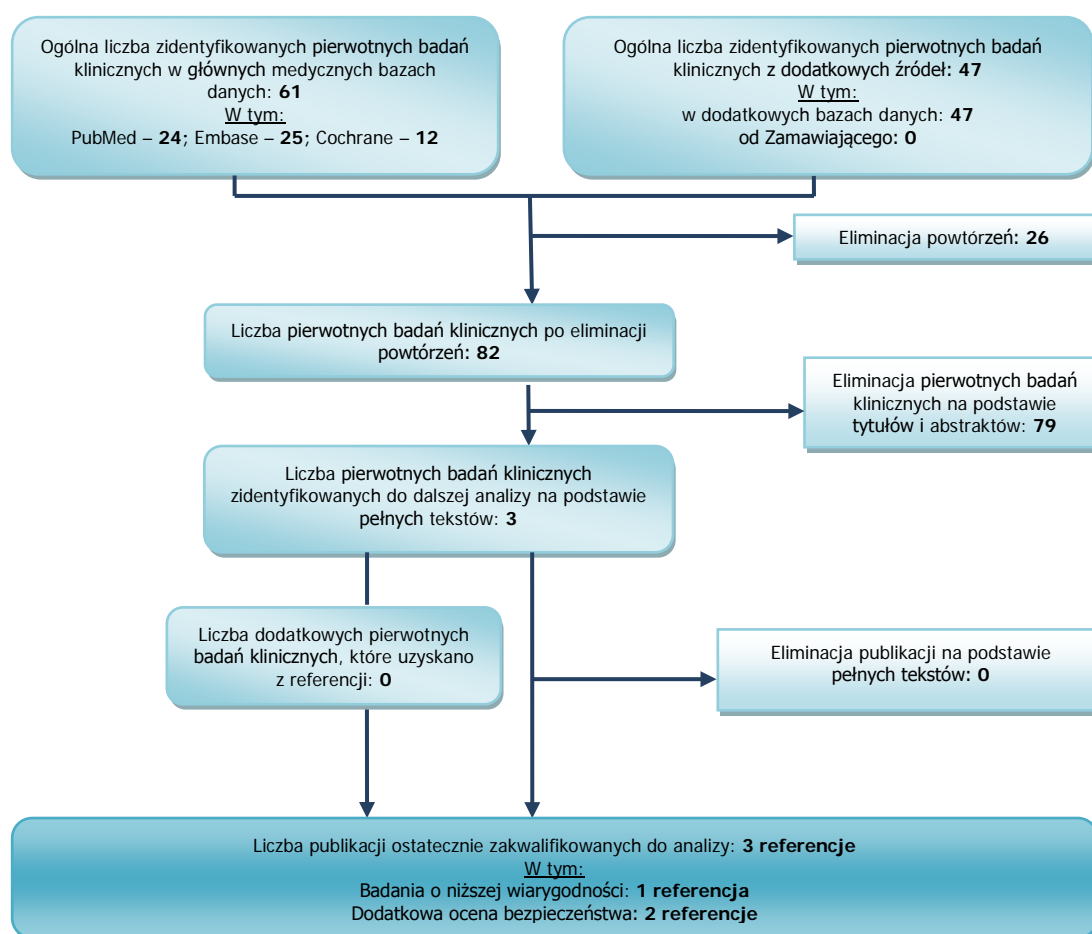


**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 17 pierwotnych badań klinicznych:

- 8 badań o niższej wiarygodności (3 badania prospektywne z grupą kontrolną [82], [83], [84], 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną [88], [89], [90], [91], [92]),
- 9 badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (6 badań prospektywnych z grupą kontrolną [262], [265], [268], [269], [270], [271], 3 badania retrospektywne z grupą kontrolną [272], [273], [274]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego infliksymabu z ustekinumabem



**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 3 pierwotne badania kliniczne:

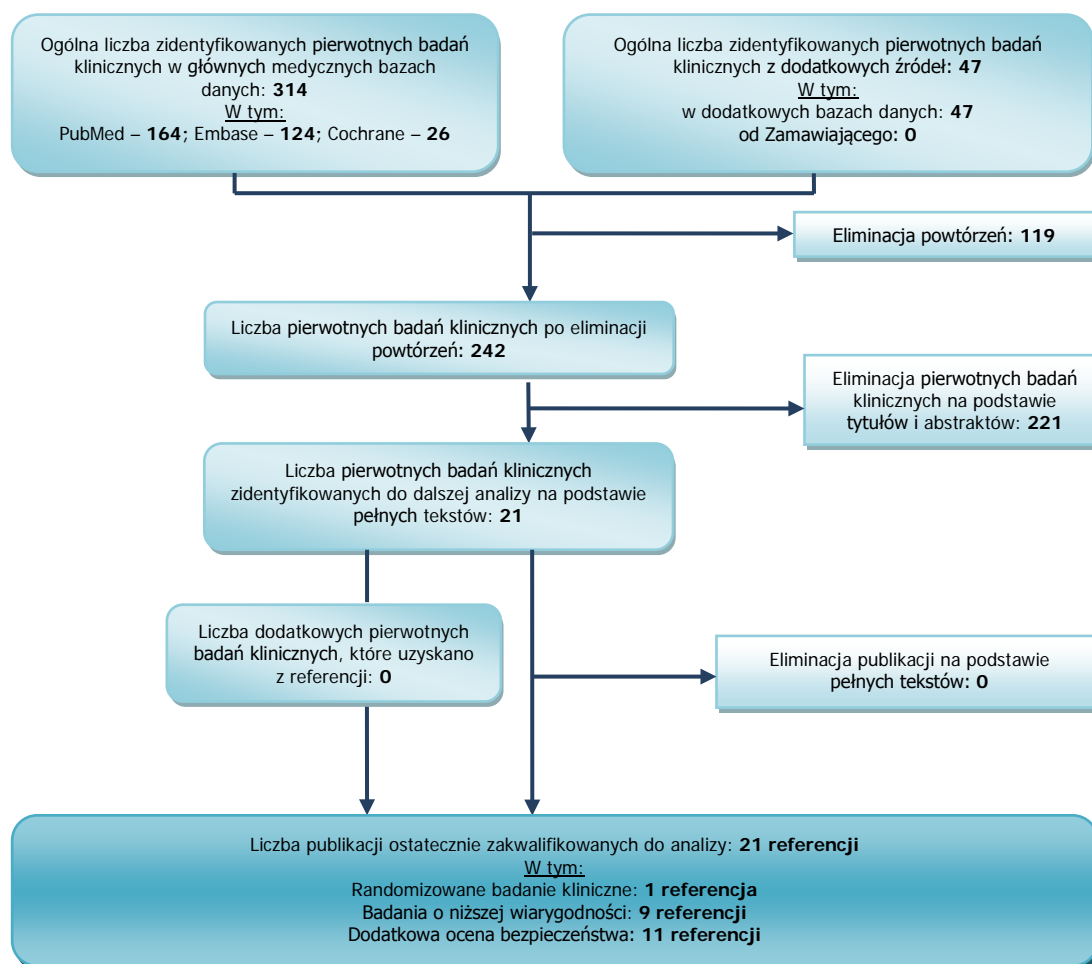
- 1 retrospektywne badanie z grupą kontrolną o niższej wiarygodności [92],

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- 2 referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (1 badanie prospektywne z grupą kontrolną [263], 1 badanie retrospektywne grupą kontrolną [274]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego infliksymabu z etanerceptem



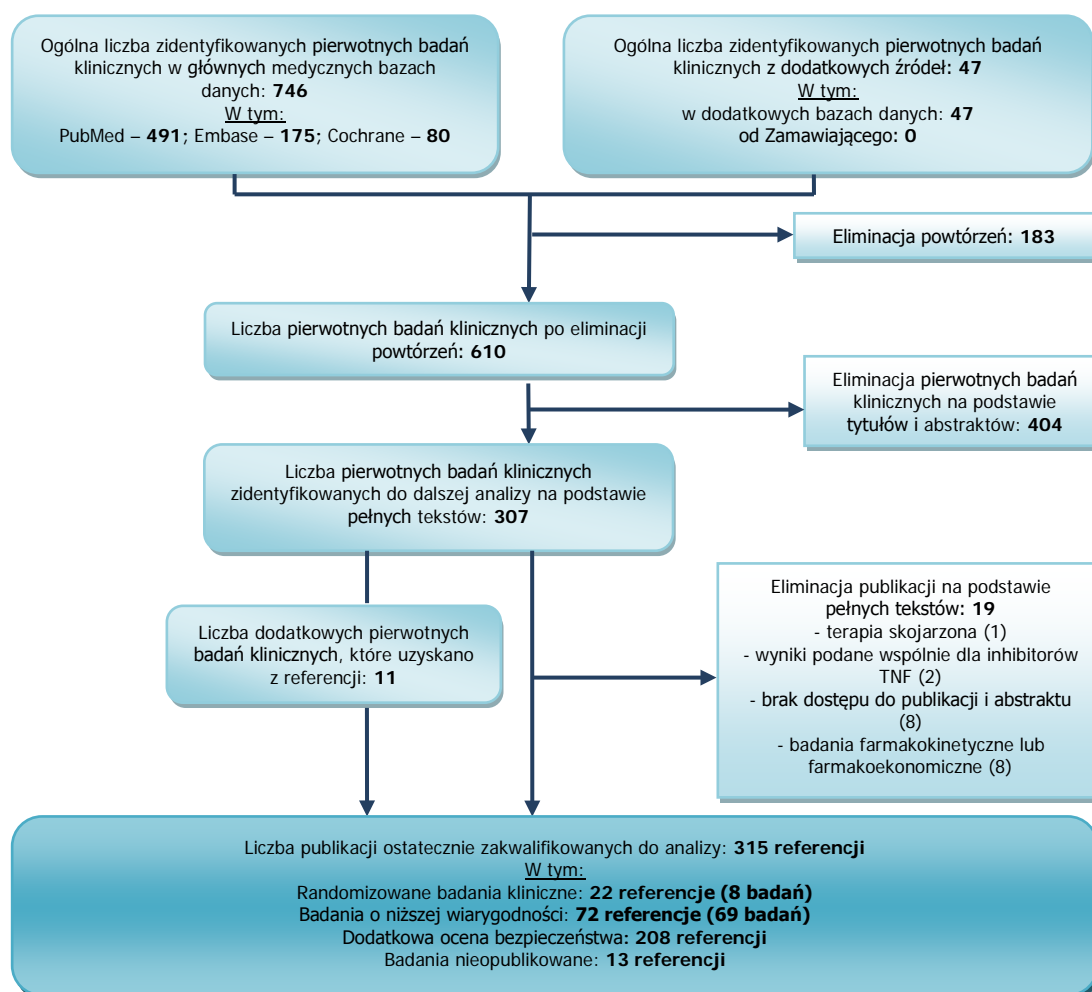
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 20 pierwotnych badań klinicznych:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem etanerceptu – opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego [62],

- 9 badań o niższej wiarygodności (4 badania prospektywne z grupą kontrolną [82], [83], [85], [86], 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną [88], [89], [90], [91], [92]),
- 11 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (7 badań prospektywnych z grupą kontrolną [262], [265], [267], [268], [269], [270], [271], 4 badania retrospektywne z grupą kontrolną [272], [273], [274], [275]).

•  
**Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatorów oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej**



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).



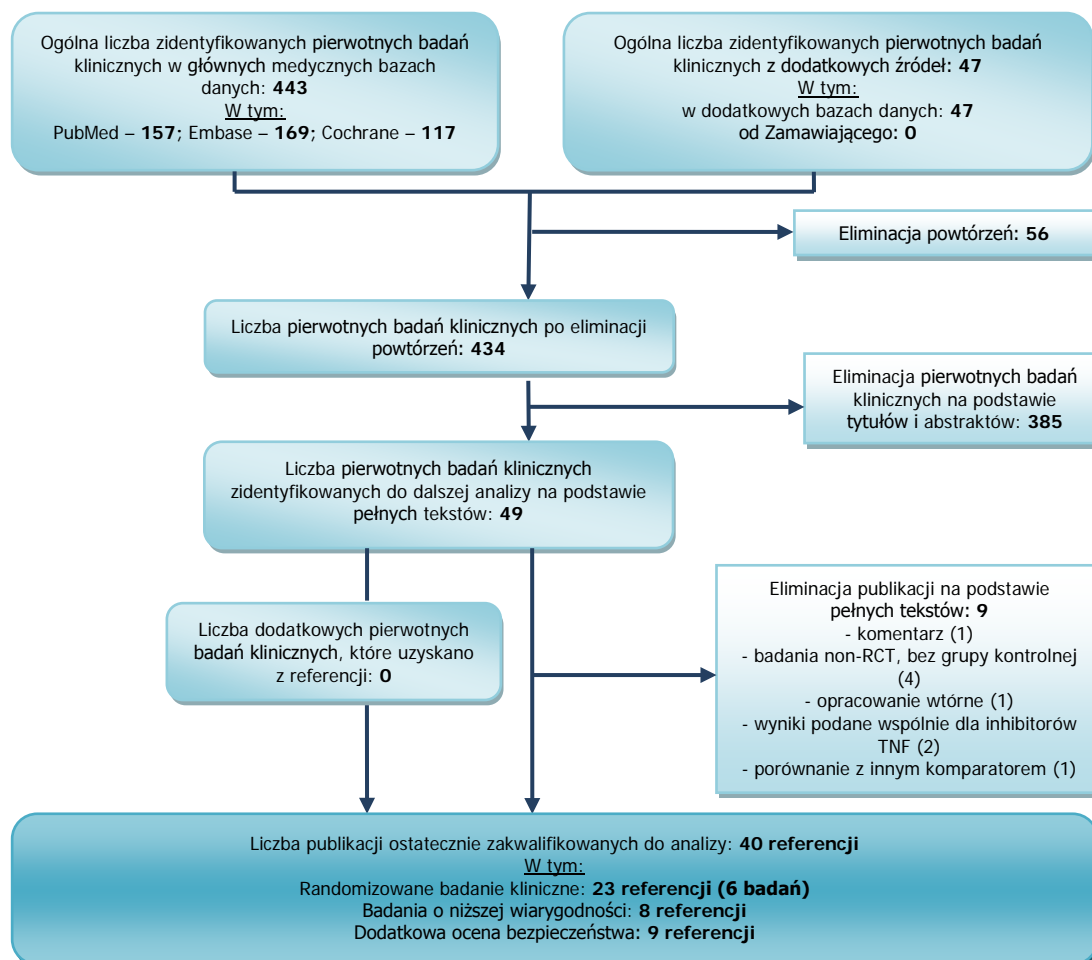
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 298 pierwotnych badań klinicznych:

- 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[18], [19]-[20],
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem metotreksatu potencjalnie przydatne do porównania pośredniego [21]-[22],
- 69 badań o niższej wiarygodności (6 badań prospektywnych z grupą kontrolną [82]-[87], 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną [88]-[92], 19 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej [93]-[114], 9 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej [115]-[123], 30 opisów przypadków [124]-[153]),
- 208 badań włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (10 badań prospektywnych z grupą kontrolną [262]-[271], 4 badania retrospektywne z grupą kontrolną [272]-[275], 13 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej [276]-[288], 10 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej [289]-[298], 171 opisów przypadków [299]-[469]),
- 13 badań nieopublikowanych [154]-[166].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących adalimumabu – szerokie wyszukiwanie



**Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) adalimumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 23 pierwotne badania kliniczne:

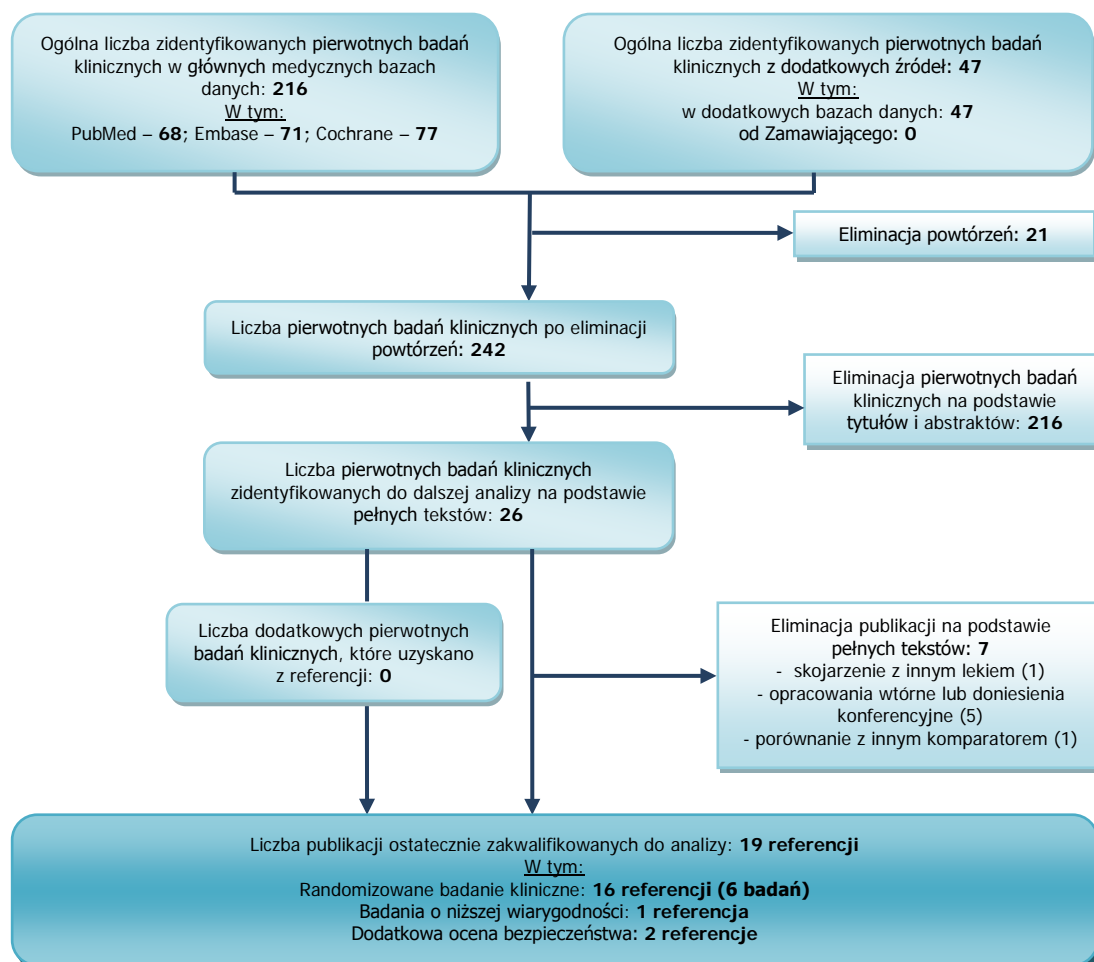
- 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej adalimumabu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [23]-[26], [27]-[33], [34]-[36], [37]-[38],

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej adalimumabu względem placebo i metotreksatu potencjalnie przydatne do porównania pośredniego [39]-[45],
- 8 badań o niższej wiarygodności (3 badania prospektywne z grupą kontrolną [82], [83], [84], 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną [88], [89], [90], [91], [92]),
- 9 badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (6 badań prospektywnych z grupą kontrolną [262], [265], [268], [269], [270], [271], 3 badania retrospektywne z grupą kontrolną [272], [273], [274]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących ustekinumabu – szerokie wyszukiwanie

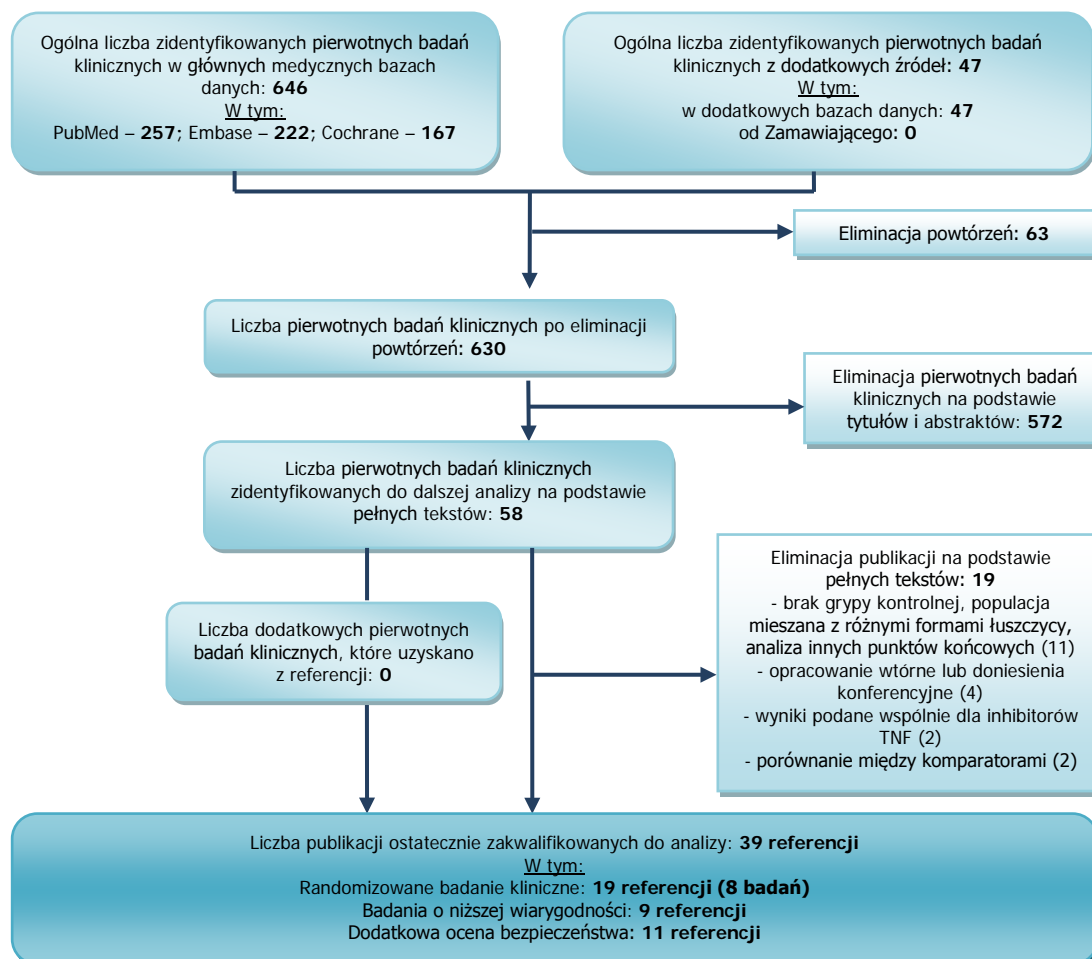


**Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 9 pierwotnych badań klinicznych:

- 6 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ustekinumabu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [59]-[60], [61],
- 1 retrospektywne badanie z grupą kontrolną o niższej wiarygodności [92],
- 2 referencje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (1 badanie prospektywne z grupą kontrolną [263], 1 badanie retrospektywne grupą kontrolną [274]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących etanerceptu – szerokie wyszukiwanie



**Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 32 pierwotne badania kliniczne:

- 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej etanerceptu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71], [72]-[75], [76]-[77], [78]-[79], [80]-[81],
- 9 badań o niższej wiarygodności (4 badania prospektywne z grupą kontrolną [82], [83], [85], [86], 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną [88], [89], [90], [91], [92]),
- 11 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (7 badań prospektywnych z grupą kontrolną [262], [265], [267], [268], [269], [270], [271], 4 badania retrospektywne z grupą kontrolną [272], [273], [274], [275]).

#### **14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ**

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania infliksymabu i wybranych komparatorów (placebo, adalimumab, ustekinumab, etanercept) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których infliksymab oraz adalimumab, ustekinumab, etanercept podawano:
  - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
  - w leczeniu innych postaci łuszczycy od łuszczycy plackowatej,
  - w populacji dzieci,
  - w kombinacji z innymi lekami,
- które dotyczyły badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową,
  - będących kontynuacjami badań, analizami zbiorczymi lub opracowaniami wtórnymi dotyczącymi wyników badań z zastosowaniem komparatorów,

- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego),
- będących doniesieniami konferencyjnymi, do których nie było dostępu, dotyczącymi badań opublikowanych w formie pełnotekstowej.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

**Tabela 95. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania infliksymbu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Komentarz	[544] Batchelor i wsp. 2009
<b>Badania dotyczące innego problemu decyzyjnego, populacja mieszana z różnymi formami łuszczycy</b>	[595] Lamel i wsp. 2012
<b>Badania z zastosowaniem etanerceptu (badania non-RCT, brak grupy kontrolnej, populacja mieszana z różnymi formami łuszczycy, analiza innych punktów końcowych)</b>	[545] Constanzo i wsp. 2005, [547] Martinez-Abundis i wsp. 2007, [548] Mease i wsp. 2000, [559] Iyer i wsp. 2002, [561] Paller i wsp. 2008, [562] Gottlieb i wsp. 2006, [563] Zeltser i wsp. 2001, [564] Marcoux i wsp. 2006; [571] Ortonne i wsp. 2009, [574] Leoinardi i wsp. 2010, [590] Cassano i wsp. 2006, [593] Lowe i wsp. 2002, [594] Randazzo i wsp. 2004
W badaniu stosowano infliksymab w skojarzeniu z metotreksatem	[546] Tichý i wsp. 2012
W badaniu stosowano komparator w skojarzeniu z innym lekiem	[578] Gottlieb i wsp. 2012
Badania z zastosowaniem adalimumabu (badania non-RCT, brak grupy kontrolnej, )	[560] Schiff i wsp. 2006, [564] Marcoux i wsp. 2006, [569] Lecluse i wsp. 2010, [570] Bartelds i wsp. 2011
<b>Opracowania (badania) wtórne niebędące raportami HTA, metaanalizami, przeglądami systematycznymi, analizami zbiorczymi, dotyczącymi oceny efektywności klinicznej infliksymbu</b>	[549] Sivamani i wsp. 2013, [550] Hochberg i wsp. 2005, [551] Papp 2006, [552] Rich i wsp. 2004, [553] Reich i wsp. 2008, [579] Stevens i wsp. 2002, [581] Fantuzzi i wsp. 2008
<b>Kontynuacje badań, analizy zbiorcze lub opracowania wtórne dotyczące wyników badań z zastosowaniem komparatorów nie były brane pod uwagę w ramach analizy.</b>	[554] Papp i wsp. 2012, [568] Scheinfeld i wsp. 2005, [577] Kimball i wsp. 2013, [587] Gordon i wsp. 2012, [588] Lebwohl i wsp. 2011
Wyniki podane wspólnie dla inhibitorów TNF	[555] Flandrie i wsp. 2005, [556] Asking i wsp. 2007
<b>Badania dotyczące porównania pomiędzy komparatorami</b>	[575] Mahil i wsp.2013, [576] Griffiths i wsp. 2010
<b>Brak dostępu do opisu przypadku i brak abstraktu</b>	[557] Vidal i wsp. 2003, [323] Forien i wsp. 2012, [317] Broge i wsp. 2012, [151] Ono i wsp. 2013, [301] Bardazzi i wsp. 2012, [360] Duparc i wsp. 2010, [447] Ubriani i wsp. 2007, [472] Mariette i wsp. 2007
<b>Publikacje dotyczące komparatorów przedstawione w formie posterów (badania non-RCT, brak grupy kontrolnej)</b>	[566] Gottlieb i wsp. 2002, [567] Elewski i wsp. 2004, [565] Langley i wsp. 2004, [591] Igarashi i wsp. 2010; [592] Youn i wsp. 2010
<b>Badanie przedstawiające porównanie danych pochodzących z dwóch różnych rejestrów, celem badania była ocena wiarygodności rejestru a nie ocena skuteczności leków.,</b>	[596] Augustin i wsp. 2014
<b>Badania farmakokinetyczne i farmakoekonomiczne</b>	[572] Takahashi i wsp. 2013, [573] Kauffman i wsp. 2004, [580] Miller i wsp. 2006, [582] Ternant i wsp. 2012, [583] Zhou i wsp. 2009, [584] Zhou i wsp. 2004, [585] Dostalek i wsp. 2013, [586] Weisman i wsp. 2013

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

---



### **14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz charakterystyki komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [600].



## 14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 96. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[1] Chaudhari i wsp. 2001, [2] Gottlieb i wsp. 2003, [3] Gottlieb i wsp. 2003, [4] Gottlieb i wsp. 2003	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: brak danych. Sponsor: Centocor Inc., Johnson & Johnson Focused Giving Program. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 5 mg/kg N=11. Grupa badana II: infliksymab 10 mg/kg N=11. Grupa kontrolna: placebo N=11. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa badana II: infliksymab 10 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT – wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania.	Faza podwójnie zamaskowana: okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu), okres obserwacji: 10 tygodni. Faza otwarta: okres leczenia/ obserwacji: 10.-26. tydzień.	Grupa badana I: 1/11 (9,1%*). Grupa badana II: 1/11 (9,1%*). Grupa kontrolna: 1/11 (9,1%*). Łącznie: 3/33 (9,1%*) w 10. tygodniu.	Ogólna ocena lekarza w 10. tygodniu (ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ; PGA) odpowiedzi na leczenie [główny punkt końcowy]. Ocena aktywności łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> ; PASI). Odsetek pacjentów z nawrotem choroby. % zmiana względem wartości wstępnych wskaźnika PASI. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Ocena farmakodynamiczna i farmakokinetyczna. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zajmująca $\geq 5\%$ ciała, - dobry ogólny stan zdrowia, - łuszczycza zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej. - nieskuteczne leczenie miejscowe kortykosteroidami, - brak zmian w RTG klatki piersiowej w ciągu 1 miesiąca od otrzymania pierwszej dawki leku, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: środków zmiękczających skórę (emolienty) i szampony zawierające kwas salicylowy i pogazową smołę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie terapii miejscowej w ciągu ostatnich 14 dni lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 28 dni lub stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-TNF- $\alpha$ , ludzkich lub mysich immunoglobulin, białek fuzyjnych wiążących się z receptorem TNF- $\alpha$ lub inne białka fuzyjne, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych, - pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV, antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, wirusa zapalenia wątroby typu C, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu lub leków/narkotyków, - w wywiadzie ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie wątroby, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - w wywiadzie aktywna gruźlica w ciągu ostatnich 3 lat, - w wywiadzie nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat lub limfadenopatia lub

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



						splenomegalia stwierdzone w trakcie badania lekarskiego, - klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.
[5] Gottlieb i wsp. 2004, [6] Feldman i wsp. 2005 [7] NCT00230529	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe (24 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), podtyp IIA, typu superiority (względem placebo). Czas badania: 2001 – 2003. Sponsor: Centocor Inc. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg N=99. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg N=99. Grupa kontrolna: placebo N=51. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg (dożylnie). Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PP - wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.	Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu). Okres obserwacji: 30 tygodni.	Grupa badana I: 30/99 (30,3%*). Grupa badana II: 18/99 (18,2%*). Grupa kontrolna: 37/51 (72,5%*). Łącznie: 174/249 (69,9%*) w 30. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 10. tygodniu odpowiedzi na leczenie. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ). Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów leczonych w 26. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 18$ lat, - łuszczycza plackowata zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem psoralenu-UVA lub inne leczenie systemowe, - wskaźnik PASI: $\geq 12$ , - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: środków zmiękczających skórę (emolienty) i szamponów zawierające kwas salicylowy i pogazową smołę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne postaci łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - w wywiadzie przewlekła choroba zakaźna lub zakażenie oportunistyczne, - ciężkie zakażenie w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - aktywna lub utajona gruźlica, - ciąża lub plany zajścia w ciążę w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna, - aktywny nowotwór złośliwy, - w wywiadzie nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem: raka podstawnomórkowego skóry, wcześniej usuniętego, bez objawów nawrotu choroby).
[8] Reich i wsp. 2005, [9] Reich i wsp. 2006, [10] Reich i wsp. 2007, [11] Rich i wsp. 2008, [12] Reich i wsp. 2010, [13] NCT00106834	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe (32 ośrodki w Europie i Kanadzie), podtyp IIA, typu superiority (względem placebo). Czas badania: 2004 (zakończenie badania). Sponsor: Centocor,	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=301. Grupa kontrolna: placebo N=77. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. W 24. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – populacja pacjentów zrandomizowanych do	Okres leczenia: 46 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu i co 8 tygodni do 46. tygodnia). Okres obserwacji: 50 tygodni.	Grupa badana: 7/77 (9,1%*) w 24. tygodniu. Grupa kontrolna: 18/301 (6,0%*) w 24. tygodniu. Łącznie: 25/378 (6,6%*) w 24. tygodniu, 14/334 (4,2%*) w 50. tygodniu. 39/378 (10,3%*).	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% lub 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI. % poprawa względem wartości	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej, - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego, - wskaźnik PASI: $\geq 12$ , - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: hydrokortyzonu (2,5%) lub jego odpowiednika miejscowo na twarz i/lub pachwiny po 10. tygodniu trwania badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - w wywiadzie przebyte ciężkie zakażenia lub ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica, - wcześniejsze leczenie infliksymabem lub innym

	Schering-Plough. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa - populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.			wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. % poprawa względem wartości wstępnych w 10., 24., 50 tygodniu oceniana za pomocą wskaźnika aktywności łuszczyicy paznokci (ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> ; NAPSI). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 24., 50. tygodniu. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 (ang. <i>Short Form 36-items</i> ). Profil bezpieczeństwa.	antagonistą TNF-α.
[14] Menter i wsp. 2007, [15] Feldman i wsp. 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (63 ośrodki w Europie, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: brak danych. Sponsor: Centocor, Schering-Plough Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg N=313. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg N=314. Grupa kontrolna: placebo N=208. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg (dożylnie). Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 14. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg, a pacjenci z grup badanych zostali zrandomizowani do leczenia ciągłego lub w razie konieczności. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – brak definicji.	Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu; potem co 8 tygodni lub w razie potrzeby). Okres obserwacji: 50 tygodni.	Grupa badana I: 21/313 (6,7%*) w 14. tygodniu. Grupa badana II: 17/314 (5,4%*) w 14. tygodniu. Grupa kontrolna: 24/208 (11,5%*) w 14. tygodniu. Łącznie: 62/835 (7,4%*) w 14. tygodniu, 190/778 (24,4%*) w 50. tygodniu, 252/835 (30,2%*) łącznie.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 1-2 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu i kwestionariusza SF-36. % poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI między 16.-30. i 16.-50. tygodniem. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych w 50. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI w 50. tygodniu. Ogólna ocena lekarza (PGA) i ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 50. tygodniu. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w 30. i 50. tygodniu. Ocena farmakokinetyczna i ocena	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego, - wskaźnik PASI: ≥12, - łuszczyca zajmująca ≥10% ciała, - w wywiadzie brak ciężkich zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej, aktywnej gruźlicy, - łuszczyca zdiagnozowana ≥6 miesięcy wcześniej, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym działaniu miejscowo na twarz i pachwiny po 10. tygodniu trwania badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie infliksymabem, - stosowanie w trakcie badania terapii miejscowej, fototerapii, terapii systemowej, - stosowanie w trakcie badania leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (z wyjątkiem niesteroidowych leków przeciwzapalnych w stałych dawkach).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



					występowania przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi. Profil bezpieczeństwa.	
[16] Torii i wsp. 2010	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (28 ośrodków w Japonii), podtyp IIA, typu superiority (względem placebo). Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i łuszczycowym zapaleniem stawów. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=35. Grupa kontrolna: placebo N=19. W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa - wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.	Okres leczenia: 14 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. tygodnia do 62. tygodnia). Okres obserwacji: 78 tygodni.	Grupa badana: 3/35 (8,6%) w 14. tygodniu. Grupa kontrolna: 4/19 (21,1%) w 14. tygodniu. Łącznie: 7/54 (13,0%*) w 14. tygodniu, 7/47 (14,9%) w 78. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI w 14. tygodniu. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 14. tygodniu. Zmiana wskaźnika NAPSI ) w 14. tygodniu. Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 14. tygodniu. Ocena nasileniu bólu w skali VAS. Ocena wg kryteriów ACR. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli, - łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej, - wskaźnik PASI: $\geq 12$ , - łuszczycy zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego, - dopuszczalne było stosowanie kortykosteroidów o słabym działaniu na skórę głowy, twarzy i pachwin, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - w wywiadzie lub aktualnie ciężkie zakażenie, choroba limfoproliferacyjna, aktywna gruźlica.
[17] Yang i wsp. 2012, [18] NCT01177800	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (8 ośrodków w Chinach), podtyp IIA, typu superiority (względem placebo). Czas badania: luty 2009 – luty 2010. Sponsor: Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd. Badanie	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=84. Grupa kontrolna: placebo N=45. W 10. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). Grupa kontrolna: placebo. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 10. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem. Skuteczność kliniczną i profil	Okres leczenia: 10 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni do 22. tygodnia). Okres obserwacji: 26 tygodni.	Grupa badana: 1/84 (1,2%) w 10. tygodniu. Grupa kontrolna: 1/45 (2,2%) w 10. tygodniu. Łącznie: 2/129 (1,6%*) w 10. tygodniu, 13/127 (10,2%*) w 26. tygodniu, 15/129 (11,6%*) łącznie.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ , $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik $\leq 2$ w ogólnej ocenie lekarza	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-65 lat, - łuszczycy zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej, - nieskuteczne leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną, - wskaźnik PASI: $\geq 12$ , - łuszczycy zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne postaci łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - w wywiadzie przewlekła choroba zakaźna lub ciężkie zakażenie oportunistyczne, - ciężkie zakażenie w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - aktywna lub utajona gruźlica, - ciąża lub plany zajścia w ciążę w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna, - aktywny nowotwór złośliwy lub wywiadzie

	opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup.			(PGA). Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI. Profil bezpieczeństwa.	nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem: raka podstawonokomórkowego skóry, wcześniej usuniętego, bez objawów nawrotu choroby).
[27] Menter i wsp. 2008, [28] Revicki i wsp. 2007, [29] Revicki i wsp. 2008, [30] Mentner i wsp. 2010, [31] Kimball i wsp. 2011, [32] Kimball i wsp. 2012, [33] NCT00237887	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (67 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie), podtyp IIA, typu superiority (względem placebo). Czas badania: 2004 (rozpoczęcie badania). Sponsor: Abbott Laboratories. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: adalimumab N=814. Grupa kontrolna: placebo N=398. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podsłórnice). Grupa kontrolna: placebo. W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania w tygodniu 0. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.	Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 52 tygodnie.	Grupa badana: 31/814 (3,8%*) w 16. tygodniu. Grupa kontrolna: 43/398 (10,8%*) w 16. tygodniu. Łącznie: 74/1212 (6,1%*) w 16. tygodniu, 116/606 (19,1%*) w 52. tygodniu, 190/1212 (15,7%*) łącznie.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, u których skuteczność leczenia uległa redukcji między 33.-52. tygodniem [główne punkty końcowe]. Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 4., 12, 24. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 4., 8., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ i 100% poprawę względem wartości wstępnych w 4., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 w 4., 16. tygodniu. Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (ang. <i>Patients's Global Assessment</i> ) w 4., 16. tygodniu. Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 4., 16. tygodniu. Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 4., 16. tygodniu. Ocena jakości życia w odniesieniu do pracy i aktywności mierzona z zastosowaniem kwestionariusza WPAAI-SHP (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem</i> ) w 16. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 18$ lat, - łuszczycza zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej, - stabilna łuszczycza plackowata w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: $\geq 12$ , - ogólna ocena lekarza (PGA) – łuszczycza o co najmniej umiarkowanym nasileniu, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu miejscowo na dłoń, stopy, twarz i obszary wyprzeniowe, - kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję, - pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wcześniej byli leczeni profilaktycznie lub rozpoczęli leczenie profilaktyczne przed przyjęciem badanego leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - w wywiadzie objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, - w wywiadzie nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna (inny niż skutecznie leczony rak skóry niebędący czerniakiem lub nowotwór in situ macicy).
[39] Saurat i wsp. 2008,	RCT, podwójnie zamaskowane, w	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do	Okres leczenia: 16 tygodni.	Grupa badana: 4/108 (3,7%).	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 18$ lat,



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[40] Revicki i wsp. 2008, [41] Reich i wsp. 2010, [42] Saurat i wsp. 2011, [43] Navarini i wsp. 2011, [44] Navarini i wsp. 2012, [45] Navarini i wsp. 2014</p>	<p>układzie równoległym, wieloośrodkowe (28 ośrodków w Europie i Kanadzie), podtyp IIA, typu superiority względem placebo i non-inferiority względem metotreksatu. Czas badania: brak danych. Sponsor: Abbott Laboratories. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: adalimumab N=108. Grupa kontrolna I: placebo N=53. Grupa kontrolna II: metotreksat N=110. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podsórnio). Grupa kontrolna I: placebo. Grupa kontrolna II: metotreksat 25 mg/tydzień (doustnie). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p>	<p>Okres obserwacji: 26 tygodni.</p>	<p>Grupa kontrolna I: 5/53 (9,4%). Grupa kontrolna II: 6/110 (5,5%). Łącznie: 15/271 (5,5%) w 16. tygodniu.</p>	<p>16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 90</math> lub 100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu. Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D w 16. tygodniu. Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (ang. <i>Patients's Global Assessment</i>) w 16. tygodniu. Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 16. tygodniu. Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 16. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- łuszczycy plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego,</li> <li>- łuszczycy zajmująca <math>\geq 10\%</math> ciała,</li> <li>- wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math>,</li> <li>- łuszczycy zdiagnozowana <math>\geq 12</math> miesięcy wcześniej,</li> <li>- stabilna łuszczycy plackowata w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, pomimo leczenia miejscowego z aktywną łuszczycą,</li> <li>- pacjenci wcześniej nieleczeni z zastosowaniem metotreksatu i antagonisty TNF,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu,</li> <li>- dopuszczalne było stosowanie: szamponów bez kortykosteroidów, bezbarwnych środków zmiękczających skórę (emolienty), kortykosteroidów o słabym działaniu miejscowo na dłoń, stopy, twarz, obszary ze stanem zapalnym i pachwiny, ale nie w ciągu 24 godzin przed wizytą kontrolną,</li> <li>- kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni stosujący antykoncepcję,</li> <li>- zdolność do samodzielnego wykonywania iniekcji lub obecność wykwalifikowanej osoby wykonującej iniekcje,</li> <li>- pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wcześniej byli leczeni profilaktycznie lub rozpoczęli leczenie profilaktyczne przed przyjęciem badanego leku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w wywiadzie klinicznie istotna choroba hematologiczna, nerek lub wątroby lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych,</li> <li>- w wywiadzie choroba demielinizacyjna, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna (inny niż skutecznie leczony nieprzerzutowy rak skóry kłczystokomórkowy lub podstawno komórkowy i/lub nowotwór in situ macicy),</li> <li>- zaburzenia odporności.</li> </ul>
<p>[46] Krueger i wsp. 2007, [47] Reddy i wsp. 2010, [48] NCT00320216</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (46 ośrodków w różnych krajach), podtyp IIA, typu</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg, 1 dawka N=64. Grupa badana II: ustekinumab 90 mg, 1 dawka N=64.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 32 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana I: 8/64 (12,5%*) w 16. tygodniu. Grupa badana II: 4/64 (6,3%*) w 16. tygodniu. Grupa badana III:</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Ocena zajętej przez łuszczycę powierzchni ciała i nasilenia choroby mierzona za</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- łuszczycy plackowata zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej,</li> <li>- kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii,</li> <li>- wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math>,</li> <li>- łuszczycy zajmująca <math>\geq 10\%</math> ciała,</li> </ul>

	<p><i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: czerwiec 2005 – marzec 2005 Sponsor: Centocor, Malvern, PA. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Grupa badana III: ustekinumab 45 mg/tydzień, 4 dawki N=64. Grupa badana IV: ustekinumab 90 mg/tydzień, 4 dawki N=64. Grupa kontrolna: placebo N=64. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg, 1 dawka (podskórnio). Grupa badana II: ustekinumab 90 mg, 1 dawka (podskórnio). Grupa badana III: ustekinumab 45 mg/tydzień, 4 dawki (podskórnio). Grupa badana IV: ustekinumab 90 mg/tydzień, 4 dawki (podskórnio). Grupa kontrolna: placebo. W 20. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali określone leczenie.</p>		<p>3/64 (4,7%*) w 16. tygodniu. Grupa badana IV: 4/64 (6,3%*) w 16. tygodniu. Grupa kontrolna: 13/64 (20,3%*) w 16. tygodniu Łącznie: 32/320 (10,0%*) w 16. tygodniu, 54/320 (16,9%*) w 32. tygodniu.</p>	<p>pomocą PASI. Ogólna ocena lekarza (PGA). Ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI. Ocena zmian łuszczykowych i odporności. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>- pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczyca w innej postaci niż łuszczyca plackowata, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - aktywna lub utajona gruźlica, astma lub w wywiadzie nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka podstawnkomórkowego skóry), - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na interleukinę 12 lub interleukinę 23, - konwencjonalna terapia systemowa stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni.</p>
<p>[49] Leonardi i wsp. 2008, [50] Lebowohl i wsp. 2010, [51] Rich i wsp. 2014, [52] NCT00267969</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (48 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Belgii), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: grudzień 2005 – wrzesień 2007. Sponsor: Centocor Inc. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg N=255. Grupa badana II: ustekinumab 90 mg N=256. Grupa kontrolna: placebo N=255. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg (podskórnio). Grupa badana II: ustekinumab 90 mg (podskórnio). Grupa kontrolna: placebo. Ustekinumab podawany w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni). Okres obserwacji: 76 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 1/255 (0,4%*) w 12. tygodniu. Grupa badana II: 11/255 (4,3%*) w 12. tygodniu. Grupa kontrolna: 12/255 (4,7%*) w 12. tygodniu. Łącznie: 24/766 (3,1%*) w 12. tygodniu, 299/482 (39,0%*) w 76. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ocena łuszczycy paznokci mierzona za pomocą wskaźnika NAPSI i ogólnej oceny paznokci przez lekarza (ang. <i>Nail PGA</i>) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek <math>\geq 18</math> lat, - łuszczyca plackowata zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math>, - łuszczyca zajmująca <math>\geq 10\%</math> ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - w wywiadzie brak objawów aktywnej gruźlicy, pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli rozpoczęli leczenie przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczyca w innej postaci niż łuszczyca plackowata, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - w wywiadzie nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego raka podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry zdiagnozowanego w ciągu ostatnich 5 lat),</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	Grade: wysoka.	poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę określonego leczenia.				<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na interleukinę 12 lub interleukinę 23,</li> <li>- stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>- konwencjonalna terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni,</li> <li>- leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni.</li> </ul>
[53] Papp i wsp. 2008, [54] Langley i wsp. 2010, [55] Reich i wsp. 2011, [56] NCT00307437	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (70 ośrodków w Europie, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: marzec 2006 – wrzesień 2007. Sponsor: Centror Inc. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg N=409. Grupa badana II: ustekinumab 90 mg N=411. Grupa kontrolna: placebo N=410. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg (podskórnie). Grupa badana II: ustekinumab 90 mg (podskórnie). Grupa kontrolna: placebo. Ustekinumab podawany w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę określonego leczenia.	Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni). Okres obserwacji: 52 tygodnie.	Grupa badana I: 6/409 (1,5%*) w 12. tygodniu. Grupa badana II: 9/411 (2,2%*) w 12. tygodniu. Grupa kontrolna: 18/410 (4,4%*) w 12. tygodniu. Łącznie: 33/1230 (2,7%*) w 12. tygodniu, 108/963 (11,2%*) w 28. tygodniu, 8/234 (3,4%*) w 52. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza WLOQ (ang. <i>Work Limitations Questionnaire</i> ) i skali VAS względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Ocena nasilenia leku i depresji mierzona za pomocą skali HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scales</i> ) względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 18$ lat, - łuszczycą plackowatą zdiagnozowaną $\geq 6$ miesięcy wcześniej, - wskaźnik PASI: $\geq 12$ , - łuszczycą zajmującą $\geq 10\%$ ciała, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - w wywiadzie brak objawów aktywnej gruźlicy, pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli rozpoczęli leczenie przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczycą w innej postaci niż łuszczycą plackowatą, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - w wywiadzie nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego raka podstawnomórkowego lub kolczystokórkowego skóry zdiagnozowanego w ciągu ostatnich co najmniej 5 lat), - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na interleukinę 12 lub interleukinę 23, - stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku, - konwencjonalna terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni.
[57] Tsai i wsp. 2011, [58] Tsai i wsp. 2012	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ustekinumab 45 mg	Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4., 16. tygodniu).	Grupa badana: 4/61 (6,6%*) w 12. tygodniu. Grupa kontrolna:	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 20$ lat, - pochodzenie koreańskie lub tajwańskie, - zdiagnozowana łuszczycą plackowatą, - wskaźnik PASI: $\geq 12$ ,

	<p>(13 ośrodków w Korei i na Tajwanie), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: grudzień 2008 – marzec 2010. Sponsor: Centocor Inc. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>N=61. Grupa kontrolna: placebo N=60. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: ustekinumab 45 mg (podskórnio). Grupa kontrolna: placebo. Ustekinumab podawany w 0., 4. 16. tygodniu. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku.</p>	<p>Okres obserwacji: 36 tygodni.</p>	<p>5/60 (8,3%*) w 12. tygodniu. Łącznie: 9/121 (7,4%*) w 12. tygodniu, 22/121 (18,2%*) w 36. tygodniu.</p>	<p>[główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- łuszczyca zajmująca <math>\geq 10\%</math> ciała,</li> <li>- kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu,</li> <li>- pacjenci z nowo zdiagnozowaną utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wykluczono aktywną postać gruźlicy i zastosowano odpowiednie leczenie postaci utajonej (np. izoniazyd) przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie terapii biologicznej w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją,</li> <li>- terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- leczenie miejscowe łuszczyca w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- w wywiadzie przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub nowotwór.</li> </ul>
<p>[61] Zhu i wsp. 2013</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (14 ośrodków w Chinach), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: październik 2003 – lipiec 2011. Sponsor: Janssen Research &amp; Development. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ustekinumab N=160. Grupa kontrolna: placebo N=162. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: ustekinumab 45 mg (podskórnio). Grupa kontrolna: placebo. Ustekinumab podawany w 0., 4. tygodniu. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu). Okres obserwacji: 36 tygodni.</p>	<p>Grupa badana: 3/160 (1,9%*) w 12. tygodniu. Grupa kontrolna: 3/162 (1,9%*) w 12. tygodniu. Łącznie: 6/322 (1,9%*) w 12. tygodniu, 10/322 (3,1%*) w 36. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- pochodzenie chińskie,</li> <li>- łuszczyca plackowata zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej,</li> <li>- łuszczyca zajmująca <math>\geq 10\%</math> ciała,</li> <li>- wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math>,</li> <li>- w wywiadzie brak aktywnej lub utajonej gruźlicy przed rejestracją do badania,</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu,</li> <li>- pacjenci z nowo zdiagnozowaną utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wykluczono aktywną postać gruźlicy i zastosowano odpowiednie leczenie postaci utajonej przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- łuszczyca w innej postaci niż łuszczyca plackowata,</li> <li>- w wywiadzie utajona lub aktywna gruźlica,</li> <li>- objawy ciężkie, postępującej lub niekontrolowanej choroby.</li> </ul>
<p>[62] De Vries i wsp. 2013 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p>RCT, brak danych dotyczących zamaskowania, w układzie równoległym,</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=25. Grupa kontrolna: etanercept N=23.</p>	<p>Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 1 rok.</p>	<p>Łącznie: 26*/48 (54,2%*) w 48. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. i 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy].</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdiagnozowana łuszczyca plackowata.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych.</li> </ul> <p>Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	<p>jednoośrodkowe (1 ośrodek w Holandii), podtyp IIA, brak danych jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>). Czas badania: brak danych. Sponsor: Schering-Plough. Badanie opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) w 0., 2., 6., 14., 22. tygodniu. Grupa kontrolna: etanercept 50 mg (podskórnie) 2xtydzień.</p>			<p>Ocena jakości życia. Ogólna ocena stanu zdrowia. Zadowolenie z leczenia. Czas trwania remisji. Profil bezpieczeństwa.</p>	
<p>[63] Leonardi i wsp. 2003, [64] Feldman i wsp. 2005, [65] Gordon i wsp. 2006, [66] Strober i wsp. 2008</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (47 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: grudzień 2001 – październik 2002. Sponsor: Immunex, Seattle. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: etanercept 25 mg/tydzień N=160. Grupa badana II: etanercept 25 mg 2xtydzień N=162. Grupa badana III: etanercept 50 mg 2x tydzień N=164. Grupa kontrolna: placebo N=166. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: etanercept 25 mg/tydzień (podskórnie). Grupa badana II: etanercept 25 mg 2xtydzień (podskórnie). Grupa badana III: etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnie). Grupa kontrolna: placebo. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	<p>Łącznie: 39*/652 (6%) w 12. tygodniu, 78*/652 (12%) w 24. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Wpływ leczenia na poziom białka C-reaktywnego względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek <math>\geq 18</math> lat, - aktywna, klinicznie stabilna łuszczycza plackowata, - łuszczycza zajmująca <math>\geq 10\%</math> ciała, - wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math>, - pacjenci wcześniej leczeni z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej <math>\geq 1</math> raz lub byli kandydatami do leczenia, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu w stałej dawce miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne aktywne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - wcześniejsze leczenie etanerceptem lub przeciwciałem TNF, - identyfikacja przeciwciała anty-CD4 lub białek fuzyjnych interleukina2-toksyna błonicy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych, eksperymentalnych, fototerapii psoralen-UVA, kortykosteroidów systemowych lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 4 tygodni, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem fototerapii UVB, kortykosteroidów miejscowych, analogów witaminy A lub D, antralin w ciągu</p>

						ostatnich 2 tygodni, - stosowanie antybiotyków w ciągu ostatniego tygodnia.
[67] Papp i wsp. 2005, [68] Krueger i wsp. 2005	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe (50 ośrodków w Europie, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: maj 2002 – lipiec 2003. Sponsor: Immunex Corporation. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: etanercept 25 mg 2xtydzień N=196. Grupa badana II: etanercept 50 mg 2x tydzień N=194. Grupa kontrolna: placebo N=193. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana I: etanercept 25 mg 2tydzień (podskórnie). Grupa badana II: etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnie). Grupa kontrolna: placebo. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa - wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania do poszczególnych grup.	Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.	Grupa badana I: 5/196 (2,6%*) w 12. tygodniu. Grupa badana II: 4/194 (2,1%*) w 12. tygodniu. Grupa kontrolna: 15/193 (7,8%*) w 12. tygodniu. Łącznie: 24/583 (4,1%*) w 12. tygodniu, 45/583 (7,7%*) w 24. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i> ) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Ocena nasilenia świądu dokonana przez pacjenta. Profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 18$ lat, - aktywna, klinicznie stabilna łuszczycza plackowata, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: $\geq 10$ , - pacjenci wcześniej leczeni z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej $\geq 1$ raz (lub byli kandydatami do leczenia), - prawidłowa czynność nerek, wątroby, hematologiczna, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o umiarkowanym działaniu miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin lub pogazową smołę lub miejscowe środki zmiękczające skórę (emolienty) nie zawierające steroidów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie antybiotyków w ciągu ostatniego tygodnia lub ciężkie aktywne zakażenie w ciągu ostatnich 4 tygodni przed fazą przesiewową, - inne aktywne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - wcześniejsze leczenie systemowe lub z zastosowaniem fototerapii psoralen-UVA w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów miejscowych, preparatów analogów witaminy A lub D, ditranolu, fototerapii UVB w ciągu ostatnich 2 tygodni przed włączeniem do badania, - wcześniejsze stosowanie etanerceptu lub przeciwciał anty-TNF.
[69] Gottlieb i wsp. 2003	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe (brak danych w ilu ośrodkach), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania:	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: etanercept N=57. Grupa kontrolna: placebo N=55. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: etanercept 25 mg 2tydzień (podskórnie). Grupa kontrolna: placebo. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w	Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.	Grupa badana: 4/57 (7,0%*) w 12. tygodniu. Grupa kontrolna: 15/55 (27,3%*) w 12. tygodniu. Łącznie: 19/112 (17,0%*) w 12. tygodniu, 33/112 (29,5%*) w	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 18$ lat, - aktywna, klinicznie stabilna łuszczycza plackowata, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pacjenci wcześniej leczeni $\geq 1$ raz z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej (metoksalen-UVA, UVB, doustne retinoidy, cyklosporyna, metotreksat), - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym działaniu w stałych dawkach lub

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	<p>sierpień 2000 – styczeń 2001. Sponsor: Immunex Corp. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku.</p>		<p>24. tygodniu.</p>	<p>wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>) w 4., 8., 12., 24. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>szamponów zawierających smołę pogazową miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin lub pogazową smołę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie psoralenu-UVA lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 4 tygodni, - stosowanie terapii UVB, miejscowych kortykosteroidów, analogów witaminy A lub witaminy D, antralin w ciągu ostatnich 2 tygodni, - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne choroby skóry, - inne schorzenie, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia.</p>
<p>[70] van de Kerkof i wsp. 2008, [71] Reich i wsp. 2009</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (9 ośrodków w Europie), podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas badania: czerwiec 2006 – maj 2007. Sponsor: Wyeth Pharmaceuticals. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: etanercept N=96. Grupa kontrolna: placebo N=46. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: etanercept 50 mg/tydzień (podskórnym). Grupa kontrolna: placebo. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w zmodyfikowanej populacji ITT – wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: 6/96 (6,3%*) w 12. tygodniu. Grupa kontrolna: 10/46 (21,7%*) w 12. tygodniu. Łącznie: 16/143 (11,2%*) w 12. tygodniu, 4/126 (3,2%*) w 24. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 100% poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. % poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI. Ogólna ocena lekarza (PGA). Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>). Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Funkcjonalna ocena zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby mierzonej w skali FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale</i>) w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli chorzy z klinicznie stabilną łuszczycą plackowatą, - łuszczyca zajmująca <math>\geq 10\%</math> ciała, - wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math> (łuszczyca umiarkowana do ciężkiej), - wcześniejsze nieskuteczne leczenie lub nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej w odpowiednio dobranej dawce i przez odpowiednio długi czas, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin, w stałych dawkach stosowanych od <math>\geq 2</math> tygodni przed wstępną wizytą kontrolną i przez cały okres fazy podwójnie zamaskowanej badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - ciężkie zakażenie w ciągu 1 miesiąca przed fazą przesiewową lub wstępną wizytą kontrolną, - wskaźnik masy ciała (BMI) <math>&gt; 38 \text{ kg/m}^2</math>, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem etanerceptu, przeciwciał lub inhibitorów TNF, - stosowanie alefaceptu, efalizumabu, leków anty-CD4 lub białka fuzyjnego interleukina 2 – błonica w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie fototerapii UVA lub UVB, psoralenu i UVA fototerapii, terapii systemowej (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, fumarany) lub kortykosteroidów pozajelitowo w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie kortykosteroidów o silnym działaniu,</p>



14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



						preparatów analogów witaminy A lub witaminy D, diltanolu lub inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus lub takrolimus) miejscowo w ciągu ostatnich 2 tygodni.
--	--	--	--	--	--	--

^ **podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. \* Wartości obliczone przez autorów analizy.**

Tabela 97. Charakterystyka populacji włączonych do randomizowanych badań klinicznych.

Cecha		Badanie [1]-[4]		
		Grupa badana I – infliksymab 5 mg/kg N=11	Grupa badana II – infliksymab 10 mg/kg N=11	Grupa kontrolna - placebo N=11
Wiek (lata) – średnia (SD) [zakres]		51 (14) [27-69]	35 (11) [21-50]	45 (12) [29-68]
Płeć, n (%*)	Mężczyźni	7 (63,6)	8 (72,7)	8 (72,7)
	Kobiety	4 (36,4)	3 (27,3)	3 (27,3)
Masa ciała (kg) – średnia (SD) [zakres]		87 (20) [62-118]	96 (27) [61-165]	85 (19) [62-100]
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD) [zakres]		22,1 (11,5) [10,0-42,6]	26,6 (10,3) [14,8-42,0]	20,3 (5,5) [13,8-31,9]
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha		Badanie [5]-[7]		
		Grupa badana I – infliksymab 3 mg/kg N=99	Grupa badana II – infliksymab 5 mg/kg N=99	Grupa kontrolna - placebo N=51
Wiek (lata) – mediana [zakres międzykwartyłowy]		45 [37-55]	44 [34-53]	45 [30-52]
Płeć – kobiety, n (%)		29 (29,3)	26 (26,3)	20 (39,2)
Czas trwania łuszczycy (lata) – mediana [zakres międzykwartyłowy]		18 [12-24]	16 [10-25]	16 [6-22]
Zajęta przez łuszczycę powierzchnia ciała – mediana [zakres międzykwartyłowy]		29 [18-45]	25 [20-40]	26 [19-51]
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)		32 (32,3)	29 (29,3)	17 (33,3)
Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)	Leczenie miejscowe	85 (85,9)	91 (91,9)	50 (98,0)
	Leczenie systemowe	86 (86,9)	88 (88,9)	42 (82,4)
	Fototerapia	69 (69,7)	68 (68,7)	34 (66,7)
	Leki biologiczne	32 (32,3)	33 (33,3)	16 (31,4)
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) –		20 [15-26]	20 [14-28]	18 [15-27]

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



mediana [zakres międzykwartyłowy]				
Ocena jakości życia – wskaźnik DLQI (punkty) – mediana [zakres międzykwartyłowy]		11 [6-17]	12 [8-17]	14 [9-18]
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha		Badanie [8]-[13]		
		Grupa badana – infliksymab N=301	Grupa kontrolna - placebo N=77	
Wiek (lata) – średnia (SD)		42,6 (11,7)	43,8 (12,6)	
Płeć – kobiety, n (%)		94 (31)	16 (21)	
Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)		19,1 (11,0)	17,3 (11,1)	
Zajęta przez łuszczycę powierzchnia ciała – średnia (SD)		34,1 (19)	33,5 (18)	
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)		92 (31)	22 (29)	
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)		22,9 (9,3)	22,8 (8,7)	
Pacjenci z paznokciami zajętej łuszczycą, n (%)		240 (81)	65 (86)	
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik NAPSII (punkty) – średnia (SD)		4,6 (2,0)	4,3 (1,9)	
Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)	UVB	196 (65)	55 (71)	
	UVA	128 (43)	35 (46)	
	Metotreksat	126 (42)	35 (46)	
	Acytretyna	80 (27)	30 (39)	
	Cyklosporyna	99 (33)	16 (21)	
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha		Badanie [14]-[15]		
		Grupa badana I – infliksymab 3 mg/kg N=313	Grupa badana II – infliksymab 5 mg/kg N=314	Grupa kontrolna - placebo N=208
Wiek (lata) – średnia (SD) [mediana]		43,4 (12,6) [43,0]	44,5 (13,0) [44,0]	44,4 (12,5) [44,5]
Płeć – mężczyźni, n* (%)		206 (65,8)	204 (65,0)	144 (69,2)
Masa ciała (kg) – średnia (SD) [mediana]		92,0 (22,5) [88,9]	92,2 (23,2) [88,8]	91,1 (22,6) [88,9]
Rasa biała, n* (%)		291 (93,0)	293 (93,3)	189 (90,9)
Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD) [mediana]		18,1 (11,8) [15,1]	19,1 (11,7) [17,9]	17,8 (10,8) [16,1]
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n* (%)		87 (27,8)	89 (28,3)	54 (26,0)



14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD) [mediana]</b>		28,0 (16,3) [24,0]	28,7 (16,4) [24,0]	28,4 (17,6) [22,0]
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD) [mediana]</b>		20,1 (7,9) [17,6]	20,4 (7,5) [18,6]	19,8 (7,7) [17,4]
<b>Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SD) [mediana]</b>		12,8 (6,9) [12,0]	13,1 (7,0) [12,5]	13,4 (7,3) [13,0]
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n* (%)</b>	Leki biologiczne	49 (15,7)	45 (14,3)	27 (13,0)
	Terapia miejscowa	297 (94,9)	285 (90,8)	193 (92,8)
	UVB	170 (54,3)	173 (55,1)	103 (49,5)
	PUVA	89 (28,4)	86 (27,4)	62 (29,8)
	Metotreksat	102 (32,6)	109 (34,7)	70 (33,7)
	Acytretyna	47 (15,0)	49 (15,6)	30 (14,4)
	Cyklosporyna	42 (13,4)	35 (11,1)	28 (13,5)
<b>KOMENTARZ</b>		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
<b>Cecha</b>		<b>Badanie [16]</b>		
		<b>Grupa badana – infliksymab N=35</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=19</b>	
<b>Wiek (lata) – średnia (SD) [mediana]</b>		46,9 (13,0) [46,0]	43,3 (12,3) [42,0]	
<b>Płeć – mężczyźni, n* (%)</b>		22 (62,9)	14 (73,7)	
<b>Wzrost (cm) – średnia (SD) [mediana]</b>		164,7 (8,5) [164,3]	167,5 (10,3) [172,0]	
<b>Masa ciała (KG) – średnia (SD) [mediana]</b>		68,5 (13,4) [68,0]	69,7 (8,9) [71,0]	
<b>Wskaźnik BMI (kg/m<sup>2</sup>) – średnia (SD) [mediana]</b>		25,2 (4,6) [24,3]	24,9 (2,4) [24,5]	
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD) [mediana]</b>		14,2 (8,9) [11,4]	11,1 (6,5) [9,3]	
<b>Powikłania, n* (%)</b>		27 (77,1)	14 (73,7)	
<b>W wywiadzie alergia, n* (%)</b>		14 (40,0)	10 (52,6)	
<b>Łuszczycowe zapalenie stawów, n* (%)</b>		10 (28,6)	7 (36,8)	
<b>Łuszczycowe zapalenie stawów zdiagnozowane według kryteriów ACR, n* (%)</b>		3 (8,6)	3 (15,8)	
<b>Wcześniejsze leczenie, n* (%)</b>	Terapia systemowa	33 (94,3)	18 (94,7)	
	Cyklosporyna	20 (57,1)	13 (68,4)	
	Etretinat	14 (40,0)	7 (36,8)	
	Cyklosporyna i etretinat	9 (25,7)	5 (26,3)	
	Fototerapia	22 (62,9)	14 (73,7)	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	UVB	14 (40,0)	8 (42,1)
	PUVA	12 (34,3)	7 (36,8)
	Terapia miejscowa	35 (100,0)	19 (100,0)
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD) [mediana]</b>		45,6 (21,4) [42,0]	50,2 (27,3) [51,0]
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD) [mediana]</b>		31,9 (12,8) [28,8]	33,1 (15,6) [33,6]
<b>Nasilenie łuszczycy – ogólna ocena lekarza (PGA) – średnia (SD) [mediana]</b>	Brak – minimalne	0 (0,0)	0 (0,0)
	Łagodne	2 (5,7)	1 (5,3)
	Umiarkowane	14 (40,0)	10 (52,6)
	Umiarkowanie-ciężkie	16 (45,7)	7 (36,8)
	Ciężkie	3 (8,6)	1 (5,3)
<b>Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SD) [mediana]</b>		12,7 (6,8) [13,0]	10,5 (6,8) [8,0]
<b>Łuszczycyca paznokci obu dłoni, n (%)</b>		29 (82,9)	14 (73,7)
<b>Liczba paznokci zajętych łuszczycą na obu dłoniach – średnia (SD) [mediana]</b>		7,3 (2,7) [8,0]	6,9 (3,5) [7,5]
<b>Nasilenie łuszczycy paznokci – wskaźnik NAPS (punkty) – średnia (SD) [mediana]</b>		3,7 (2,0) [3,0]	3,5 (1,7) [3,5]
<b>KOMENTARZ</b> Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Badanie [17]-[18]</b>			
<b>Cecha</b>	<b>Grupa badana – infliksymab N=84</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=45</b>	
<b>Wiek (lata) – średnia (SD) [mediana]</b>	39,4 (12,3)	40,1 (11,1)	
<b>Płeć – mężczyźni, n* (%)</b>	60 (71,4)	35 (77,8)	
<b>Wzrost (cm) – średnia (SD) [mediana]</b>	169,2 (6,6)	168,5 (5,3)	
<b>Masa ciała (kg) – średnia (SD) [mediana]</b>	68,2 (9,2)	67,4 (9,9)	
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD) [mediana]</b>	16,0 (10,8)	16,0 (8,9)	
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)</b>	34 (40,5)	14 (31,1)	
<b>KOMENTARZ</b> Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Badanie [26]-[33]</b>			
<b>Cecha</b>	<b>Grupa badana – adalimumab N=814</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=398</b>	
<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>	44,1 (13,2)	45,4 (13,4)	
<b>Płeć – mężczyźni, n (%)</b>	546 (67,1)	257 (64,6)	

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



<b>Rasa – biała, n (%)</b>		742 (91,2)		359 (90,2)
<b>Masa ciała (kg) – średnia (SD)</b>		92,3 (23,0)		94,1 (23,0)
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)</b>		18,1 (11,91)		18,4 (11,94)
<b>Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)</b>		224 (27,5)		113 (28,4)
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)</b>		25,8 (15,51)		25,6 (14,76)
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)</b>		19,0 (7,08)		18,8 (7,09)
<b>Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy, n (%)</b>	<b>Umiarkowana</b>	417 (51,2)		220 (55,3)
	<b>Ciężka</b>	346 (42,5)		155 (38,9)
	<b>Bardzo ciężka</b>	51 (6,3)		23 (5,8)
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)</b>	<b>Terapia miejscowa</b>	618 (75,9)		290 (72,9)
	<b>Fototerapia</b>	138 (17,0)		59 (14,8)
	<b>Terapia systemowa niebiologiczna</b>	188 (23,1)		88 (22,1)
	<b>Terapia systemowa biologiczna</b>	97 (11,9)		53 (13,3)
	<b>Laser</b>	1 (0,1)		0 (0)
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Cecha</b>	<b>Badanie [39]-[45]</b>			
	<b>Grupa badana – adalimumab N=108</b>	<b>Grupa kontrolna I - placebo N=53</b>	<b>Grupa kontrolna II - metotreksat N=110</b>	
<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>	42,9 (12,6)	41,6 (12,0)	40,7 (11,4)	
<b>Wiek - ≥65 lat, n* (%)</b>	6 (5,6)	2 (4,5)	2 (1,9)	
<b>Płeć – mężczyźni, n* (%)</b>	70 (64,8)	35 (66,4)	73 (66,0)	
<b>Rasa – biała, n* (%)</b>	103 (95,4)	51 (95,5)	102 (92,5)	
<b>Masa ciała (kg) – średnia (SD)</b>	81,7 (20,0)	83,1 (17,5)	82,6 (19,9)	
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)</b>	17,9 (10,1)	18,9 (10,2)	18,8 (8,7)	
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)</b>	33,6 (19,9)	32,4 (20,6)	28,4 (16,1)	
<b>Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n* (%)</b>	23 (21,3)	9 (17,3)	23 (20,8)	
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy – leczenie systemowe i/lub fototerapia, n* (%)</b>	89 (82,2)	46 (87,2)	99 (90,4)	
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD) [zakres]</b>	20,2 (7,5) [10,4-52,9]	19,4 (7,4) [9,3-46,6]	19,2 (6,9) [6,5-38,1]	

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy, n* (%)	Bardzo ciężka	9 (8,4)	3 (5,5)	4 (3,8)		
	Umiarkowano-ciężka	46 (43,0)	22 (41,8)	64 (58,5)		
	Umiarkowana	52 (47,7)	28 (52,7)	41 (37,7)		
<b>KOMENTARZ</b>		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
		<b>Badanie [46]-[48]</b>				
<b>Cecha</b>		<b>Grupa badana I – ustekinumab 45 mg 1 dawka N=64</b>	<b>Grupa badana I – ustekinumab 90 mg 1 dawka N=64</b>	<b>Grupa badana I – ustekinumab 45 mg 4 dawki N=64</b>	<b>Grupa badana I – ustekinumab 90 mg 4 dawki N=64</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=64</b>
Wiek (lata) – średnia (SD)		46 (14)	46 (13)	45 (12)	44 (13)	44 (14)
Płeć – mężczyźni, n (%)		38 (59)	47 (73)	39 (61)	52 (81)	46 (72)
Masa ciała (kg) – średnia (SD)		94,3 (25,5)	92,9 (19,1)	92,8 (22,6)	91,9 (25,7)	92,8 (20,8)
Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)		19,1 (12,3)	17,9 (11,6)	19,8 (11,9)	17,3 (13,5)	16,9 (11,0)
% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)		28,5 (16,6)	26,3 (17,6)	27,4 (16,9)	27,4 (18,1)	26,6 (18,4)
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)		13 (20)	12 (19)	12 (19)	13 (20)	12 (19)
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)		19,0 (7,4)	18,8 (7,3)	18,9 (7,0)	19,0 (7,9)	19,9 (8,3)
Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SD)		11,9 (7,0)	13,4 (7,3)	12,6 (6,6)	10,5 (6,7)	12,0 (7,2)
Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)	Terapia miejscowa	63 (98)	63 (98)	60 (94)	60 (94)	61 (95)
	Terapia systemowa	39 (61)	37 (58)	46 (72)	46 (72)	39 (61)
<b>KOMENTARZ</b>		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
		<b>Badanie [49]-[52]</b>				
<b>Cecha</b>		<b>Grupa badana I – ustekinumab 45 mg N=255</b>	<b>Grupa badana II – ustekinumab 90 mg N=256</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=255</b>		
Wiek (lata) – średnia (SD)		44,8 (12,5)	46,2 (11,3)	44,8 (11,3)		
Płeć – mężczyźni, n (%)		175 (68,6)	173 (67,6)	183 (71,8)		
Masa ciała (kg) – średnia (SD)		93,7 (23,8)	93,8 (23,9)	94,2 (23,5)		
Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)		19,7 (11,7)	19,6 (11,1)	20,4 (11,7)		
% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)		27,2 (17,5)	25,2 (15,0)	27,7 (17,4)		
Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy – umiarkowanie ciężka lub ciężka, n (%)		114 (44,7)	109 (42,6)	112 (43,9)		
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)		20,5 (8,6)	19,7 (7,6)	20,4 (8,6)		

<b>Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SD)</b>	11,1 (7,1)	11,6 (6,9)	11,8 (7,4)	
<b>Pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, n (%)</b>	74 (29,0)	94 (36,7)	90 (35,3)	
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)</b>	Terapia miejscowa	245 (96,1)	239 (93,4)	242 (94,9)
	Fototerapia	173 (67,8)	169 (66,0)	150 (58,8)
	Terapia systemowa	141 (55,3)	141 (55,1)	142 (55,7)
	Leki biologiczne	134 (52,5)	130 (50,8)	128 (50,2)
<b>Pacjenci z utajoną gruźlicą, n (%)</b>	134 (52,5)	7 (2,7)	10 (3,9)	
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Cecha</b>	<b>Badanie [53]-[56]</b>			
	<b>Grupa badana I – ustekinumab 45 mg N=409</b>	<b>Grupa badana II – ustekinumab 45 mg N=411</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=410</b>	
<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>	45,1 (12,1)	46,6 (12,1)	47,0 (12,5)	
<b>Płeć – mężczyźni, n (%)</b>	283 (69,2)	274 (66,7)	283 (69,0)	
<b>Masa ciała (kg) – średnia (SD)</b>	90,3 (21,0)	91,5 (21,3)	91,1 (21,6)	
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)</b>	19,3 (11,7)	20,3 (12,3)	20,8 (12,2)	
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)</b>	25,9 (15,5)	27,1 (17,4)	26,1 (17,4)	
<b>Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy – umiarkowanie ciężka lub ciężka, n (%)</b>	169 (41,3)	159 (38,7)	160 (39,0)	
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)</b>	19,4 (6,8)	20,1 (7,5)	19,4 (7,5)	
<b>Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SD)</b>	12,2 (7,1)	12,6 (7,3)	12,3 (6,9)	
<b>Pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów, n (%)</b>	107 (26,2)	94 (22,9)	105 (25,6)	
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)</b>	Terapia miejscowa	393 (96,1)	384 (93,4)	396 (96,6)
	Fototerapia	286 (69,9)	267 (65,0)	276 (67,3)
	Terapia systemowa	223 (54,5)	224 (54,5)	241 (58,8)
	Leki biologiczne	157 (38,4)	150 (36,5)	159 (38,8)
<b>Pacjenci z utajoną gruźlicą, n (%)</b>	16 (3,9)	16 (3,9)	11 (2,7)	
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Cecha</b>	<b>Badanie [57]-[58]</b>			
	<b>Grupa badana - ustekinumab N=61</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=60</b>		

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>		40,9 (12,7)	40,4 (10,1)
<b>Płeć – mężczyźni, n (%)</b>		50 (82,0)	53 (88,3)
<b>Pochodzenie, n (%)</b>	Tajwan/ Chiny	30 (49,2)	30 (50)
	Korea	31 (50,8)	30 (50)
<b>Masa ciała (kg) – średnia (SD)</b>		73,1 (12,7)	74,6 (13,0)
<b>Masa ciała (kg), n (%)</b>	≤100	58 (95,1)	57 (95,0)
	>100	3 (4,9)	3 (5,0)
	≤70	26 (42,6)	26 (43,3)
	>70	35 (57,4)	34 (56,7)
<b>Wskaźnik masy ciała (BMI, kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>	Norma (<25)	29 (47,5)	33 (55,0)
	Nadwaga (25-30)	27 (44,3)	21 (35,0)
	Otyłość (≥30)	5 (8,2)	6 (10,0)
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)</b>		11,9 (7,5)	13,9 (7,3)
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)</b>		41,8 (24,4)	35,8 (21,4)
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)</b>		25,2 (11,9)	22,9 (8,6)
<b>Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy ≥4 – umiarkowanie ciężka lub ciężka, n (%)</b>		16 (26,2)	20 (33,3)
<b>Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SD)</b>		16,1 (6,1)	15,2 (7,0)
<b>Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)</b>		10 (16,4)	7 (11,7)
<b>Pacjenci z utajoną gruźlicą, n (%)</b>		18 (29,5)	27 (45,0)
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)</b>	Terapia miejscowa	59 (96,7)	59 (98,3)
	Fototerapia	49 (80,3)	52 (86,7)
	Terapia systemowa	43 (70,5)	43 (71,7)
	Leki biologiczne	13 (21,3)	9 (15,0)
<b>KOMENTARZ</b>		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
		<b>Badanie [61]</b>	
<b>Cecha</b>		<b>Grupa badana - ustekinumab N=160</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=162</b>
<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>		40,1 (12,4)	39,2 (12,2)
<b>Płeć – mężczyźni, n (%)</b>		125 (78,1)	123 (75,9)
<b>Masa ciała (kg) – średnia (SD)</b>		69,9 (11,9) [N=160]	70,0 (12,6) [N=161]

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Masa ciała (kg), n (%)	>100	103,2 (0,0) [N=1]	102,5 (2,1) [N=2]		
	≤100	69,6 (11,6) [N=159]	69,6 (12,1) [N=159]		
Wzrost (cm) – średnia (SD)		169,7 (7,7) [N=160]	168,7 (7,6) [N=161]		
Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)		14,6 (8,9)	14,2 (8,6)		
% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)		35,1 (18,5)	35,1 (19,6)		
% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę, n (%)	≥20	124 (77,5)	122 (75,3)		
	<20	36 (22,5)	40 (24,7)		
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)		23,2 (9,5)	22,7 (9,5)		
Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI, n (%)	≥20	84 (52,5)	80 (49,4)		
	<20	76 (47,5)	82 (50,6)		
Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy – umiarkowanie ciężka lub ciężka (≥4), n (%)		37 (23,1) [N=160]	43 (26,7) [N=161]		
Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SD)		13,7 (7,6) [N=160]	13,1 (7,5) [N=161]		
Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)		14 (8,8)	14 (8,6)		
Pacjenci z nowo zdiagnozowaną utajoną gruźlicą, n (%)		19 (11,9)	22 (13,6)		
Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)	Terapia miejscowa	152 (95,0)	157 (96,9)		
	Terapia systemowa	63 (39,4)	69 (42,6)		
	Fototerapia	60 (37,5)	60 (37,0)		
	Leki biologiczne	19 (11,9)	11 (6,8)		
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
		Badanie [63]-[66]			
Cecha	Grupa badana I – etanercept 25 mg N=160	Grupa badana II – etanercept 50 mg N=162	Grupa badana III – etanercept 100 mg N=164	Grupa kontrolna - placebo N=166	
Wiek (lata) – średnia (SE)	44,4 (0,9)	45,4 (1,0)	44,8 (0,8)	45,6 (1,0)	
Wiek ≥65 lat, n* (%)	8 (5)	15 (9)	7 (4)	12 (7)	
Płeć – mężczyźni, n* (%)	118 (74)	109 (67)	107 (65)	105 (63)	
Rasa - biała, n* (%)	136 (85)	138 (85)	143 (87)	149 (90)	
Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SE)	19,3 (0,9)	18,5 (0,9)	18,6 (0,9)	18,4 (0,9)	
% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SE)	27,7 (1,5)	28,5 (1,6)	29,9 (1,6)	28,8 (1,4)	



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SE)</b>	18,2 (0,7)	18,5 (0,7)	18,4 (0,7)	18,3 (0,6)
<b>Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy – umiarkowanie ciężka lub ciężka, n* (%)</b>	34 (21)	37 (23)	34 (21)	38 (23)
<b>Ogólna ocena pacjenta dużego nasilenia łuszczycy, n* (%)</b>	121 (76)	120 (74)	125 (76)	125 (75)
<b>Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SE)</b>	12,2 (0,5)	12,7 (0,5)	11,3 (0,5)	12,8 (0,6)
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Cecha</b>	<b>Badanie [67]-[68]</b>			
	<b>Grupa badana I – etanercept 50 mg N=196</b>	<b>Grupa badana II – etanercept 100 mg N=194</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=193</b>	
<b>Wiek (lata) – mediana [zakres]</b>	46,0 (20,0-87,0)	44,5 (21,0-80,0)	44,0 (18,0-80,0)	
<b>Płeć – mężczyźni, n (%)</b>	128 (65)	130 (67)	124 (64)	
<b>Rasa - biała, n (%)</b>	180 (92)	173 (89)	175 (91)	
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – mediana [zakres]</b>	21,5 (0,8-64,6)	18,1 (0,8-60,5)	17,5 (1,4-51,2)	
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – mediana [zakres]</b>	23,0 (7,8-95,0)	25,0 (10,0-80,0)	20 (10,0-95,0)	
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – mediana [zakres]</b>	16,9 (4,0-51,2)	16,1 (7,0-57,3)	16,0 (7,0-62,4)	
<b>Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)</b>	54 (28)	50 (26)	50 (26)	
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)</b>	174 (89)	171 (88)	171 (89)	
<b>Fototerapia, n (%)</b>	<b>PUVA</b>	69 (35)	63 (32)	65 (34)
	<b>UVB</b>	112 (57)	111 (57)	118 (61)
<b>Terapia systemowa, n (%)</b>	<b>Doustne retinoidy</b>	51 (26)	45 (23)	47 (24)
	<b>Metotreksat</b>	69 (35)	74 (38)	76 (39)
	<b>Cyklosporyna</b>	30 (15)	34 (18)	31 (16)
<b>Terapia miejscowa, n (%)</b>	<b>Steroidy</b>	181 (92)	177 (91)	175 (91)
	<b>Analog witaminy A</b>	18 (9)	17 (9)	15 (8)
	<b>Analog witaminy D</b>	122 (62)	118 (61)	119 (62)
<b>Lek eksperymentalny, n (%)</b>	51 (26)	55 (28)	60 (31)	
<b>Inna terapia łuszczycy, n (%)</b>	53 (27)	49 (25)	57 (30)	
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Cecha</b>	<b>Badanie [69]</b>			

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Apprisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



		Grupa badana - etanercept N=57	Grupa kontrolna - placebo N=55
<b>Wiek (lata) – średnia [zakres]</b>		48,2 (925-72)	46,5 (18-77)
<b>Płeć – mężczyźni, n (%)</b>		33 (58)	37 (67)
<b>Rasa, n (%)</b>	Czarna	1 (2)	1 (2)
	Biała	51 (89)	52 (95)
	Latynoska	4 (7)	1 (2)
	Inna	1 (2)	1 (2)
<b>Masa ciała (kg) – średnia</b>		91,8	90,7
<b>Wzrost (cm) - średnia</b>		172,3	174,5
<b>Terapia systemowa, n (%)</b>	Metotreksat	22 (39)	20 (36)
	Cyklosporyna	4 (7)	9 (16)
	Doustne retinoidy	14 (25)	13 (24)
	Kortykosteroidy	8 (14)	5 (9)
<b>Fototerapia, n (%)</b>	Psoralen UVA	21 (37)	23 (42)
	UVB	27 (47)	26 (47)
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SE)</b>		23 (1,6)	20 (1,7)
<b>Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)</b>		16 (28)	19 (35)
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SE)</b>		17,8 (1,1)	19,5 (1,3)
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SE)</b>		30 (2,3)	34 (3,0)
<b>Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy – średnia (SE)</b>		2,8 (0,1)	2,9 (0,1)
<b>Ogólna ocena pacjenta nasilenia łuszczycy - średnia (SE)</b>		4,1 (0,1)	4,2 (0,1)
<b>Jakość życia – wskaźnik DLQI (punkty) – średnia (SE)</b>			
<b>KOMENTARZ</b>			
Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
<b>Badanie [70]-[71]</b>			
<b>Cecha</b>		<b>Grupa badana - etanercept N=96</b>	<b>Grupa kontrolna - placebo N=46</b>
<b>Wiek (lata) – średnia (SD)</b>		45,9 (12,8)	43,6 (12,6)
<b>Płeć – mężczyźni, n* (%)</b>		59 (61,5)	25 (54,4)
<b>Masa ciała (kg) – średnia (SD)</b>		83,4 (16,0)	79,1 (20,2)

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Wskaźnik masy ciała (kg/m<sup>2</sup>) – średnia (SD)</b>	27,5 (4,1)	26,8 (5,9)
<b>Czas trwania łuszczycy (lata) – średnia (SD)</b>	19,3 (11,3)	17,3 (8,2)
<b>Nasilenie łuszczycy – wskaźnik PASI (punkty) – średnia (SD)</b>	21,4 (9,3)	21,0 (8,7)
<b>% powierzchni ciała zajęty przez łuszczycę – średnia (SD)</b>	26,5 (15,0)	30,3 (17,8)
<b>Ogólna ocena lekarza (PGA) nasilenia łuszczycy – umiarkowana lub ciężka – średnia (SD)</b>	53 (55,2)	21 (45,7)
<b>Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, n (%)</b>	15 (15,6)	5 (10,9)
<b>≥1 nieskuteczne leczenie, n (%)</b>	Terapia systemowa	47 (49,0)
	Fototerapia	67 (69,8)
<b>Brak wcześniejszej terapii systemowej/fototerapii, n (%)</b>	2,4 (1,1)	2,4 (1,1)
<b>Stosowanie miejscowo kortykosteroidów, n (%)</b>	18 (18,8)	5 (10,9)
<b>KOMENTARZ</b>	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

## 14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY/ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

Tabela 98. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/ metaanalizy randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem infliksymabu względem adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu poprzez wspólny komparator – placebo - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.

Referencja	Metodyka badania	Schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Utrata pacjentów z badania/ obserwacji	Punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>INFLIKSYMAB vs PLACEBO</b>						
[1] Chaudhari i wsp. 2001, [2] Gottlieb i wsp. 2003, [3] Gottlieb i wsp. 2003, [4] Gottlieb i wsp. 2003	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednośrodkowe, podtyp IIA, typu superiority (względem placebo).	Grupa badana I: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=11. Grupa badana II: infliksymab 10 mg/kg (dożylnie) N=11. Grupa kontrolna: placebo N=11.	Faza podwójnie zamaskowana: okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu), okres obserwacji: 10 tygodni. Faza otwarta: okres leczenia/ obserwacji:	3/33 (9,1%*)	Ogólna ocena lekarza w 10. tygodniu (ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ; PGA) odpowiedzi na leczenie [główny punkt końcowy]. Ocena aktywności łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> ; PASI). Odsetek pacjentów z nawrotem choroby. % zmiana względem wartości wstępnych wskaźnika PASI. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego: Wskaźnik PASI (średnia±SD [zakres]): grupa badana I: 22,1±11,5 [10,0; 42,6], grupa badana II: 26,6±10,3 [14,8; 42,0], grupa kontrolna: 20,3±5,5 [13,8; 31,9]. Wiek: ≥18 lat. Zajęcie ≥5% ciała. Łuszczycza zdiagnozowana ≥6 miesięcy wcześniej. Nieskuteczne leczenie miejscowe

			10.-26. tydzień.		Ocena farmakodynamiczna i farmakokinetyczna. Profil bezpieczeństwa.	kortykosteroidami.
[5] Gottlieb i wsp. 2004, [6] Feldman i wsp. 2005 [7] NCT00230529	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg (dożylnie) N=99. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=99. Grupa kontrolna: placebo N=51.	Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu). Okres obserwacji: 30 tygodni.	174/249 (69,9%*)	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 10. tygodniu odpowiedzi na leczenie. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ). Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów leczonych w 26. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu. Wskaźnik PASI: $\geq 12$ (mediana: 19). Wiek: $\geq 18$ lat. Zajęcie $\geq 10\%$ ciała. Łuszczycza zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [mediana]: 17 lat). Wcześniejsze leczenie psoralenem-UVA lub inne leczenie systemowe. 78/249 (31,3%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.
[8] Reich i wsp. 2005, [9] Reich i wsp. 2006, [10] Reich i wsp. 2007, [11] Rich i wsp. 2008, [12] Reich i wsp. 2010, [13] NCT00106834	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=301. Grupa kontrolna: placebo N=77. W 24. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem.	Okres leczenia: 46 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu i co 8 tygodni do 46. tygodnia). Okres obserwacji: 50 tygodni.	25/378 (6,6%*) w 24. tygodniu, 14/334 (4,2%*) w 50. tygodniu. 39/378 (10,3%*) łącznie.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% lub 90% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. % poprawa względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. % poprawa względem wartości wstępnych w 10., 24., 50 tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika aktywności łuszczycy paznokci (ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> ; NAPS1). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 24., 50. tygodniu. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 (ang. <i>Short Form 36-items</i> ). Profil bezpieczeństwa.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: $\geq 12$ (średnia $\pm$ SD: 22,9 $\pm$ 9,2). Wiek: $\geq 18$ lat. Zajęcie $\geq 10\%$ ciała. Łuszczycza zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia $\pm$ SD]: 18,7 $\pm$ 11,1 lat). Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego. 114/378 (30%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.
[14] Menter i wsp. 2007, [15] Feldman i wsp. 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg (dożylnie) N=313. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=314. Grupa kontrolna: placebo N=208.	Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu; potem co 8 tygodni lub w razie potrzeby). Okres obserwacji:	62/835 (7,4%*) w 14. tygodniu, 190/778 (24,4%*) w 50. tygodniu, 252/835	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 1-2 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: $\geq 12$ (średnia $\pm$ SD [mediana]: grupa badana I: 20,1 $\pm$ 7,9 [17,6], grupa badana II: 20,4 $\pm$ 7,5 [18,6], grupa kontrolna: 19,8 $\pm$ 7,7 [17,4]) Wiek: $\geq 18$ lat.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	(względem placebo).	W 14. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg, a pacjenci z grup badanych zostali zrandomizowani do leczenia ciągłego lub w razie konieczności.	50 tygodni.	(30,2%*) łącznie.	<p>Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu i kwestionariusza SF-36.</p> <p>% poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI między 16.-30. i 16.-50. tygodniem.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 50. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI w 50. tygodniu.</p> <p>Ogólna ocena lekarza (PGA) i ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 50. tygodniu.</p> <p>Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w 30. i 50. tygodniu.</p> <p>Ocena farmakokinetyczna i ocena występowania przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Czas trwania choroby (średnia [mediana]): 17,8-19,1 [15,1-17,9] lat (zależnie od grupy).</p> <p>Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała.</p> <p>Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego.</p> <p>26,0-28,3% (zależnie od grupy) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
[16] Torii i wsp. 2010	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, typu superiority (względem placebo).	<p>Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=35.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo N=19.</p> <p>W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem.</p>	<p>Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. do 62. tygodnia).</p> <p>Okres obserwacji: 78 tygodni.</p>	<p>7/54 (13,0%*) w 14. tygodniu,</p> <p>7/47 (14,9%) w 78. tygodniu,</p> <p>14/54 (25,9%*) łącznie.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy].</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 50. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% i 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI w 14. i 50. tygodniu.</p> <p>Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 14. i 50. tygodniu.</p> <p>Zmiana wskaźnika aktywności łuszczycy paznokci (NAPSI) w 14. i 50. tygodniu względem wartości wstępnych.</p> <p>Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 14. i 50. tygodniu względem wartości wstępnych.</p> <p>Ocena nasilenia bólu dokonana przez pacjenta za pomocą skali wizualno-analogowej (ang. <i>Visual Analog Scale</i>; VAS) w 14. i 50. tygodniu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p>Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (nie podano średniej).</p> <p>Wiek (średnia): 43,3-46,9 lat (w zależności od grupy).</p> <p>Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała.</p> <p>Łuszczycza zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia [mediana]]: 11,1-14,2 [9,3-11,4] lat (zależnie od grupy)).</p> <p>Chorzy wymagający leczenia z zastosowaniem fototerapii lub leczenia systemowego.</p> <p>28,6-36,8% (w zależności od grupy) chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
[17] Yang i wsp. 2012, [18]	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie	<p>Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=84.</p> <p>Grupa kontrolna: placebo</p>	<p>Okres leczenia: 10 tygodni (infuzje w 0., 2., 6.</p>	<p>2/129 (1,6%*) w 10. tygodniu,</p> <p>13/127</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (średnia<math>\pm</math>SD: grupa</p>

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

<p><b>NCT01177800</b></p>	<p>równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>N=45. W 10. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem.</p>	<p>tygodniu, co 8 tygodni do 22. tygodnia). Okres obserwacji: 26 tygodni.</p>	<p>(10,2%*) w 26. tygodniu, 15/129 (11,6%*) łącznie.</p>	<p>końcowy]. Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu względem wartości wstępnych. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 90\%</math> lub 100% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik <math>\leq 2</math> w ogólnej ocenie lekarza (PGA). Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>badana: 23,9<math>\pm</math>10,7, grupa kontrolna: 25,3<math>\pm</math>12,7). Wiek: 18-65 lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała. Łuszczyca zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 16,0 lat). Nieskuteczne leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną.</p>
<p>[19] Bissonnette i wsp. 2011, [20] NCT00629722</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=12. Grupa kontrolna: placebo N=12. W 14. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem.</p>	<p>Okres leczenia: 14 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni do 22. tygodnia). Okres obserwacji: 26 tygodni.</p>	<p>1/24 (4,2%*) w 14. tygodniu, 6/23 (26,1%*) w 26. tygodniu, 7/24 (29,2%*) łącznie.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 14. tygodniu ocenianą za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika PPPASI (ang. <i>modified Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index</i>) [główny punkt końcowy]. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 14. tygodniu. % powierzchni dłoni i stóp zajęta łuszczycą (and. <i>Palmoplantar Psoriasis Surface Area</i>; PPSA) w 14. tygodniu. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 14. tygodniu. Poprawa zmodyfikowanego wskaźnika PPPASI, PPSA, PGA, DLQI względem wartości wstępnych w 26. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą dłoni i stóp (nie krostkową) – wariantem łuszczycki plackowatej o ciężkim nasileniu. Zmodyfikowany wskaźnik PPPASI: <math>\geq 8</math>. Wskaźnik PASI (średnia<math>\pm</math>SD): grupa badana: 6,5<math>\pm</math>3,0, grupa kontrolna: 7,1<math>\pm</math>3,3). Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> dłoni i stóp oraz łuszczycki plackowata obejmująca inne obszary ciała. Nieskuteczne leczenie miejscowe kortykosteroidami lub leczenie systemowe. Brak danych kiedy chorobę zdiagnozowano.</p>

**Podsumowanie**

Badania cechowało istotne podobieństwo w fazie porównania infliksymabu z placebo w zakresie:

- metodyki – badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu *superiority* względem placebo, wieloośrodkowe, z wyjątkiem badania Chaudhari 2001 (jednoośrodkowe), porównujące infliksymab z placebo,
- charakterystyki populacji pacjentów – chorzy w wieku  $\geq 18$  lat; ze zdiagnozowaną łuszczycką plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z wyjątkiem badania Bissonnette 2011 – chorzy z łuszczycką dłoni i stóp (wariantem łuszczycki plackowatej) o łagodnym nasileniu (wskaźnik PASI [średnia]: 6,5-7,1 zależnie od grupy) i badania Torii 2010 – chorzy z łuszczycką plackowatą (37/54, 68,5%) oraz chorzy z łuszczyckowym zapaleniem stawów (17/54, 31,5%), brak dokładnych danych dotyczących nasilenia choroby (wskaźnik PASI  $\geq 12$ , nie podano średniej), w pozostałych badaniach nasilenie choroby było porównywalne (Chaudhari 2001 [średnia]: 20,3-26,6, Gottlieb 2004 [mediana]: 19, Reich 2005 [średnia]: 22,9, Mentner 2007 [średnia]: 19,8-20,4, Yang 2012 [średnia]: 23,9-25,3); łuszczyca zajmowała  $\geq 10\%$  powierzchni ciała, z wyjątkiem badania Chaudhari 2001 - łuszczyca zajmowała  $\geq 5\%$  powierzchni ciała (kryterium włączenia do badania); chorobę zdiagnozowano  $\geq 6$  miesięcy wcześniej; do badań: Gottlieb 2004, Reich 2005, Mentner 2007, Torii 2010, włączono chorych z łuszczycką plackowatą i łuszczyckowym zapaleniem stawów (średnio około 30%),
- schematu leczenia – infliksymab stosowany w zarejestrowanej dawce 5 mg/kg, dodatkowo, w badaniu Chaudhari 2001 stosowano infliksymab w dawce 10 mg/kg, a w badaniach Gottlieb 2004 i Mentner 2007 stosowano infliksymab w dawce 3 mg/kg,
- okresu leczenia (analiza głównego punktu końcowego) – infliksymab podawano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL - dożylnie w 0., 2., 6. tygodniu leczenia, w badaniach: Reich 2005, Mentner 2007, Torii 2010, Bissonnette 2011, infliksymab stosowano dodatkowo co 8 tygodni, analiza objęła okres 10 tygodni, z wyjątkiem badania Bissonnette 2011 (14 tygodni),
- niewielkiego odsetka pacjentów utraconych z badania/obserwacji,
- analizowanych punktów końcowych – zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Podsumowując**, jedynie badanie Bissonnette 2011 różniło się znacząco od pozostałych badań głównie w zakresie analizowanej populacji chorych oraz badanie Torii 2011 z powodu braku dokładnych danych dotyczących nasilenia łuszczycy plackowatej i włączenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Pozostałe badania: **Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005, Mentner 2007, Yang 2012, cechowała istotna homogenność, pozwalająca na zagregowanie wyników.**

ADALIMUMAB vs PLACEBO						
<p>[23] Gordon i wsp. 2006, [24] Shikiar i wsp. 2006, [25] Shikiar i wsp. 2007, [26] Menter i wsp. 2010</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana I: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=46. Grupa badana II: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co tydzień (podskórnie) N=50. Grupa kontrolna: placebo N=52. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem (kontynuacja badania).</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 60 tygodni.</p>	<p>7/148 (4,7%*) w 12. tygodniu, 26/132 (19,7%*) w 60. tygodniu, 33/148 (22,3%*) łącznie.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. i w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. i w 24. tygodniu odpowiedzi na leczenie. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI, kwestionariusza SF-36 i kwestionariusza EQ-5D w 12. tygodniu. Ocena nasilenia objawów depresji w skali ZDS (ang. <i>Zung Self-rating Depression scale</i>). Ocena związku między występowaniem objawów depresji i objawów łuszczycy, a jakością życia. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: (średnia [zakres]): grupa badana I: 16,7 [5,4; 39,0], grupa badana II: 14,5 [2,3; 42,4], grupa kontrolna: 16,0 [5,5; 40,4]. Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 5\%</math> ciała. Łuszczycza zdiagnozowana <math>\geq 12</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 18-21 lat (zależnie od grupy)). Nieskuteczne leczenie miejscowe. 24-33% (zależnie od grupy) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[27] Menter i wsp. 2008, [28] Revicki i wsp. 2007, [29] Revicki i wsp. 2008, [30] Mentner i wsp. 2010, [31] Kimball i wsp. 2011, [32] Kimball i wsp. 2012, [33] NCT00237887</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=814. Grupa kontrolna: placebo N=398. W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem.</p>	<p>Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 52 tygodnie.</p>	<p>74/1212 (6,1%*) w 16. tygodniu, 116/606 (19,1%*) w 52. tygodniu, 190/1212 (15,7%*) łącznie.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, u których skuteczność leczenia uległa redukcji między 33.-52. tygodniem [główne punkty końcowe]. Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 4., 12, 24. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 4., 8., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 90\%</math> i 100% poprawę względem wartości wstępnych w 4., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 w 4., 16. tygodniu. Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (ang. <i>Patients's Global Assessment</i>) w 4., 16. tygodniu. Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 4., 16. tygodniu. Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 4., 16. tygodniu. Ocena jakości życia w odniesieniu do pracy i</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (średnia<math>\pm</math>SD): grupa badana: 18,8<math>\pm</math>7,09, grupa kontrolna: 19,0<math>\pm</math>7,08. Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała. Łuszczycza zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 18,1-18,4 lat (zależnie od grupy)). Dopuszczalne leczenie miejscowe kortykosteroidami. 27,5-28,5% (zależnie od grupy) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>



					<p>aktywności mierzona z zastosowaniem kwestionariusza WPAl-SHP (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem</i>) w 16. tygodniu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	
<p>[34] Leonardi i wsp. 2011, [35] Poulin i wsp. 2014, [36] NCT00735787</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=49. Grupa kontrolna: placebo N=23.</p> <p>W 17. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem (kontynuacja badania).</p>	<p>Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 28 tygodni.</p>	<p>14/72 (19,4%*).</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 hPFGA (ang. <i>Physician's Global Assessment of the hands and/or feet</i>) w 16. tygodniu [główny punkt końcowy].</p> <p>Ocena w skali ESIF (ang. <i>Erythema, Scaling, Induration, Fissuring scale</i>) mierzącej aktywność choroby w obrębie dłoni i stóp.</p> <p>Ocena w skali NAPSII mierzącej aktywność choroby w obrębie paznokci.</p> <p>Ocena nasilenia bólu w skali VAS związanego z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą dłoni i/lub stóp o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Wskaźnik PASI (średnia±SD): grupa badana: 8,8±8,2, grupa kontrolna: 5,7±4,5.</p> <p>Wskaźnik hPFGA: ≥3.</p> <p>Wiek: ≥18 lat.</p> <p>Zajęcie przez łuszczycę ≥1 obszaru ciała poza dłońmi i/lub stopami.</p> <p>Łuszczyca zdiagnozowana ≥6 miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 11,5-14,9 lat (zależnie od grupy)).</p> <p>Dopuszczalne leczenie miejscowe kortykosteroidami.</p> <p>8/72 (11,1%*) chorzy z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[39] Saurat i wsp. 2008, [40] Revicki i wsp. 2008, [41] Reich i wsp. 2010, [42] Saurat i wsp. 2011, [43] Navarini i wsp. 2011, [44] Navarini i wsp. 2012, [45] Navarini i wsp. 2014</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> względem placebo i <i>non-inferiority</i> względem metotreksatu.</p>	<p>Grupa badana: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=108.</p> <p>Grupa kontrolna I: placebo N=53.</p> <p>Grupa kontrolna II: metotreksat 25 mg/tydzień (doustnie) N=110.</p>	<p>Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 26 tygodni.</p>	<p>15/271 (5,5%).</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy].</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥50% lub ≥90 lub 100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu.</p> <p>Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu.</p> <p>Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D w 16. tygodniu.</p> <p>Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (ang. <i>Patients's Global Assessment</i>) w 16. tygodniu.</p> <p>Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 16. tygodniu.</p> <p>Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 16. tygodniu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Wskaźnik PASI: ≥10 (średnia±SD [zakres]): grupa badana: 20,2±7,4 [10,4; 52,9], grupa kontrolna I: 19,2±6,9 [6,5; 38,1], grupa kontrolna II: 19,4±7,4 [9,3; 46,6].</p> <p>Wiek: ≥18 lat.</p> <p>Zajęcie ≥10% ciała.</p> <p>Łuszczyca zdiagnozowana ≥12 miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 17,9-18,9 lat (zależnie od grupy)).</p> <p>Kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, leczenia miejscowego.</p> <p>Chorzy wcześniej nieleczeni z zastosowaniem metotreksatu i antagonisty TNF.</p>
[37] Asahina i	RCT, podwójnie	Grupa badana I:	Okres leczenia:	22/169 (13,0%).	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



wsp. 2010	zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	adalimumab 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=38. Grupa badana II: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=43. Grupa badana III: adalimumab 80 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=42. Grupa kontrolna: placebo N=46. W 25. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem (kontynuacja badania).	24 tygodnie. Okres obserwacji: 52 tygodnie.		względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% lub 75% lub 90% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36. Profil bezpieczeństwa.	od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: $\geq 12$ (średnia $\pm$ SD): 28,36 $\pm$ 10,838. Wiek: $\geq 20$ lat. Zajęcie $\geq 10\%$ ciała. Łuszczycę zdiagnozowaną $\geq 6$ miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia $\pm$ SD]: 13,9 $\pm$ 8,31 lat). Dopuszczalne leczenie miejscowe kortykosteroidami. 39/169 (23,1%) chorzy z opuchniętymi, wrażliwymi, sztywnymi stawami.
[38] Maari i wsp. 2014	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	Grupa badana: adalimumab 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=10. Grupa kontrolna: placebo N=10.	Okres leczenia: 7 tygodni. Okres obserwacji: 8 tygodni.	0/20 (0%).	Ocena parametrów snu w 56. dniu [główny punkt końcowy]. Ocena powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 7590% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 56. dniu. Profil bezpieczeństwa.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i obturacyjnym bezdechem sennym. Wskaźnik PASI [średnia $\pm$ SD]: 11,0 $\pm$ 5,4. Wiek: 18-80 lat. Zajęcie $\geq 5\%$ ciała.

#### Podsumowanie

Badania cechowało istotne podobieństwo w fazie porównania adalimumabu z placebo w zakresie:

- metodyki – badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu *superiority* względem placebo, wieloośrodkowe, porównujące adalimumab z placebo,
- charakterystyki populacji pacjentów – chorzy w wieku  $\geq 18$  lat; ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z wyjątkiem badania Leonardi 2011 – chorzy z łuszczycą plackowatą dłoni i/lub stóp o łagodnym nasileniu (wskaźnik PASI [średnia]: 5,7-8,8 zależnie od grupy) i badania Maari 2014 – chorzy z łuszczycą plackowatą i obturacyjnym bezdechem sennym, większe nasilenie choroby stwierdzono również w badaniu Asahina 2010 (wskaźnik PASI [średnia]: 28,36), w pozostałych badaniach nasilenie choroby było porównywalne (Gordon 2006 [średnia]: 14,5-16,7 (zależnie od grupy), Menter 2008 [średnia]: 18,8-19,0 (zależnie od grupy), Saurat 2008 [średnia]: 19,2-20,2 (zależnie od grupy); łuszczycę zajmowała  $\geq 10\%$  powierzchni ciała, z wyjątkiem badania Gordon 2005 i badania Maari 2014 - łuszczycę zajmowała  $\geq 5\%$  powierzchni ciała (kryterium włączenia do badania); chorobę zdiagnozowano  $\geq 6$  miesięcy wcześniej; do badań: Gordon 2006, Menter 2008, Leonardi 2011, Asahina 2010, włączono chorych z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów (średnio około 30%),
- schematu leczenia – adalimumab podawano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL – podskórnie, w zarejestrowanej dawce początkowej 80 mg, potem w dawce 40 mg podawanej co 2 tygodnie, dodatkowo, w badaniu Gordon 2006 stosowano adalimumab w dawce 40 mg podawanej co tydzień, a w badaniu Asahina 2010 stosowano adalimumab w dawce 80 mg co 2. tydzień i 40 mg co 2. tydzień z dawką początkową 40 mg,
- okresu leczenia (analiza głównego punktu końcowego) – 12-16 tygodni, w badaniu Asahina 2010 przez 24 tygodnie, w badaniu Maari 2014 przez 7 tygodni,
- niewielkiego odsetka pacjentów utraconych z badania/obserwacji,
- analizowanych punktów końcowych – zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa.

**Podsumowując**, badania Leonardi 2011 i Maari 2014 różniły się znacząco od pozostałych badań głównie w zakresie analizowanej populacji chorych (Leonardi 2011 - chorzy z łuszczycą plackowatą dłoni i/lub stóp o łagodnym nasileniu, Maari 2014 – chorzy z łuszczycą plackowatą i obturacyjnym bezdechem sennym). Ponadto, badania Asahina 2010 i Maari 2014 różniły się od pozostałych badań czasem trwania leczenia (Asahina 2010 - 24 tygodni, Maari 2014 – 7 tygodni). Badanie Gordon 2006 również nieco odstawało od pozostałych badań z powodu nieco mniejszego nasilenia choroby. Pozostałe **badania: Menter 2008 i Saurat 2008, cechowała istotna homogenność, pozwalająca na zagregowanie wyników.**

#### Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego INFLIKSYMAB vs ADALIMUMAB

**Ze względu na istotne podobieństwa badań** w odniesieniu do:

- metodyki (badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu *superiority* względem placebo, wieloośrodkowe),
- charakterystyki populacji pacjentów (chorzy w wieku  $\geq 18$  lat; ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego),

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

• schematu leczenia (stosowanie zarejestrowanych dawek podawanych zgodnie z zaleceniami ChPL),  
 • okresu leczenia (10 tygodni badania z zastosowaniem infliksymabu i 12-16 tygodni badania z zastosowaniem adalimumabu),  
 • analizowanych punktów końcowych (zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa),  
**możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego między badaniami: Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005, Menter 2007, Yang 2011 (infliksymab vs placebo) vs Menter 2008 i Saurat 2008 (adalimumab vs placebo).**

**USTEKINUMAB vs PLACEBO**

<p>[46] Krueger i wsp. 2007, [47] Reddy i wsp. 2010, [48] NCT00320216</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu superiority (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana I: ustekinumab 45 mg, 1 dawka (podskórnie) N=64.                      Grupa badana II: ustekinumab 90 mg, 1 dawka (podskórnie) N=64.                      Grupa badana III: ustekinumab 45 mg/tydzień, 4 dawki (podskórnie) N=64.                      Grupa badana IV: ustekinumab 90 mg/tydzień, 4 dawki (podskórnie) N=64.                      Grupa kontrolna: placebo N=64.                      W 20. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni.                      Okres obserwacji: 32 tygodnie.</p>	<p>32/320 (10,0%*) w 16. tygodniu,                      54/320 (16,9%*) w 32. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy].                      Ocena zajętej przez łuszczycę powierzchni ciała i nasilenia choroby mierzona za pomocą PASI.                      Ogólna ocena lekarza (PGA).                      Ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI.                      Ocena zmian łuszczycowych i odporności.                      Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.                      Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (średnia<math>\pm</math>SD): grupa badana I: 19,0<math>\pm</math>7,4, grupa badana II: 18,8<math>\pm</math>7,3, grupa badana III: 18,9<math>\pm</math>7,0, grupa badana IV: 19,0<math>\pm</math>7,9, grupa kontrolna: 19,9<math>\pm</math>8,3.                      Wiek: <math>\geq 18</math> lat.                      Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała.                      Łuszczyca zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 16,9-19,8 lat (zależnie od grupy)).                      Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej.                      19-20% (zależnie od grupy) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[49] Leonardi i wsp. 2008, [50] Lebowohl i wsp. 2010, [51] Rich i wsp. 2014, [52] NCT00267969</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu superiority (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana I: ustekinumab 45 mg (podskórnie) N=255.                      Grupa badana II: ustekinumab 90 mg (podskórnie) N=256.                      Grupa kontrolna: placebo N=255.                      W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni).                      Okres obserwacji: 76 tygodni.</p>	<p>24/766 (3,1%*) w 12. tygodniu,                      299/482 (39,0%*) w 76. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy].                      Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu.                      Ocena łuszczycy paznokci mierzona za pomocą wskaźnika NAPS I i ogólnej oceny paznokci przez lekarza (ang. <i>Nail PGA</i>) w 12. tygodniu.                      Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 względem wartości wstępnych w 12. tygodniu.                      Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.                      Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (średnia<math>\pm</math>SD): grupa badana I: 20,5<math>\pm</math>8,6, grupa badana II: 19,7<math>\pm</math>7,6, grupa kontrolna: 20,4<math>\pm</math>8,6.                      Wiek: <math>\geq 18</math> lat.                      Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała.                      Łuszczyca zdiagnozowana <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 19,6-20,4 lat (zależnie od grupy)).                      Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej.                      29-36,7% (zależnie od grupy) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[53] Papp i wsp. 2008, [54] Langley i wsp. 2010, [55] Reich i wsp. 2011, [56]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu superiority</p>	<p>Grupa badana I: ustekinumab 45 mg (podskórnie) N=409.                      Grupa badana II: ustekinumab 90 mg (podskórnie) N=411.                      Grupa kontrolna: placebo</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni).                      Okres obserwacji: 52 tygodnie.</p>	<p>33/1230 (2,7%*) w 12. tygodniu,                      108/963 (11,2%*) w 28. tygodniu,</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy].                      Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.                      Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (średnia<math>\pm</math>SD): grupa badana I: 19,4<math>\pm</math>6,8, grupa badana II: 20,1<math>\pm</math>7,5, grupa kontrolna: 19,4<math>\pm</math>7,5.                      Wiek: <math>\geq 18</math> lat.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyicy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>NCT00307437</b>	(względem placebo).	N=410. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.		8/234 (3,4%*) w 52. tygodniu.	Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza WLO (ang. <i>Work Limitations Questionnaire</i> ) i skali VAS względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Ocena nasilenia leku i depresji mierzona za pomocą skali HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scales</i> ) względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	Zajęcie ≥10% ciała. Łuszczyca zdiagnozowana ≥6 miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 19,3-20,8 lat (zależnie od grupy)). Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej. 22,9-26,2% (zależnie od grupy) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.
<b>[57] Tsai i wsp. 2011,</b> <b>[58] Tsai i wsp. 2012</b>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	Grupa badana: ustekinumab 45 mg (podskórnym) N=61. Grupa kontrolna: placebo N=60. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.	Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4., 16. tygodniu). Okres obserwacji: 36 tygodni.	9/121 (7,4%*) w 12. tygodniu, 22/121 (18,2%*) w 36. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: ≥12 (średnia±SD): 24,1±10,4. Wiek: ≥20 lat. Zajęcie ≥10% ciała. Czas trwania choroby [średnia±SD]: 12,9±7,4 lat. Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej. 17/121 (14,0%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.
<b>[59] Igarashi i wsp. 2012,</b> <b>[60] Nakagawa i wsp. 2012</b>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	Grupa badana I: ustekinumab 45 mg (podskórnym) N=64. Grupa badana II: ustekinumab 90 mg (podskórnym) N=62. Grupa kontrolna: placebo N=32. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.	Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4., potem co 12 tygodni). Okres obserwacji: 72 tygodnie.	8/158 (5,1%*) w 12. tygodniu, 21/158 (13,3%*) w 72. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i wskaźnika PDI (ang. <i>Psoriasis Disability Index</i> ) oraz kwestionariusza SF-36 względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Ocena łuszczycy paznokci mierzona za pomocą wskaźnika NAPSI w 12. tygodniu. Ocena nasilenia bólu stawów w skali VAS w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: ≥12 (średnia±SD): 29,6±12,0. Wiek: ≥20 lat. Zajęcie ≥10% ciała. Łuszczyca zdiagnozowana ≥6 miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia±SD]: 16,4±9,8 lat). Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej. 14/158 (13,3%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.
<b>[61] Zhu i wsp. 2013</b>	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Grupa badana: ustekinumab 45 mg (podskórnym) N=160. Grupa kontrolna: placebo N=162. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.	Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu). Okres obserwacji: 36 tygodni.	5/322 (1,6%*) w 12. tygodniu, 10/322 (3,1%*) w 36. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: ≥12 (średnia±SD): 22,9±9,5. Wiek: ≥18 lat. Zajęcie ≥10% ciała. Łuszczyca zdiagnozowana ≥6 miesięcy

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

	(względem placebo).				Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	wcześniej (czas trwania choroby [średnia±SD]: 14,4±8,7 lat). 28/322 (8,7%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.
<b>Podsumowanie</b>						
<p>Badania cechowało istotne podobieństwo w fazie porównania ustekinumabu z placebo w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodyki – badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> względem placebo, wieloośrodkowe, porównujące ustekinumab z placebo,</li> <li>• charakterystyki populacji pacjentów – chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat; ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, większe nasilenie choroby stwierdzono w badaniu Igarashi 2012 (wskaźnik PASI [średnia]: 29,6), w pozostałych badaniach nasilenie choroby było porównywalne (Krueger 2007 [średnia]: 18,8-19,9 (zależnie od grupy), Leonardi 2008 [średnia]: 19,7-20,5, Papp 2008 [średnia]: 19,4-20,1 (zależnie od grupy), Tsai 2011 [średnia]: 24,1, Zhu 2013 [średnia]: 22,9); łuszczyca zajmowała <math>\geq 10\%</math> powierzchni ciała (kryterium włączenia do badania); chorobę zdiagnozowano <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej; chorych z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów włączono do badań: Leonardi 2008, Papp 2008 (średnio około 30%), Krueger 2007, Tsai 2011, Igarashi 2012, Zhu 2013 (do 20%),</li> <li>• schematu leczenia – ustekinumab podawano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL - podskórnice, w zarejestrowanej dawce 45 mg, dodatkowo w badaniach Igarashi 2012, Papp 2008, Leonardi 2008, Krueger 2007 stosowano ustekinumab w dawce 90 mg, w badaniu Krueger 2007 stosowano również ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg 4tydzień,</li> <li>• okresu leczenia (analiza głównego punktu końcowego) – 12 tygodni,</li> <li>• niewielkiego odsetka pacjentów utraconych z badania/obserwacji,</li> <li>• analizowanych punktów końcowych – zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Podsumowując, jedynie badanie Igarashi 2012 różniło się od pozostałych badań w zakresie analizowanej populacji chorych z powodu większego nasilenia łuszczycy plackowatej. Pozostałe badania: <b>Krueger 2007, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013, cechowała istotna homogenność, pozwalająca na zagregowanie wyników.</b></p>						
<b>Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego INFLIKSYMAB vs USTEKINUMAB</b>						
<b>Ze względu na istotne podobieństwa badań</b> w odniesieniu do:						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• metodyki (badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> względem placebo, wieloośrodkowe),</li> <li>• charakterystyki populacji pacjentów (chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat; ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego), <ul style="list-style-type: none"> <li>• schematu leczenia (stosowanie zarejestrowanych dawek podawanych zgodnie z zaleceniami ChPL),</li> <li>• okresu leczenia (10 tygodni badania z zastosowaniem infliksymabu i 12 tygodni badania z zastosowaniem ustekinumabu),</li> </ul> </li> <li>• analizowanych punktów końcowych (zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa),</li> </ul> <p><b>możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego między badaniami: Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005, Menter 2007, Yang 2011 (infliksymab vs placebo) vs Krueger 2007, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013 (ustekinumab vs placebo).</b></p>						
<b>ETANERCEPT vs PLACEBO</b>						
[63] Leonardi i wsp. 2003, [64] Feldman i wsp. 2005, [65] Gordon i wsp. 2006, [66] Strober i wsp. 2008	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	Grupa badana I: etanercept 25 mg/tydzień (podskórnice) N=160. Grupa badana II: etanercept 25 mg 2tydzień (podskórnice) N=162. Grupa badana III: etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnice) N=164. Grupa kontrolna: placebo N=166. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.	Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.	39*/652 (6%) w 12. tygodniu, 78*/652 (12%) w 24. tygodniu.	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i> ) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Wpływ leczenia na poziom białka C-reaktywnego względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: $\geq 10$ (średnia±SE): grupa badana I: 18,2±0,7, grupa badana II: 18,5±0,7, grupa badana III: 18,4±0,7, grupa kontrolna: 18,3±0,6. Wiek: $\geq 18$ lat. Zajęcie $\geq 10\%$ ciała. Czas trwania leczenia [średnia]: 18,4-19,3 lat (zależnie od grupy). Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej lub chorzy już leczeni.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyicy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[67] Papp i wsp. 2005, [68] Krueger i wsp. 2005</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana I: etanercept 25 mg 2xtydzień (podskórnie) N=196. Grupa badana II: etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnie) N=194. Grupa kontrolna: placebo N=193. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	<p>24/583 (4,1%*) w 12. tygodniu, 45/583 (7,7%*) w 24. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>) w 12. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Ocena nasilenia świądu dokonana przez pacjenta. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math> (mediana [zakres]): 16,4 [4,0; 62,4]. Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała. Czas trwania choroby [mediana]: 19,0 lat. Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej lub choroby już leczeni. 154/583 (26%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[69] Gottlieb i wsp. 2003</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: etanercept 25 mg 2xtydzień (podskórnie) N=57. Grupa kontrolna: placebo N=55.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	<p>19/112 (17,0%*) w 12. tygodniu, 33/112 (29,5%*) w 24. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>) w 4., 8., 12., 24. tygodniu. Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI (średnia<math>\pm</math>SE): grupa badana: 17,8<math>\pm</math>1,1, grupa kontrolna: 19,5<math>\pm</math>1,3. Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała. Czas trwania choroby [średnia]: 20-23 lata (zależnie od grupy). Chorzy wcześniej leczeni z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej. 28-35% chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[70] van de Kerkof i wsp. 2008, [71] Reich i wsp. 2009</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: etanercept 50 mg/tydzień (podskórnie) N=96. Grupa kontrolna: placebo N=46. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	<p>16/143 (11,2%*) w 12. tygodniu, 4/126 (3,2%*) w 24. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 100% poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math> (średnia<math>\pm</math>SD): grupa badana: 21,4<math>\pm</math>9,3, grupa kontrolna: 21,0<math>\pm</math>8,7. Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała. Czas trwania choroby [średnia]: 17,3-19,3 lat (zależnie od grupy). Wcześniej nie skuteczne leczenie lub nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej. 10,9-15,6% chorzy z łuszczycą plackowatą i</p>

					<p>% poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Ogólna ocena lekarza (PGA).</p> <p>Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>).</p> <p>Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D względem wartości wstępnych w 12. tygodniu.</p> <p>Funkcjonalna ocena zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby mierzonej w skali FACIT-F (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue scale</i>) w 12. tygodniu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[72] Tying i wsp. 2006, [73] Tying i wsp. 2007, [74] Krishnan i wsp. 2007, [75] NCT00111449</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: etanercept 50 mg 2xtydzień (podskórnie) N=311. Grupa kontrolna: placebo N=309. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem (kontynuacja badania).</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 96 tygodni.</p>	<p>23/620 (3,7%*) w 12. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy].</p> <p>Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu.</p> <p>Ocena nasilenia bólu stawów i skóry oraz funkcjonalna ocena zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby mierzona w skali FACIT-F w 12. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Ocena nasilenia depresji mierzona w skali Ham-D (ang. <i>Hamilton rating scale for Depression</i>) i BDI (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>).</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math> (średnia<math>\pm</math>SD): grupa badana: 18,3<math>\pm</math>7,6, grupa kontrolna: 18,1<math>\pm</math>7,4. Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała. Czas trwania choroby [średnia]: 19,7-20,1 lat (zależnie od grupy). Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej lub wcześniej leczenia <math>\geq 1</math> raz. 33-35% (zależnie od grupy) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[76] Bagel i wsp. 2012, [77] Tying i wsp. 2013</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: etanercept 50 mg 2xtydzień (podskórnie) N=62. Grupa kontrolna: placebo N=62. W 13. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	<p>26/124 (21,0%*) w 24. tygodniu.</p>	<p>% zmiana względem wartości wstępnych w 12. tygodniu oceniana za pomocą wskaźnika PSSI (ang. <i>Psoriasis Scalp Severity Index</i>) [główny punkt końcowy].</p> <p>% zmiana względem wartości wstępnych w 24. tygodniu oceniana za pomocą wskaźnika PSSI.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PSSI.</p> <p>Ocena zadowolenia pacjenta z leczenia w 12. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 75\%</math></p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z zajęciem skóry głowy.</p> <p>Wskaźnik PASI: <math>\geq 10</math> (mediana [zakres]): grupa badana: 15,5 [8; 46], grupa kontrolna: 15,2 [10; 41]. i <math>\geq 30\%</math> zajętej skóry głowy, wskaźnik PSSI: <math>\geq 15</math>. Wiek: <math>\geq 18</math> lat. Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała. Diagnoza łuszczycy <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [mediana]: 11,9-17,5 lat (zależnie od grupy)). Kandydaci do leczenia z zastosowaniem</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



					<p>lub <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 24. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA).</p> <p>% zmiana w powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę.</p> <p>Wpływ wskaźnika masy ciała BMI (ang. <i>Body Mass Index</i>) na odsetek pacjentów, uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PSSI i wskaźnika PASI.</p> <p>% poprawa zmiana względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Ocena nasilenia świądu i bólu skóry głowy w ocenie pacjenta.</p> <p>ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych.</p> <p>Ocena nasilenia złego samopoczucia/ depresji w skali PROMIS (ang. <i>PROMIS Emotional Distress/ Depression</i>) względem wartości wstępnych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>fototerapii lub terapii systemowej.</p>
<p>[78] Gottlieb i wsp. 2011, [79] NCT00691964</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p>	<p>Grupa badana: briakinumab 200/100 mg N=138.</p> <p>Grupa kontrolna I: etanercept 50 mg 2xtydzień (podskórnie) N=141.</p> <p>Grupa kontrolna II: placebo N=68.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>	<p>22/347 (6,3%*) w 12. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) <math>\geq</math> w 12. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główne punkty końcowe].</p> <p>Czas do wystąpienia głównych punktów końcowych badania.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 90\%</math> lub 100% poprawę względem wartości wstępnych w 2., 4., 8., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 2., 4., 8. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) <math>\geq</math> w 2., 4., 8. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0 w DLQI w 12. tygodniu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (średnia<math>\pm</math>SD): 18,5<math>\pm</math>7,5.</p> <p>Wiek: <math>\geq 18</math> lat.</p> <p>Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała.</p> <p>Diagnoza łuszczycy <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia<math>\pm</math>SD]): 17,0<math>\pm</math>12,7 lat).</p> <p>73/347 (21,0%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<p>[80] Strober i wsp. 2011, [81] NCT00710580</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe,</p>	<p>Grupa badana: briakinumab 200/100 mg N=139.</p> <p>Grupa kontrolna I: etanercept 50 mg 2xtydzień</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>	<p>26/350 (7,4%*) w 12. tygodniu.</p>	<p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) <math>\geq</math> w 12. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</p>	<p>Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Wskaźnik PASI: <math>\geq 12</math> (średnia<math>\pm</math>SD): 18,8<math>\pm</math>6,9.</p> <p>Wiek: <math>\geq 18</math> lat.</p>

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

	podtyp IIA, typu <i>superiority</i> (względem placebo).	(podskórnie) N=139. Grupa kontrolna II: placebo N=72.			<p>[główne punkty końcowe].</p> <p>Czas do wystąpienia głównych punktów końcowych badania.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 90\%</math> lub <math>100\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 2., 4., 8., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości wstępnych w 2., 4., 8. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) <math>\geq</math> w 2., 4., 8. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0 w DLQI w 12. tygodniu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Zajęcie <math>\geq 10\%</math> ciała.</p> <p>Diagnoza łuszczycy <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia<math>\pm</math>SD]: <math>15,7 \pm 11,9</math> lat).</p> <p>94/350 (26,9%) chorzy z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p>
<b>Podsumowanie</b>						
<p>Badania cechowało istotne podobieństwo w fazie porównania etanerceptu z placebo w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodyki – badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> względem placebo, wielośrodkowe, porównujące etanercept z placebo,</li> <li>• charakterystyki populacji pacjentów – chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat; ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w badaniu Bagel 2012 włączono chorych z łuszczycą plackowatą, która objęła również skórę głowy, łagodniejsze nasilenie choroby stwierdzono w badaniu Bagel 2012 (wskaźnik PASI [średnia]: 15,2-15,5 (zależnie od grupy)), w pozostałych badaniach nasilenie choroby było porównywalne (Leonardi 2003 [średnia]: 18,2-18,5 (zależnie od grupy), Papp 2005 [mediana]: 19,0, Gottlieb 2003 [średnia]: 17,8-19,5 (zależnie od grupy), van de Kerkof 2008 [średnia]: 21,0-21,4 (zależnie od grupy), Tying 2006 [średnia]: 18,1-18,3 (zależnie od grupy), Gottlieb 2011 [średnia]: 18,5, Strober 2011 [średnia]: 18,8); łuszczycza zajmowała <math>\geq 10\%</math> powierzchni ciała (kryterium włączenia do badania); chorobę zdiagnozowano <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej; chorych z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów włączono do badań: Papp 2005, Gottlieb 2003, Tying 2006, Strober 2011 (średnio około 30%), z wyjątkiem van de Kerkof 2008, Gottlieb 2011 (do 21%),</li> <li>• schematu leczenia – etanercept podawano zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL - podskórnie, w zarejestrowanej dawce 25 mg 2xtydzień lub 50 mg/tydzień, dodatkowo w badaniu Leonardi 2003 stosowano etanercept w dawce 25 mg/tydzień, a w badaniach Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Bagel 2012, Gottlieb 2011, Strober 2011 stosowano również etanercept w dawce 50 mg 2xtydzień,</li> <li>• okresu leczenia (analiza głównego punktu końcowego) – 12 tygodni,</li> <li>• niewielkiego odsetka pacjentów utraconych z badania/obserwacji,</li> <li>• analizowanych punktów końcowych – zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Podsumowując</b>, badanie Bagel 2012 różniło się od pozostałych badań w zakresie analizowanej populacji chorych z powodu łagodniejszego nasilenia łuszczycy plackowatej i zajęcia skóry głowy. Ponadto, w badaniach: Tying 2006, Bagel 2012, Gottlieb 2011, Strober 2011, stosowano dawki etanerceptu inne od dawki zarejestrowanej w ChPL, z tego względu wykluczono je z analizy. Pozostałe badania: <b>Leonardi 2003, Papp 2005, Gottlieb 2003, van de Kerkof 2008, cechowała istotna homogenność, pozwalająca na zagregowanie wyników.</b></p>						
<b>Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego INFLIKSYMAB vs ETANERCEPT</b>						
<p style="text-align: center;"><b>Ze względu na istotne podobieństwa badań</b> w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodyki (badania randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> względem placebo, wielośrodkowe),</li> <li>• charakterystyki populacji pacjentów (chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat; ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego),             <ul style="list-style-type: none"> <li>• schematu leczenia (stosowanie zarejestrowanych dawek podawanych zgodnie z zaleceniami ChPL),</li> <li>• okresu leczenia (10 tygodni badania z zastosowaniem infliksymabu i 12 tygodni badania z zastosowaniem etanerceptu),</li> </ul> </li> <li>• analizowanych punktów końcowych (zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa),</li> </ul> <p><b>możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego między badaniami: Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005, Menter 2007, Yang 2011 (infliksymab vs placebo) vs Leonardi 2003, Papp 2005, Gottlieb 2003, van de Kerkof 2008 (etanercept vs placebo).</b></p>						

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 99. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego/ metaanalizy randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem infliksymabu względem adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu poprzez wspólny komparator – metotreksat - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.**

Referencja	Metodyka badania	Schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Utrata pacjentów z badania/ obserwacji	Punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>INFLIKSYMAB vs METOTRKSAT</b>						
[21] Barker i wsp. 2011, [22] NCT00251641	RCT, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, brak danych jakiego typu ( <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> ).	Grupa badana: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) N=653. Grupa kontrolna: metotreksat 15 mg/tydzień (możliwość zwiększenia dawki do 20 mg/tydzień) N=215. W 16. tygodniu pacjenci mieli możliwość zmiany leczenia.	Okres leczenia: 16 tygodni (infuzje w 0., 2., 6., 14., 22. tygodniu). Okres obserwacji: 26 tygodni.	200/868 (23,0%*).	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 2., 6., 10., 14., 18., 22., 26. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 16. i 26. tygodniu. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% lub 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI podczas kolejnych wizyt kontrolnych. Średnia zmiana w wartości wskaźnika PASI względem wartości wstępnych. Mediana czasu do uzyskania $\geq 75\%$ poprawy względem wartości wstępnych ocenianej za pomocą wskaźnika PASI. Średnia zmiana oceny jakości życia względem wartości wstępnych z zastosowaniem wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 w 10., 16., 26. tygodniu. Ocena wskaźnika aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. <i>Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index</i> ; RADAI). Ocena jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D (ang. <i>EuroQoL Health Questionnaire-5 Dimensions</i> ). Profil bezpieczeństwa.	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: $\geq 12$ (średnia $\pm$ SD: grupa badana: 21,4 $\pm$ 8,0, grupa kontrolna: 21,1 $\pm$ 7,6). Wiek: 18-75 lat. Zajęcie $\geq 10\%$ ciała. Łuszczycza zdiagnozowana $\geq 6$ miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 17,0-18,8 lat (zależnie od grupy)). Kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego. Chorzy wcześniej nieleczeni metotreksatem.
<b>ADALIMUMAB vs METOTRKSAT</b>						
[39] Saurat i wsp. 2008, [40] Revicki i wsp. 2008, [41] Reich i wsp. 2010,	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIA, typu	Grupa badana: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=108. Grupa kontrolna I: placebo N=53.	Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 26 tygodni.	15/271 (5,5%).	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI [główny punkt końcowy]. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90$ lub	Chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wskaźnik PASI: $\geq 10$ (średnia $\pm$ SD [zakres]): grupa badana: 20,2 $\pm$ 7,4 [10,4; 52,9], grupa kontrolna I: 19,2 $\pm$ 6,9 [6,5; 38,1], grupa kontrolna II: 19,4 $\pm$ 7,4 [9,3; 46,6].

#### 14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

<p>[42] Saurat i wsp. 2011, [43] Navarini i wsp. 2011, [44] Navarini i wsp. 2012, [45] Navarini i wsp. 2014</p>	<p>superiority względem placebo i non-inferiority względem metotreksatu.</p>	<p>Grupa kontrolna II: metotreksat 7,5-25 mg/tydzień (doustnie) N=110.</p>		<p>100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu. Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D w 16. tygodniu. Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (ang. <i>Patients's Global Assessment</i>) w 16. tygodniu. Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 16. tygodniu. Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 16. tygodniu. Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Wiek: ≥18 lat. Zajęcie ≥10% ciała. Łuszczycą zdiagnozowana ≥12 miesięcy wcześniej (czas trwania choroby [średnia]: 17,9-18,9 lat (zależnie od grupy)). Kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, leczeni miejscowo. Chorzy wcześniej nieleczeni z zastosowaniem metotreksatu i antagonisty TNF.</p>
<b>Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego INFLIKSYMAB vs ADALIMUMAB</b>					
<p>Badania cechowało istotne podobieństwo w fazie porównania z placebo w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metodyki – badania randomizowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, wieloośrodkowe, z wyjątkiem zamaskowania (badanie Baker 2011 – otwarte, badanie Saurat 2008 – podwójnie zamaskowane),</li> <li>• charakterystyki populacji pacjentów – chorzy w wieku ≥18 lat; ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wskaźnik PASI [średnia]: Baker 2001 – 21,1-21,4, Saurat 2008 – 19,2-20,2); łuszczycą zajmowała ≥10% powierzchni ciała; chorobę zdiagnozowano ≥6 miesięcy wcześniej,</li> <li>• schematu leczenia – infliksymab stosowany w zarejestrowanej dawce 5 mg/dobę w badaniu Baker 2011, a w badaniu Saurat 2008 adalimumab stosowany w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co 2. tydzień, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL, natomiast zastosowane dawki wspólnego komparatora – metotreksatu różniły się: w badaniu Baker 2011 – 15-20 mg/tydzień, a w badaniu Saurat 2008 – 7,5-25 mg/tydzień,</li> <li>• okresu leczenia – 16 tygodni,</li> <li>• niewielkiego odsetka pacjentów utraconych z badania/obserwacji,</li> <li>• analizowanych punktów końcowych – zmiany oceniane za pomocą wskaźnika PASI, ogólnej oceny lekarza (PGA), wskaźnika jakości życia DLQI, profilu bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Podsumowując, ze względu na zastosowanie różnych dawek komparatora pośredniego – metotreksatu – nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego.</b></p>					

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

#### 14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) odnaleziono łącznie 13 badań nieopublikowanych, dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Remsima® stosowanego w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 100. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy [154]-[166].**

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[154]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00760669</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post Marketing Surveillance of Remicade in Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Psoriasis Patients.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Janssen Korea.</p>	Prospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Badanie zakończone.	Pacjenci ze zdiagnozowanym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), zeszywniającym zapaleniem stawów (ZZSK).	1061	<p><u>Grupa z RZS:</u> infliksymab w dawce 3 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni (dożylnie) oraz metotreksat</p> <p><u>Grupa z ZZSK i ŁZS:</u> infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni (dożylnie)</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u> 30 tygodni.</p>	Maj 2007 – kwiecień 2011
[155]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00106847</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Infliximab Induction Therapy Followed by Multiple Regimens of Maintenance Infliximab Therapy in Patients With Plaque-Type Psoriasis.</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, fazy III, podwójnie ślepa próba.</p> <p>Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.</p>	Badanie zakończone.	Pacjenci ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą.	Nie określono.	<p><u>Grupa badana:</u> infliksymab w dawce 3 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6, 14 i następnie co 4 tygodnie (dożylnie)</p> <p><u>Grupa badana:</u> infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6, 14 i następnie co 4 tygodnie</p>	Styczeń 2003 – Lipiec 2005

	<u>Sponsor badania:</u> Centocor Inc.					(dożylnie)  <u>Grupa kontrolna:</u> placebo przez 16 tygodni, potem infliksymab w tygodniu 16, 18, 22 a następnie co 8 tygodni (dożylnie)  <u>Czas trwania terapii:</u> 46 tygodni.	
[156]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01706692  <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics.  <u>Sponsor badania:</u> Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies.	Prospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Trwa rekrutacja.	Pacjenci z łuszczycą.	500	<u>Grupa badana:</u> Adalimumab, Infliksymab, Etanercept, Ustekinumab, Cyklosporyna, Kwas fumarowy lub Metotreksat. Dawkowania nie podano.	Lipiec 2011 – Czerwiec 2021
[157]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01657513  <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Production of Antibodies Against Tnf-alfa Blockers in Patients With Psoriasis.  <u>Sponsor badania:</u> University Hospital, Gentofte, Copenhagen.	Badanie interwencyjne, Open-Label. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Nieznane.	Pacjenci z łuszczycą.	60	Adalimumab, Infliksymab lub Etanercept.  Dawkowania nie podano.  <u>Czas trwania terapii:</u> 12 miesięcy	Czerwiec 2012 – Lipiec 2013
[158]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01233583  <u>Oficjalny tytuł badania:</u>	Badanie prospektywne, kliniczno-kontrolne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Nieznane.	Pacjenci z łuszczycą.	40	<u>Betametazon:</u> 15 g/dzień (maść)  <u>Acitretyna:</u>	Czerwiec 2010 – Marzec 2012

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	<p>Enumeration and Functional Evaluation of Regulatory T-cells in Psoriasis Patients Before and After Treatment With: Calcipotriol/Betamethasone, Acitretin, Narrow-Band UVB and Anti-TNF Alpha Therapy (Etanercept, Adalimumab and Infliximab).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> University of Aberdeen</p>					<p>50 mg/dobę (doustnie)</p> <p><u>Etanercept:</u> 50 mg dwa razy w tygodniu (podskórnie)</p> <p><u>Adalimumab:</u> 80 mg pierwsza dawka, po tygodniu 40 mg i następnie co drugi tydzień (podskórnie)</p> <p><u>Infliksymab:</u> 3 oddzielne dawki po 5 mg/kg masy ciała (dożylnie)</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u> 6 tygodni.</p>	
[159]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00658827</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Exposure to Remicade (Infliximab) During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Psoriasis: a Review and Analysis of Birth Outcomes From the Swedish, Danish and Finnish Medical Birth Registers.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Janssen Biotech.</p>	<p>Prospektywne badanie kohortowe oceniające profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Badanie w toku, rekrutacja zakończona.</p>	<p>Kobiety w wieku rozrodczym, które chorują na zapalenie jelit, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.</p>	<p>370</p>	<p>Brak danych.</p>	<p>Październik 2006 – Wrzesień 2014</p>
[160]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02148640</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety</p>	<p>Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Rekrutacji jeszcze nie rozpoczęto.</p>	<p>Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartretyzmem, łuszczycowym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, przewlekłą łuszczycą oraz chorobą Crohna.</p>	<p>500</p>	<p>CT-P13 i infliksymab.</p> <p>Dawkowania nie określono.</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u> 52 tygodnie.</p>	<p>Październik 2014 – Maj 2016</p>



	<p>and efficacy of switching from innovator infliximab to biosimilar inliximab compared with continued treatment with innovator infliximab in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis, crohn's disease and chronic plaque psoriasis the nor-switch study.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Diakonhjemmet Hospital.</p>						
[161]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00261976</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Long-term Safety Follow-up of REMICADE (RESULTS).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Centocor.</p>	<p>Badanie obserwacyjne. Prospektywne badanie kohortowe oceniające profil bezpieczeństwa.</p>	Zakończone.	Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna i łuszczycą.	2971	<p>Infliksymab. Brak danych na temat dawkowania.</p> <p><u>Czas trwania obserwacji:</u> 5 lat.</p>	Luty 2002 – Marzec 2012
[162]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01848028</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: German Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.</p>	<p>Badanie obserwacyjne. Prospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.</p>	Rekrutacja uczestników.	Dorośli pacjenci z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów.	3500	<p>Ester kwasu fumarowego, metotreksat, cyklosporyna, etanercept, infliksymab, adalimumab, ustekinumab, golimumab. Dawkowania nie podano.</p> <p><u>Czas trwania obserwacji:</u> 10 lat.</p>	Styczeń 2008 – Lipiec 2017
[163]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02075697</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u></p>	<p>Badanie obserwacyjne. Prospektywne badanie kohortowe oceniające profil bezpieczeństwa.</p>	Rekrutacja uczestników.	Pacjenci z łuszczycą.	1887	<p>Infliksymab, etanercept, efalizumab, adalimumab, ustekinumab, metotreksat,</p>	Październik 2008 – Październik 2020

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	<p>Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Fundación Academia Española de Dermatología.</p>					<p>cyklosporyna, acitetryna i fototerapia. Dawkowania nie podano.</p> <p><u>Czas trwania obserwacji:</u> 5 lat.</p>	
[164]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01356758</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Cardiovascular Risk Assessment in Patients With Severe Psoriasis Treated With Biologic Agents.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> University of Aarhus.</p>	<p>Badanie obserwacyjne. Prospektywne badanie kliniczno-kontrolne oceniające profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Badanie w toku, rekrutacja zakończona.</p>	<p>Pacjenci z łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, miażdżycą.</p>	90	<p>Adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab. Dawkowania nie podano.</p> <p><u>Czas trwania obserwacji:</u> 4 lata.</p>	<p>Marzec 2011 – Sierpień 2015</p>
[165]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT001504113</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Impact of Targeted Therapy on Microorganism in Patients With Psoriasis.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> National Taiwan University Hospital.</p>	<p>Badanie obserwacyjne. Prospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Trwa rekrutacja uczestników.</p>	<p>Pacjenci z łuszczycą.</p>	100	<p>Nie określono.</p>	<p>Lipiec 2011 – Czerwiec 2015</p>
[166]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00224562</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> The RATIO Registry: French Registry on Opportunistic and Severe Bacterial Infections and Lymphoma in Patients Treated With TNF-<math>\alpha</math> Antagonists.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.</p>	<p>Kliniczno-kontrolne badanie obserwacyjne.</p>	<p>Nieznany</p>	<p>Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Crohna, zeszywniającym zapaleniem stawów, łuszczycą.</p>	<p>Nie określono.</p>	<p>Nie określono.</p>	<p>Luty 2004</p>

## 14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 69 badań klinicznych o niższej wiarygodności (opisanych w 72 referencjach):

- 6 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną [82]-[87],
- 5 retrospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną [88]-[92],
- 19 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [93]-[114],
- 9 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [115]-[123],
- 30 opisów przypadku [124]-[153],

dotyczące zastosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 101. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.

Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[82] Saraceno i wsp. 2013</p>	<p style="text-align: center;">Infliksymab (N=20) vs adalimumab (N=20) vs etanercept (N=20)</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali &gt;75% poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika NAPSI (n/N [%]):</u> Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 13/20 (65%); adalimumab 10/20 (50%); etanercept 9/20 (45%).</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali &lt;75% poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika NAPSI (n/N [%]):</u> Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 7/20 (30%); adalimumab 8/20 (40%); etanercept 7/20 (35%).</p> <p><u>Brak poprawy względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika NAPSI (n/N [%]):</u> Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 1/20 (5%); adalimumab 2/20 (10%); etanercept 4/20 (20%).</p> <p><u>Poprawa względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika NAPSI (średnia [SD]):</u> Wartość początkowa: infliksymab 33,3 (± 9,76); adalimumab 33,1 (± 14,9); etanercept 34,8 (± 12,38). Po 14 tygodniach obserwacji: infliksymab 14,9 (± 4,20) p&lt;0,001; adalimumab 21,0 (± 8,91); etanercept 23,6 (± 10,43). Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 3,1 (± 3,27) p&lt;0,00001; adalimumab 11,4 (± 4,60) p&lt;0,0002; etanercept 10,60 (± 5,25) p&lt;0,0016.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Leczenie przy zastosowaniu ocenianych substancji było dobrze tolerowane.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>W grupie stosującej infliksymab obserwowano znaczącą poprawę odnośnie zmniejszenia nasilenia łuszczycy paznokci po 14 tygodniach leczenia, natomiast w grupach adalimumabu i etanerceptu po 24 tygodniach.</p>
<p>[83] Piaserico i wsp. 2014</p>	<p style="text-align: center;">N=105</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika PASI (%) osiągnęło po 16 tygodniach obserwacji 29,0% chorych, a po 24 tygodniach 45,6%.</u></p> <p>Chorzy, którzy zmienili lek z powodu wystąpienia wtórnej utartej skuteczności (zmniejszenie PASI &lt;75%) lub wystąpienia działań niepożądanych/brak tolerancji na lek charakteryzowała większa łatwość osiągnięcia poprawy PASI 75 w porównaniu z chorymi, którzy zmienili lek pomimo braku pierwotnej skuteczności (nigdy nie osiągnęli wskaźnika PASI 75) (HR=2,7 [95% CI: 1,3; 5,5] vs HR=2,0 [95% CI: 1,0, 3,9]).</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u> Po 16 tygodniach leczenia drugim inhibitorem TNF alfa: infliksymab 26,6%; adalimumab 38,3%; etanercept 14,4% Po 24 tygodniach leczenia drugim inhibitorem TNF alfa: infliksymab 40,4%; adalimumab 58,0%; etanercept 29,8%</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie oceniano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki prospektywnego otwartego badania wykazały, że przejście na drugi inhibitor TNF alfa może być skuteczne w przypadku leczenia niektórych chorych na łuszczycę, w szczególności w przypadku braku wtórnej skuteczności leczenia na uprzednio stosowany inhibitor TNF alfa lub z powodu braku tolerancji na ten lek.</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<p>[84] Noda i wsp. 2011</p>	<p style="text-align: center;">Inflixymab (N=10) vs adalimumab (N=11)</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u> Po 4 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 63,6%. Po 8 tygodniach obserwacji: 80,0% vs 81,8%. Po 16 tygodniach obserwacji: 90,0% vs 81,8%. Po 24 tygodniach obserwacji: 80,0% vs 81,8%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u> Po 4 tygodniach obserwacji: 30,0% vs 36,4%. Po 8 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 63,6%. Po 16 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 81,8%. Po 24 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 81,8%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u> Po 8 tygodniach obserwacji: 40,0% vs 27,3%. Po 16 tygodniach obserwacji: 50,0% vs 63,6%. Po 24 tygodniach obserwacji: 50,0% vs 54,5%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do skóry głowy oceniana przy pomocy wskaźnika PSSI (%):</u> Po 4 tygodniach obserwacji: 80,0% vs 36,4,8%. Po 8 tygodniach obserwacji: 90,0,0% vs 54,5%. Po 16 tygodniach obserwacji: 100,0% vs 63,6%. Po 24 tygodniach obserwacji: 90,0% vs 72,7%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 75\%</math> poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do skóry głowy oceniana przy pomocy wskaźnika PSSI (%):</u> Po 4 tygodniach obserwacji: 50,0% vs 27,3%. Po 8 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 45,5%. Po 16 tygodniach obserwacji: 90,0% vs 54,5%; p=0,15. Po 24 tygodniach obserwacji: 70,0 vs 54,5%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 90\%</math> poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do skóry głowy oceniana przy pomocy wskaźnika PSSI (%):</u> Po 4 tygodniach obserwacji: 30,0% vs 9,1%. Po 8 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 45,5%. Po 16 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 45,5%. Po 24 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 54,5%.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych jak gruźlica czy zapalenie płuc. U pacjentów stosujących adalimumab obserwowano reakcje w miejscu podania, przy czym w grupie stosującej infliksymab nie zostały odnotowane.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p style="text-align: center;">Zastosowanie adalimumabu lub infliksymabu było skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[85] Emerit i wsp. 2011</p>	<p>Do badania włączono pacjentów z przewlekłą postacią łuszczycy plackowatej N=57 (40 ukończyło leczenie: 17 kobiet, 23 mężczyzn; średnia wieku: 55,1±13,8 lat). Natomiast grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy N=40 (17 kobiet, 23 mężczyzn; średnia wieku: 54,7±12,3). Pacjenci z grupy badanej byli poddani leczeniu z zastosowaniem terapii: PUVA (N=10), nUVB (N=10), dożylnie wlewy infliksymabu 5mg/kg m.c w 0, 2, 4 tygodniu, następnie co 8 tygodni (N=10) lub z zastosowaniem etanerceptu podawanego podskórnie w dawce 25 mg/ tydzień (N=10). W przypadku leków biologicznych czas trwania badania wynosił 12 miesięcy. Ocena zmian skórnych dokonano w oparciu o skalę PASI.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wykluczenie z badania z powodu braku odpowiedzi klinicznej: N=13 (infliksymab 3, etanercept 3). Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych: N=4 (etanercept 2). <u>Infliksymab</u>: PASI po 12 tygodniach=2.1±0.7 (w tygodniu 0=22.3±6.5); <u>Etanercept</u>: PASI w 12 tygodniu=3.7±1.2 (w tygodniu 0=21.4±6.1).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Brak informacji na temat profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki badania ukazują większą skuteczność infliksymabu w zakresie redukcji zmian w skali PASI w stosunku do etanerceptu.</p>
<p>[86] NCT00254982</p>	<p>Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie grupy. Badana grupa I (GI): N=297; 87 kobiet, 210 mężczyzn; wiek 18-83 lat z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie wykazali efektów leczenia lub występowały przeciwwskazania do leczenia co najmniej dwoma rodzajami dostępnych terapii systemowych. Badana grupa II (GII): N=296; 101 kobiet, 195 mężczyzn; wiek 18-83 lat z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przeszli leczenie wstępne za pomocą nie więcej niż jednej z dostępnych terapii systemowych. W obydwóch grupach zastosowano leczenie infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5mg/kg m.c. w 0, 2, 6 i 14 tygodniu.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wykluczenie z badania bez podania przyczyny: GI 2, GII 1; z powodu braku skuteczności: GI 5, GII 3; braku ciągłości w przyjmowaniu leku: GI 5, GII 3; działań niepożądanych: GI 18, GII 16; na prośbę pacjenta: GI 1, GII 1; naruszenia kryteriów włączenia lub wyłączenia: GII 2; odstępstw od protokołu: GI 1, GII 1; zdiagnozowania gruźlicy: GI 1, GII 1; wykrycia nowotworu: GII 2; wystąpienia oportunistycznej infekcji: GI 1; nieprawidłowych wyników badania funkcji wątroby: GI 2, GII 1. Badanie ukończyło 261 pacjentów z grupy I i 265 pacjentów z grupy II. Pacjenci, którzy osiągnęli wynik PASI75 lub lepszy: GI 73,9% GII 69,8%.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Powiększenie węzłów chłonnych: GII 1, dusznica bolesna: GI 1, migotanie przedsionków: GII 1, zaburzenia sercowo-naczyniowe: GII 1, nagła utrata słuchu: GII 1, zawroty głowy: GI 1, ślepotą jednostronna: GII 1, odwarstwienie siatkówki: GI 1, zaburzenia ciała szklistego: GI 1, zapalenie dwunastnicy: GII 1, wrzody żołądka: GII 1, niezżyt żołądka: GII 1, wrzody przełyku: GII 1, wymioty: GI 2, osłabienie: GI 1, dreszcze: GI 1, reakcja na wlew: GI 3 GII 2, obrzęk: GI 2, gorączka: GI 1 GII 1, nagła śmierć sercowa: GI 1, reakcja anafilaktyczna: GII 1, choroba posurowicza: GI 2, zapalenie płuc: GI 1, gruźlica płuc: GI 1, infekcje skóry: GI 1, zapalenie migdałków: GI 1, gruźlica: GII 1, stłuczenia GI 1, złamanie kręgów lędźwiowych: GII 1, krwotok pozabiegowy: GII 1, złamanie mostka: GI 1, uraz kręgów szyjnych: GI 1, nieprawidłowe wyniki testów wątroby: GI 1 GII 1, zwiększony poziom transaminaz: GI 3 GII 1, hipokaliemia: GII 1, bóle stawów: GI 1, wypadnięcie dysku: GI 1, osłabienie mięśni: GI 1, bóle mięśni: GI 1, bóle kończyn: GI 1 GII 1, artropatia łuszczycowa: GI 1, nowotwór złośliwy płuc: GII 1, mikrozatorowość rakowa naczyń chłonnych: GII 1, złośliwy wysięk: GII 1, nowotwór złośliwy nerki: GII 1, rak jajnika: GII 1, utrata przytomności: GI 1, zatrzymanie moczu: GII 1, zapalenie najądrza: GI 1, kaszel: GI 1, duszność: GI 2, atopowe zapalenie skóry: GII 1, świąd: GI 1, łuszczyca: GI 4, GII 1, pokrzywka: GI 1, usunięcie kaletki maziowej: GI 1, operacja cewki moczowej: GII 1, zapaść: GI 1, nadciśnienie: GII 1, niedociśnienie: GI 1, wstrząs: GII 1, objawy grypopodobne: GI 22 GII 19, zapalenie nosogardzieli: GI 35 GII 17, ból głowy: GI 25 GII 20.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki badania ukazują dużą skuteczność infliksymabu w zakresie redukcji zmian w skali PASI.</p>

[87] Goedkoop i wsp. 2004	<p>Do badania włączono 12 pacjentów (6 kobiet i 6 mężczyzn) ze zdiagnozowaną łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, u których zdiagnozowano chorobę na minimum 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Włączono tylko pacjentów, u których obecne były co najmniej 2 obszary (placki) łuszczycy na skórze.</p> <p>Pacjentów losowo podzielono na 2 grupy sześciuosobowe – jedna grupa otrzymała infliksymab (3 mg/kg), a druga placebo. Przed podaniem infliksymabu oraz 48 godzin po podaniu wykonano punktowe biopsje skóry z obszaru placków łuszczycowych. Fragmenty tkanek poddano analizom immunohistochemicznym aby oszacować liczbę limfocytów T.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Zaobserwowano istotną redukcję średniej liczby limfocytów T w zmienionym chorobowo naskórku po zastosowaniu infliksymabu: przed podaniem leku – 37 (11) komórek/mm, 48 godzin po podaniu leku – 26 (11) komórek/mm, (p=0,028). Efektu terapii nie odnotowano w grupie przyjmującej placebo.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	<p>Obniżenie liczby komórek odpornościowych (limfocytów T) w tkankach zmienionych chorobowo u pacjentów z łuszczycą może być spowodowane zmniejszoną migracją komórek w miejsce stanu zapalnego po podaniu infliksymabu. Potwierdza to przeciwzapalne działanie tego leku.</p>
<b>Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną</b>	
[88] Esposito i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">Infliksymab (N=147) vs adalimumab (N=114) vs etanercept (N=389).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Ogólne przestrzeganie zaleceń lekarza (<i>adherence</i>) po okresie obserwacji wynoszącym 28,9 ±15,4 miesiąca wyniosło 72,6%.</p> <p>Analiza jednowymiarowa wykazała tendencję do dłuższego czasu leczenia przy zastosowaniu etanerceptu (średnio 51,4 miesiąca) w porównaniu do stosowania infliksymabu (średnio 36,8 miesiąca) i adalimumabu (średnio 34,7 miesiący) (p&lt;0,0001).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przerwanie leczenia z powodu pierwotnej i wtórnej nieskuteczności leczenia obserwowano u 5,2% i 14,5% chorych (odpowiednio – pierwotna: infliksymab 6,1%, adalimumab 7,9%, etanercept 4,1%; wtórna: infliksymab 21,8%, adalimumab 19,3%, etanercept 10,3%), przy czym rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych wystąpiła u 4,5% chorych (29 przypadków) – infliksymab 8,8%, adalimumab 4,4%, etanercept 2,8%). Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności obserwowano u 14,4% stosujących etanercept, u 27,9% leczonych przy pomocy infliksymabu oraz u 27,2% stosujących adalimumab. Do niezależnych predyktorów wycofania się z udziału w badaniu należały: płeć żeńska (HR=1,386), leczenie adalimumabem i infliksymabem w połączeniu z etanerceptem (odpowiednio: HR=2,715, HR=1,796) oraz jednoczesne stosowanie leczenia systemowego jako terapii ratunkowej w porównaniu do monoterapii (HR=1,962).</p>
WNIOSKI	<p style="text-align: center;">Etanercept charakteryzował się lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych w porównaniu do infliksymabu czy adalimumabu.</p>
[89] Kyriakou i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">Infliksymab (N=14) vs adalimumab (N=16) vs etanercept (N=14).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika NAPSI (mediana [zakres]):</u>          Po okresie 12 tygodni: infliksymab 48,00% [40,20; 66,67]; adalimumab 35,07% [25,00; 52,63]; etanercept 41,72% [39,58; 46,43]; p=0,000.          Po okresie 24 tygodni: infliksymab 80,47% [66,66; 90,20]; adalimumab 70,29% [66,67; 80,29]; etanercept 76,15% [62,50; 85,51]; p=0,000.          Po okresie 48 tygodni: infliksymab 95,11% [89,55; 97,30]; adalimumab 89,53% [75,00; 94,89]; etanercept 92,85% [84,38; 96,05]; p=0,000.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości początkowych oceniana przy pomocy wskaźnika PASI (mediana [zakres]):</u>          Po okresie 12 tygodni: infliksymab 69,23% [48,59; 81,43]; adalimumab 64,80% [38,19; 73,58]; etanercept 66,53% [33,67; 79,43]; p=0,273.          Po okresie 24 tygodni: infliksymab 90,00% [79,66; 94,78]; adalimumab 87,77% [77,55; 92,34]; etanercept 88,88% [76,43; 93,92]; pp=0,260.          Po okresie 48 tygodni: infliksymab 98,97% [96,60; 100,00]; adalimumab 97,87% [96,11; 99,16]; etanercept 98,08% [96,71; 100,00]; p=0,054.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>WNIOSKI</b>	Wszystkie leki są istotnie statystycznie skuteczne w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika NAPSI. <b>Infliksymab powinien być stosowany w pierwszej kolejności przed adalimumabem i etanerceptem w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</b>
<b>[90] Sánchez-Regaña i wsp. 2010</b>	<p>N=84 (27,4% łagodna postać łuszczycy; 53,6% ciężka postać łuszczycy) – n=35 otrzymało leczenie przy zastosowaniu leków biologicznych (infliksymab N=8, adalimumab N=9, etanercept N=8).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>  <u>Łuszczycza paznokci - zmniejszenie według skali NAPSI (leczenie biologiczne ogółem):</u>  Leczenie biologiczne: z 17,5 (wartość wyjściowa) do 11,2 (po 12 tygodniach), 4,7 (po 24 tygodniach), 1,9 (po 48 tygodniach leczenia)  <u>Odsetek zmiany w skali NAPSI (% [95%CI]):</u>  Po okresie 12 tygodni: infliksymab 50,1% [38,7; 61,4]; adalimumab 36,6% [24,2; 49,0]; etanercept 24,3 [16,4; 32,4]  Po okresie 24 tygodni: infliksymab 80,6% [73,2; 88,0]; adalimumab 73,1% [64,7; 81,4]; etanercept 68,2 [60,7; 75,7]  Po okresie 48 tygodni: infliksymab 91,5% [86,5; 96,5]; adalimumab 84,2% [75,6; 92,7]; etanercept 86,7 [77,8; 95,6]  <u>Łuszczycza skóry – odsetek pacjentów , którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (leczenie biologiczne ogółem):</u>  Po 12 tygodniach – 22,9%  Po 24 tygodniach – 80,0%  Po 48 tygodniach leczenia – 94,3%  <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (n/N [%]):</u>  Po okresie 12 tygodni: infliksymab 7/8 (87,5%); adalimumab 1/8 (12,5%); etanercept 0/9 (0%)  Po okresie 24 tygodni: infliksymab 8/8 (100%); adalimumab 9/9 (100%); etanercept 8/9 (88,9%)  Po okresie 48 tygodni: infliksymab 1/8 (12,5%); adalimumab 8/8 (100%); etanercept 8/8 (100%)  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>  Nie analizowano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jest skuteczny zarówno w leczeniu łuszczycy paznokci jak i skóry u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią.
<b>[91] Gniadecki i wsp. 2011</b>	<p>Infliksymab (N=144) vs adalimumab (N=427) vs etanercept (N=311).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>  <u>Wskaźnik zastosowania terapii:</u>  Infliksymab vs adalimumab: (HR vs infliksymab 3,70 [95%CI=1,99; 6,89])  Infliksymab vs etanercept: (HR vs infliksymab 3,18 [95%CI=1,72; 5,86])  Różnica pomiędzy infliksymabem i etanerceptem lub adalimumabem była istotna statystycznie (p&lt;0,0001), przy czym nie było statystycznej różnicy między etanerceptem i adalimumabem.  <u>4-letni wskaźnik przeżycia leku:</u>  4-letnie przeżycie leku obserwowano w zakresie od 40% dla etanerceptu lub adalimumabu w porównaniu z 70% dla infliksymabu.  Adalimumab wykazał nieco gorsze wyniki w zakresie przeżywalności leku w porównaniu z infliksymabem i etanerceptem (HR 0,64 [95%CI=0,47; 0,95]).  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>  Profil bezpieczeństwa wszystkich analizowanych substancji był porównywalny. Działania niepożądane odnotowano u 39,8% stosujących adalimumab, 39,2% leczonych przy pomocy etanerceptu oraz u 38,2% leczonych infliksymabem. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było zakażenie.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Ogólna skuteczność analizowanych leków zmniejsza się w czasie. Do głównych powodów związanych z przerwaniem leczenia należała utrata skuteczności oraz działania niepożądane. Stosowanie infliksymabu wiąże się z najlepszą przeżywalnością leku, po 4-latach stosowania 70% chorych wciąż stosuje infliksymab.

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<p>[92] Inzinger i wsp. 2012</p>	<p>Pacjenci (N=172, 61 kobiet i 111 mężczyzn), w wieku powyżej 18 lat, z przewlekłą postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli wcześniej leczeni za pomocą PUVA i/lub co najmniej 1 lekiem biologicznym. U pacjentów włączonych do badania były zastosowane następujące schematy leczenia: terapia PUVA: N=64 (8-MOP: N=46; 5-MOP: N=17), terapia lekami biologicznymi: N=96 (jeden lek biologiczny: N=81; dwa lub więcej leków biologicznych: N=15), terapia PUVA+lek biologiczny: N=12 (5-MOP a następnie jeden lek biologiczny: N=2; 8-MOP a następnie jeden lek biologiczny: N=4; 8-MOP a następnie dwa lub więcej leków biologicznych: N=6). Punkt końcowy określano jako całkowity klirens (ang. <i>Complete Clearance</i>, CR) lub osiągnięcie PASI 90, PASI 75 lub PASI 50.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</b> Wykluczenie z badania z powodu braku odpowiedzi na leczenie: N=22. Skuteczność kliniczna mierzona po co najmniej 12 tygodniach dla leczenia biologicznego. Adalimumab: CR – 1 (6%); PASI 90 – 4 (22%); PASI 75 – 10 (56%); PASI 50 – 13 (72%); P=0,0034. Etanercept: CR – 2 (6%); PASI 90 – 11 (29%); PASI 75 – 15 (39%); PASI 50 – 32 (84%); P= 0,0000086. Inflixymab: CR – 2 (29%); PASI 90 – 5 (71%); PASI 75 – 7 (100%); PASI 50 – 7 (100%); P= 0,36. Ustekinumab: CR – 1 (6%); PASI 90 – 7 (39%); PASI 75 – 12 (67%); PASI 50 – 16 (89%); P= 0,028.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b> Brak informacji na temat profilu bezpieczeństwa.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Celem badania było porównanie względnej skuteczności terapii PUVA vs leki biologiczne pod względem redukcji współczynnika PASI. Analiza wykazała większą skuteczność PUVA w stosunku do innych leków biologicznych oraz podobną skuteczność w stosunku do infliksymabu.</p>
<p><b>Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej</b></p>	
<p>[93] Gottlieb i wsp. 2012 + [94] NCT00527072</p>	<p>Chorzy na łuszczycę z wcześniejszym brakiem odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu etanerceptu (N=217).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> <u>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PGA (n/N, % [95%CI]):</u> Po 10 tygodniu obserwacji: 138/215, 65,4% [58,6; 71,8]; p=0,05 Po 26 tygodniu obserwacji: 122/215, 61,3% [54,2; 68,1]; p=0,05 <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥50% poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do skóry głowy ocenianą przy pomocy wskaźnika PSSI (n/N, % [95%CI]):</u> Po 10 tygodniu obserwacji: 167/215, 79,1% [73,0; 84,4]; p=0,05 Po 26 tygodniu obserwacji: 135/215, 64,6% [57,7; 71,1]; p=0,05</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Obserwowane działania niepożądane związane z przejściem z etanerceptu na infliksymab były zgodne z ogólnie znanymi działaniami niepożądanymi występującymi w wyniku stosowania infliksymabu u chorych na łuszczycę. Ciężkie działania niepożądane obserwowano u 8 z 215 chorych. Nie stwierdzono przypadków wystąpienia gruźlicy. Reakcje w miejscu podania obserwowano u 7,0% chorych (n=15) oraz na 19 z 1 009 dokonanych iniekcji w czasie trwania badania.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Włączenie infliksymabu do terapii łuszczycy u chorych, którzy charakteryzowali się wcześniejszym brakiem odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu etanerceptu wiązało się z szybką i trwałą poprawą stanu zdrowia.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[94] Bito i wsp. 2014</p>	<p>Badaniem objęto wszystkich pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą, którzy rozpoczęli leczenie lekami biologicznymi na Oddziale Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Kobe (Japonia) i w szpitalach współpracujących. W badaniu uczestniczyło 45 pacjentów leczonych przy użyciu adalimumabu i 26 pacjentów, którym podawano infliksymab.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W przypadku leczenia adalimumabem 44% pacjentów wykazało procentową poprawę wskaźnika PASI powyżej 75%, natomiast 33% pacjentów w zakresie 50%-75%, w 12 tygodniu terapii. W 48 tygodniu leczenia 59% i 26% pacjentów wykazało procentową poprawę wskaźnika PASI odpowiednio: powyżej 75% i powyżej 50% a poniżej 75%. W przypadku leczenia infliksymabem, 55% pacjentów wykazało procentową poprawę wskaźnika PASI powyżej 75%, natomiast 14% pacjentów w zakresie 50%-75% w 12 tygodniu terapii. W 48 tygodniu leczenia, 56% i 28% pacjentów wykazało procentową poprawę wskaźnika PASI odpowiednio: powyżej 75% i powyżej 50% a poniżej 75%. Pozytywny wskaźnik ADAs zaobserwowano w 50% przypadków, podczas leczenia adalimumabem i w 41% przypadków w trakcie terapii infliksymabem. U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał następowało zmniejszenie odpowiedzi klinicznej, a badania wykazały ujemną korelację pomiędzy mianem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Pacjenci z wysokim mianem ADAs wykazywali zmniejszoną odpowiedź kliniczną na leczenie. Podczas stosowania infliksymabu zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy produkcją przeciwciał a zmniejszoną odpowiedzią kliniczną na leczenie. Stosowanie terapii lekami biologicznymi wymaga wykonywania pomiarów poziomu ADAs, ponieważ tak jak stężenie leku, ma on znaczny wpływ na skuteczność leczenia.</p>
<p>[96] Schopf i wsp. 2002</p>	<p>Do badania włączono 8 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Pacjenci otrzymywali 5 mg/kg infliksymabu dożylnie w 0, 2 i 6 tygodniu leczenia. Aktywność choroby była monitorowana poprzez wyznaczenie wskaźnika PASI w 0, 2, 4, 6, 8, 10 i 14 tygodniu leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wskaźnik PASI, zarejestrowany przed rozpoczęciem leczenia, obniżył się z 21,8 (SE=4,2) do 3,4 (SD=2) w 10 tygodniu leczenia. W 14 tygodniu leczenia wskaźnik PASI wynosił 7,1 (SD= 2,7). Występowanie świądu również uległo obniżeniu z 2,5 (SD=0,26) do 0,43 (SD=0,2) w 10 tygodniu leczenia i do 0,83 (SD=11,3) w 14 tygodniu leczenia. Podobnie stopień rogowacenia naskórka miał tendencję do normalizacji - z 0,41 mm (SD=0,06) w 0 tygodniu leczenia do 0,14 mm (SD=0,02) w 10 tygodniu leczenia. Ogólnie, u pacjentów nastąpiła prawie 90% poprawa stanu skóry.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie zaobserwowano wystąpienia żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem odczucia zmęczenia podczas infuzji u niektórych pacjentów.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Przeprowadzone otwarte badanie kliniczne wykazało, że terapia z wykorzystaniem infliksymabu jest skuteczna.</p>
<p>[97] Smith i wsp. 2006</p>	<p>Do analizy włączono pacjentów z łuszczycą leczonych infliksymabem w St. John's Institute of Dermatology w latach 2002-2005. Było to 23 pacjentów, u których zastosowano już przynajmniej dwie terapie ogólnoustrojowe przed podaniem infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</b></p> <p>W 10 tygodniu leczenia 95% pacjentów osiągnęło przynajmniej wskaźnik PASI 50, a 77% z nich osiągnęło wskaźnik PASI 75. Skuteczność leczenia utrzymywała się w dłuższym okresie czasu (8/10 pacjentów, u których leczenie trwało ponad 11 miesięcy utrzymali co najmniej wskaźnik PASI 50). Tylko u jednego pacjenta wycofano leczenie z powodu braku skuteczności terapii.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <p>U dwóch pacjentów wystąpiło ciężkie zakażenie ogólnoustrojowe (gruźlica pozapłucna i zapalenie tkanki łącznej). W przypadku 6 osób przerwano leczenie ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych takich jak: reakcja na wlew (2 pacjentów), ciężka małopłytkowość (1 pacjent), wirusowe zapalenie wątroby (1 pacjent) i nowotwór (2 pacjentów).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Z przeprowadzonego badania wynika że infliksymab jest skuteczny, a leczenie daje szybkie rezultaty podczas terapii osób z ciężką, oporną na leczenie łuszczycą. Jednak około 25% pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Dlatego konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych obserwacji, kolejnych kontrolowanych badań porównawczych oraz kontynuacja monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dla pełnej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem infliksymabu.</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<b>[98] Rigopoulos i wsp. 2008</b>	<p>Do badania włączono 18 pacjentów z łuszczycą paznokci, zakwalifikowanych do leczenia z użyciem infliksymabu. Z wszystkich zakwalifikowanych do badania, 13 pacjentów chorowało na łuszczycowe zapalenie stawów, a 5 pacjentów na ciężką postać łuszczycy plackowatej. Punkty końcowe oceniano na początku badania i w 14, 22, 30 i 38 tygodniu leczenia za pomocą wskaźnika NAPSI (ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i>).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Odnotowano znaczącą poprawę u większości pacjentów, po trzeciej infuzji infliksymabu – obniżenie wskaźnika NAPSI z 55,8 na początku leczenia do 29,8 w 14 tygodniu leczenia. Po zastosowaniu 6 infuzji leku, w 38 tygodniu terapii, stwierdzono całkowite ustąpienie łuszczycy paznokci (NAPSI=3,3). U wszystkich pacjentów, po leczeniu odnotowano istotny wzrost jakości życia z równoczesnym obniżeniem punktacji, wyznaczonej na podstawie Międzynarodowego Kwestionariusza Jakości Życia, z 66,3 na początku leczenia do 19,1 w 38 tygodniu leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie odnotowano wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przeprowadzone badania (pomimo braku grupy kontrolnej) sugerują, że infliksymab jest skutecznym lekiem w terapii łuszczycy paznokci występującej równocześnie z ciężką łuszczycą plackowatą bądź łuszczycowym zapaleniem stawów.
<b>[99] Torii i wsp. 2011</b>	<p>Badanie otwarte bez grupy kontrolnej zostało przeprowadzone wśród pacjentów w 32 ośrodkach w Japonii. W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku <math>\geq 16</math> lat, u których zdiagnozowano łuszczycę plackowatą, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycę krostkową lub erytrodermię łuszczycową. Pacjentom podawano infliksymab w dawce 5mg/kg w 0, 2 i 6 tygodniu leczenia, a następnie co 8 tygodni aż do 46 tygodnia terapii. Głównymi punktami końcowymi było uzyskanie wskaźnika PASI 75 w przypadku łuszczycy plackowatej, oraz wskaźnika ARC 20 (20% poprawa zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego) dla łuszczycowego zapalenia stawów i ogólna poprawa stanu zdrowia w przypadku łuszczycy krostkowej i erytrodermii łuszczycowej.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</b></p> <p>Odsetek odpowiedzi PASI 75 w łuszczycy plackowatej wyniósł 72,2% w 10 tygodniu leczenia i 53,6% w 50 tygodniu terapii. Odsetek odpowiedzi ACR 20, dla łuszczycowego zapalenia stawów, kształtował się na poziomie 66,7% w 14 tygodniu leczenia, a następnie wzrósł do 80% w 46 tygodniu terapii. Odpowiedź na leczenie definiowana jako ogólna poprawa stanu zdrowia, w przypadku łuszczycy krostkowej, zawierała się w zakresie 66,7% - 100% w okresie od 2 do 50 tygodnia leczenia, a w przypadku erytrodermii łuszczycowej pomiędzy 75% a 100% w okresie od 2 do 50 tygodnia leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <p>14 pacjentów zrezygnowało z leczenia w trakcie trwania badania. Wśród najczęstszych przyczyn przerwania leczenia podawano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE), niepożądanego działania leku (ADR) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) wynosiła odpowiednio 93,8%, 92,2%, 9,4%. Częstość występowania infekcji wynosiła 70,3%, a reakcji na infuzję 21,9%. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym leku (ADR) było zapalenie nosogardła (21,8%), a następnie gorączka (7,8%).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Pacjenci z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą krostkową lub erytrodermią łuszczycową dobrze tolerowali terapię z użyciem infliksymabu, niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia, a skuteczność leku była stosunkowo wysoka. U licznych pacjentów, którzy nie reagowali na inne formy leczenia jak fototerapia czy leczenie ogólnoustrojowe cyklosporyną lub etretinatem, po podaniu infliksymabu następowała natychmiastowa poprawa. Wyniki sugerują, że infliksymab jest skuteczną formą leczenia u pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą reakcję na istniejące zabiegi.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[100] Ayala i wsp. 2014 + [101] NCT00686595</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie otwarte IV fazy z jednym ramieniem. Do badania włączono 38 dorosłych pacjentów (≥18 lat) z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie reagowali na leczenie etanerceptem lub 24 tygodniowa terapia nie przynosiła rezultatów. Pacjenci włączeni do badania zostali poddani leczeniu z użyciem infliksymabu (5 mg/kg w pięciu dawkach na drodze dożylniej infuzji). Badanie ukończyło 31 pacjentów. Głównym kryterium oceny skuteczności terapii był odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik PASI 75 lub wyższy w 10 tygodniu leczenia.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Dla głównego punktu końcowego, odsetek odpowiedzi dla wskaźnika PASI 75 kształtował się na poziomie 71% (95% CI=56-87). Średnia wartość bezwzględna dla PASI wynosiła 21,0 (odchylenie standardowe SD= 10,7) na początku badania i 4,5 (SD=7,0) w 10 tygodniu. Natomiast średnia wartość redukcji wskaźnika PASI wynosiła 79% (SD=26%) w 10 tygodniu, podczas gdy najwyższy procent redukcji wskaźnika PASI – 89% (SD=14%) zaobserwowano w 18 tygodniu. W przypadku wskaźnika BSA, redukcja w stosunku do wartości początkowych podczas leczenia infliksymabem wyniosła 65% w 10 tygodniu leczenia (SD=33%) i była istotna statystycznie (p&lt;0,001). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75 wynosił 11%, 34% i 94% odpowiednio w 2, 6 i 18 tygodniu leczenia. W 24 tygodniu badania stwierdzono, że 45% pacjentów osiągnęło PASI 90, a 40% PASI 100. Maksymalny spadek wskaźnika SAPASI od początku badania, zaobserwowano w 18 tygodniu leczenia i wynosił on 89% (SD=29%). Przy wykorzystaniu nieparametrycznych testów korelacji wykazano istotną korelację pomiędzy wskaźnikami PASI i SAPASI na każdej wizycie kontrolnej podczas trwania badania (p&lt;0,001). Podczas terapii infliksymabem odnotowano także istotne obniżenie wskaźnika VAS w odniesieniu do wartości początkowej (p&lt;0,001).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W trakcie wizyt kontrolnych odnotowano wystąpienie 56 zdarzeń niepożądanych. U 52,6% pacjentów wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych, a w przypadku 26,3% pacjentów było to zdarzenie niepożądane wynikające ze stosowania leku. Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 10,5% pacjentów, a u 7,9% z powodu ich występowania wycofano leczenie infliksymabem. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły skóry i tkanki podskórnej, układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych i zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Za zdecydowanie związane ze stosowaniem infliksymabu uznano mniej niż połowę zaobserwowanych podczas badania zdarzeń niepożądanych i były to głównie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ( w tym poziom przeciwciał), zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym (zawroty i ból głowy) oraz zaburzenia oddychania.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że u chorych na łuszczycę plackowatą, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą reakcją na leczenie etanerceptem można bezpiecznie wprowadzić terapię z użyciem infliksymabu. Dodatkowo wyniki badania ukazują wysoką skuteczność leczenia infliksymabem, jak również dobrą tolerancję pacjentów na lek, jednak próba została przeprowadzona na małej populacji pacjentów.</p>
<p>[102] Poulalhon i wsp. 2006</p>	<p>Do badania włączono pacjentów N=28 (13 kobiet i 15 mężczyzn) z chroniczną postacią łuszczycy (kryteria włączenia: ciężka postać łuszczycy plackowatej z PASI≥10, erythrodermia łuszczycowa, GPP typu <i>von Zumbusch</i>, niepowodzenie lub nietolerancja na inne systemowe sposoby leczenia). Pacjentom podawano dożylnie infliksymab przez 185 tygodni w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Dodatkowo w przypadku 10 pacjentów (36%) podawano także MTX.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przerwanie leczenia z powodu braku efektów po 3 dawce: N=1, Przerwanie leczenia z powodu decyzji pacjenta po 2 dawce: N=1, Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych: N=5, Przerwanie leczenia z powodu ostrej odpowiedzi na wlew po 2 dawce: N=1, Przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności leczenia: N=8, Przerwanie leczenia z powodu ciąży: N=1, Osiągnięcie wyniku PASI50, PASI75, PASI90 po 3 dawce: N=22 (88%), N=18 (68%), N=13 (52%) Obecność ANA w osoczu w 0 i 22 tyg. leczenia: N=15 (60%) i N=18 (72%) vs Wyjściowo N=3 (12%; P=0,0001 Obecność IgM anty-dsDNA w osoczu w 22 tyg. leczenia: N=17 (65%) vs Wyjściowo N=0 (0%; P&lt;0,0001) Obecność IgG anty-dsDNA w osoczu w 22 tyg. leczenia: N=4 (16%) vs wyjściowo N=0 (0%; P=0,125; wynik nieistotny statystycznie) Wynik PASI pacjentów leczonych dodatkowo MTX vs nie leczonych MTX – PASI50 (100% vs 81,2%, P=0,46), PASI75 (77,8% vs 62,5%, P=0,73), PASI90 (55,6% vs 50%, P=0,88)</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Infekcje bakteryjne górnych dróg oddechowych: N=4, histologiczne nasilenie zmian dotyczących wątroby: N=1 (pacjent wcześniej chorował na WZW typu C), zdiagnozowanie łagodnego guza żołądka: N=1, łagodny nowotwór skóry: N=1 (pacjent był poddawany fototerapii), reakcja na wlew: N=4, objawy kliniczne związane z autoimmunizacją: N=3</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania potwierdzają wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy, formy odpornej na standardowe leczenie systemowe oraz inne leki biologiczne. Wyniki badania ukazują również autoimmunizacyjne działanie infliksymabu.</p>

<p>[103] Chan i Gebauer 2003</p>	<p>Do badania włączono 7 pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą w ostrej postaci (5 mężczyzn i 2 kobiety), PASI każdego z pacjentów wynosiło &gt;25,0. Pacjentom jednorazowo dożylnie podano infliksymab (5 mg/kg), oprócz tego 2 pacjentów przyjmowało jednocześnie metotreksat. Stan pacjentów oceniano po 2 tygodniach od infuzji, a następnie co 8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wartość PASI po 2 tygodniach od podania infliksymabu zmniejszyła się średnio o 69,4% ( odchylenie standardowe SD=12,5). Jedynie u 4 pacjentów przeprowadzono wywiad w 10 tygodniu od podania infliksymabu – średnia wartość PASI tych pacjentów obniżyła się o 88,5% (SD=6,0). Efektywność leczenia oceniona również na podstawie parametru DLQI, oceniającego jakość życia pacjentów. DQLI po 2 tygodniach od zastosowania infliksymabu poprawiło się o 60,6% (SD=21,5), a po 10 tygodniach (średnia ponownie dla 4 pacjentów) o 79,4% (SD=14,9). Spośród 7 pacjentów rozpoczynających terapię, 5 zdecydowało się na ponowną infuzję infliksymabu po 12-15 tygodniach od pierwszego podania. Jeden z pacjentów kontynuował leczenie przez 15 miesięcy – otrzymał w tym czasie 4 dawki infliksymabu. Redukcja objawów łuszczycy, jak również polepszenie jakości życia pacjentów utrzymywało się w trakcie trwania terapii oraz przez ok. 12 tygodni po jej zaprzestaniu. U jednej z pacjentek druga dawka infliksymabu nie spowodowała żadnych zmian w przebiegu choroby, również kolejna infuzja pozostała bez odpowiedzi na leczenie – na tej podstawie założono, że u pacjentki wytworzyły się przeciwciała na infliksymab, co zahamowało efektywność leczenia.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas pierwszego podania infliksymabu nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Podczas przyjmowania drugiej dawki leku jeden z pacjentów odczuwał nudności oraz przyspieszenie akcji serca, które oceniono jako reakcję anafilaktyczną, w związku z czym infuzja infliksymabu została przerwana.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Pojedyncza dawka infliksymabu wywołuje długotrwały efekt terapeutyczny – brak objawów łuszczycy utrzymuje się około 10-12 tygodni od podania leku. Terapia infliksymabem cechuje się zadawalającą skutecznością, a także jest dobrze tolerowana przez pacjentów, choć w niektórych przypadkach może wiązać się z wystąpieniem reakcji anafilaktycznej lub wytworzeniem przeciwciał na lek, które nie pozwalają na dalsze postępy leczenia łuszczycy.</p>
<p>[104] Shear i wsp. 2014 + [105] NCT00779675</p>	<p>Do badania włączono pacjentów z łuszczycą plackowatą N=660 (ukończyło 328); 316 kobiet i 344 mężczyzn; średnia wieku: 46,5 lat. Zastosowano terapię infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5mg/kg m.c. w 0, 2, 4 tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Czas leczenia wynosił 50 tygodni lub dłużej w przypadku, gdy PASI ≥ 25%. Pacjenci u których przedłużono leczenie N=193 (ukończyło 147); 58 kobiet i 135 mężczyzn, średnia wieku: 46,2 lat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przedwczesne wycofanie z fazy leczenia 332 (50,3%): działania niepożądane 87 (13,2%); niepowodzenie leczenia 80 (12,1%); niezgodności z protokołem 54 (8,2%); na prośbę pacjenta 46 (7,0%); zakwalifikowanie do badania interwencyjnego 38 (5,8%); przerwanie ciągłości obserwacji 23 (3,5%); powody formalne 3 (0,5%)</p> <p>Przedwczesne wycofanie z przedłużonej fazy leczenia 46 (23,8%): działania niepożądane 6 (3,1%); niepowodzenie leczenia 11 (5,7%); niezgodności z protokołem 13 (6,7%); na prośbę pacjenta 9 (4,7%); przerwanie ciągłości obserwacji 6 (3,1%); zdarzenie kliniczne określone w protokole 1 (0,5%).</p> <p>W 50 tygodniu, 56,8% pacjentów uzyskało odpowiedź na poziomie PASI 75, a 66,3% pacjentów uczestniczących w drugim etapie leczenia osiągnęło PASI 75 w 98 tygodniu. Działanie to utrzymywało się u 64,7% pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75 w 14 tygodniu oraz u 71,6% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie i uzyskali PASI 75 w 50 tygodniu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Bóle głowy 18, bóle stawów 18, świąd 15, pokrzywka, infekcje górnych dróg oddechowych 15, reakcja na wlew, poważne infekcje 15, nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne 4, zmiany hematologiczne 2, Niedokrwistość 1, niedokrwistość mikrocytowa 1, pancytopenia 1, niewydolność serca 1, zastoinowa niewydolność serca 1, niewydolność krążenia 1, zwężenie tętnicy wieńcowej 1, niewydolność lewej komory serca 1, zawał serca 1, ostry zawał serca 1, zapalenie tarczycy 1, biegunka 1, zaburzenia żołądkowo-jelitowe 1, ostre zapalenie trzustki 1, przepuklina pępkowa 1, ból w klatce piersiowej 1, interakcje z innymi lekami 1, cytolityczne zapalenie wątroby 2, polip pęcherzyka żółciowego 1, hepatotoksyczność 1, wirusowe zapalenie wątroby 1, reakcje anafilaktyczne 1, nadwrażliwość na lek 2, zapalenie oskrzeli 1, Odoskrzelowe zapalenie płuc 1, cellulitis 2, zakażenie Clostridium 1, zapalenie żołądka i jelit 2, zakażenie Salmonellą 1, półpasiec 1, gruźlica węzłów chłonnych 1, zapalenie płuc 2, gruźlica 2, złamanie szyjki kości udowej 1, uraz głowy 1, reakcja na wlew 2, przedawkowanie 1, złamanie żebra 1, złamanie kończyny górnej 1, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych 1, pozytywna próba tuberkulinowa 1, zaburzenia funkcji wątroby 1, cukrzyca 2, ból pleców 2, skurcze mięśni 1, artropatia łuszczycowa 2, gruczolak 1, nowotwór złośliwy płuc 2, nowotwór złośliwy otrzewnej 1, nowotwór złośliwy wątroby 1, krwotok w mózgu 2, udar niedokrwieny 1, mioklonia 1, ciąża 2, depresja 1, moczenie 1, kolka nerek 1, tamponada pęcherza 1, torbiel jajnika 1, powiększenie gruczołu krokowego 1, zaburzenie pracy płuc 1, ostra łuszczycza krostkowa 2, łuszczycza erytrodermalna 1, pokrzywka 3, rumień wielopostaciowy 1, łuszczycza 1, ciąża partnera 1, operacja przepukliny pachwinowej 1, operacja przepukliny pępowinowej 1, operacja stawu biodrowego 1, tętniak aorty 1.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania ukazały długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej w heterogenicznej, klinicznie istotnej populacji pacjentów. Podczas leczenia u większości pacjentów osiągnięta odpowiedź PASI 75 została utrzymana na stałym poziomie. Badanie to potwierdza, że długotrwałe leczenie infliksymabem jest skuteczne i dobrze tolerowane u pacjentów z łuszczycą plackowatą.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[106] Cassano i wsp. 2014 (abstrakt)</p>	<p>Do badania włączono 29 pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie reagowali na leczenie konwencjonalne.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Z włączonych do badania pacjentów, 14 chorowało równocześnie z łuszczycą na artropatię. Pacjenci otrzymywali infliksymab w dawce 5mg/kg w 0, 2 i 6 tygodniu leczenia. Widoczną poprawę stanu skóry zaobserwowano u większości pacjentów. Wskaźnik PASI na poziomie <math>\geq 75\%</math> występował w przypadku 13,8% pacjentów w 2 tygodniu leczenia, a w 6 i 10 tygodniu leczenia występował odpowiednio u 71,4% i 78,6% badanych. Podczas okresu obserwacji satysfakcjonujący efekt leczenia utrzymywał się u niektórych pacjentów bez konieczności podawania dodatkowych infuzji leku.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie wystąpiły żadne działania niepożądane.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Infliksymab wykazuje skuteczność w leczeniu łuszczycy u pacjentów, którzy nie reagują na tradycyjne metody leczenia. Lek ten jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a brak wystąpienia działań niepożądanych świadczy o bezpieczeństwie stosowania infliksymabu.</p>
<p>[107] Kalb i wsp. 2013 (abstrakt)</p>	<p>Pacjenci (N=215) z łuszczycą, u których wcześniej zawiódła terapia etanerceptem i zastąpiono ją dożylnym podawaniem infliksymabu w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 22.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano na podstawie wskaźnika DQLI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>), kwestionariusza SF-36 oraz indeksu EQ-5D. Poprawę w DQLI osiągnęło, 44,2% pacjentów w tygodniu 10 i 41,4% pacjentów w tygodniu 26. Średnie zmiany w SF-36 wynosiły 1,8 w tygodniu 10 oraz 2,4 w tygodniu 26. Średnia zmiana w indeksie EQ-5D wynosiła 0,08 w tygodniu 10 oraz 0,09 w tygodniu 26.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Brak danych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały skuteczność leczenia infliksymabem.</p>
<p>[108] Prignano i wsp. 2011 (abstrakt)</p>	<p>Pacjenci z łuszczycą plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów, u których zastosowano fototerapię lub leczenie biologiczne.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po 6 miesiącach leczenia wskaźnik PASI75 uzyskało 46,9% osób leczonych za pomocą fototerapii oraz 43,1% chorych leczonych za pomocą leków biologicznych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Brak danych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Leczenie biologiczne i fototerapia mają podobną skuteczność.</p>
<p>[109] Cauza i wsp. 2002</p>	<p>Do badania włączono 9 pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów (5 mężczyzn i 4 kobiety, średnia wieku 57,3 lat, średni okres trwania łuszczycy 18,1 lat). Pacjentom podawano dożylnie infliksymab (3 mg/kg) przez okres 22 tygodni (w 0, 2, 6, 14 oraz 22 tygodniu). U jednego z pacjentów przedłużono leczenie na okres 1 roku (infuzje tej samej dawki infliksymabu co 8 tygodni począwszy od tygodnia 22).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Średnia wartość PASI dla pacjentów zmniejszyła się z <math>19,04 \pm 5,41</math> przed terapią do <math>4,91 \pm 2,51</math> (<math>P=0,002</math>) po terapii infliksymabem. Jeden pacjent przerwał terapię po 4 dawce infliksymabu z powodu miejscowego odczynu (rumień i bolesność) w miejscu dożylnego podania leku. U pacjenta stosującego terapię przez okres jednego roku stwierdzono utrzymującą się remisję choroby przez cały okres leczenia.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Oprócz jednego pacjenta, wykazującego reakcję miejscową na podanie infliksymabu, nie stwierdzono działań niepożądanych terapii.</p>



14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<b>WNIOSKI</b>	Wielokrotne infuzje infliksymabu były wysoce skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z łuszczycą. Leczenie jest skuteczne nawet przy długotrwałym stosowaniu (12 miesięcy).
[110] NCT00749398	<p>Dorośli pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy, N=124; 45 kobiet i 79 mężczyzn; średnia wieku: 46,9 lat, u których zastosowano leczenie infliksymabem (brak informacji o dawce).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</b> Wykluczenie z badania z powodu braku skuteczności: N=7; wystąpienia działań niepożądanych: N=4; wystąpienia poważnych działań niepożądanych: N=11; na prośbę pacjenta: N=17; przerwanie ciągłości obserwacji: N=11; bez podania przyczyny: N=3. Wynik pomiaru w skali sPGA (0–brak łuszczycy, 5–zaawansowana łuszczycy) w ocenie dwóch dermatologów: tydzień 0 (N=117) 3,15±1,02; tydzień 2 (N=102) 2,77±0,98; tydzień 6 (N=96) 2,08±1,01; tydzień 14 (N=86) 1,76±0,95; tydzień 22 (N=69) 1,49±0,86; tydzień 30 (N=67) 1,72±1,04. Wynik pomiaru w skali dPGA (0–brak poprawy, 10–zanik zmian) w ocenie dwóch dermatologów: zmiana pomiędzy tygodniem 0 a 14 (N=80) 7,05±2,32; zmiana pomiędzy tygodniem 0 a 30 (N=54) 7,7±2,09. Wynik pomiaru w skali sPGA (0–brak łuszczycy, 5–zaawansowana łuszczycy) w ocenie badacza: tydzień 0 (N=124) 3,84±0,80; tydzień 2 (N=111) 3,21±0,90; tydzień 6 (N=101) 2,27±1,11; tydzień 14 (N=91) 1,92±1,17; tydzień 22 (N=81) 1,72±1,21; tydzień 30 (N=74) 2,03±1,33. Wynik pomiaru w skali dPGA (0–brak poprawy, 10–zanik zmian) w ocenie badacza: Zmiana pomiędzy tygodniem 0 a 14 (N=88) 7,27±2,63; zmiana pomiędzy tygodniem 0 a 30 (N=70) 7,28±3,04. Wynik w skali BSA: tydzień 0 (N=123) 42,33±27,12; tydzień 2 (N=111) 34,86±25,95; tydzień 6 (N=99) 22,95±23,84; tydzień 14 (N=91) 16,86±21,42; tydzień 22 (N=80) 10,84±14,17; tydzień 30 (N=74) 14,12±19,26. Wynik w skali PASI: tydzień 0 (N=124) 21,92±15,02; tydzień 2 (N=109) 12,95±10,23; tydzień 6 (N=101) 8,00±8,83; tydzień 14 (N=90) 6,38±7,60; tydzień 22 (N=81) 5,33±6,41; tydzień 30 (N=74) 7,17±8,92. Wynik w skali NAPSI: tydzień 0 (N=86) 28,74±23,19; tydzień 2 (N=75) 27,08±23,35; tydzień 6 (N=70) 22,17±21,95; tydzień 14 (N=64) 18,64±19,95; tydzień 22 (N=53) 17,53±20,83; tydzień 30 (N=52) 15,67±17,59. Wynik w skali DLQI: tydzień 0 (N=114) 13,55±7,27; tydzień 2 (N=99) 8,75±6,4; tydzień 6 (N=91) 5,46±5,55; tydzień 14 (N=79) 4,89±6,07; tydzień 22 (N=76) 4,18±6,11; tydzień 30 (N=69) 5,39±6,8. Liczba uczestników z zadowalającym stanem zdrowia (opinia uczestnika): tydzień 0 (N=118) 9; tydzień 2 (N=98) 42; tydzień 6 (N=94) 61; tydzień 24 (N=83) 61; tydzień 22 (N=77) 63; tydzień 30 (N=68) 46.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b> Choroba wieńcowa 1, biegunka 1, świąd w jamie ustnej 1, obrzęk podniebienia 1, ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego 1, gorączka 1, reakcja anafilaktyczna 1, zapalenie oskrzeli 1, gruźlica 2, spadek wagi 2, bóle stawów 2, zapalenie stawów 1, parestezje 1, Omdlenia wazowagalne 1, wielomocz 1, powiększenie gruczołu krokowego 1, choroby płuc 1, niewydolność oddechowa 1, łuszczycy 2, łuszczycy krostkowa 1, pokrzywka 1</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wykazują skuteczne działanie infliksymabu biorąc pod uwagę przyjęte punkty końcowe oraz dobrą tolerancję pacjentów na lek.
[111] NCT00687362	<p><b>ANALIZOWANA POPULACJA</b> Do badania włączono dorosłych pacjentów N=22 (3 kobiety i 19 mężczyzn, średnia wieku 37,05 lat) z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, trwającą co najmniej 6 miesięcy, bez efektów w leczeniu innymi lekami, ze zmianami obejmującymi ≥ 5% powierzchni ciała, PASI ≥ 10. Zastosowano leczenie infliksymabem podawanym dożylnie w dawce mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, 14, 22.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Wykluczenie z badania z powodu niezgodności z protokołem: N=2; na prośbę pacjenta: N=1 Odpowiedź na poziomie PASI 75 osiągnęło N=16 pacjentów (72,7%)</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> wymioty 3, gorączka 5, grzybica 3, kaszel 3, ból gardła 3, łuszczycy 5</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wykazują wysoką skuteczność leczenia infliksymabem oraz względnie dużą tolerancję na lek wśród pacjentów (występowanie tylko łagodnych działań niepożądanych).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[112] NCT00687401</p>	<p>Do badania włączono pacjentów z przewlekłą, umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy, którzy nie odpowiedzieli na przynajmniej jeden rodzaj leczenia łuszczycy (wiek 18–75 lat, BSA≥10, PASI≥12, czas trwania choroby co najmniej 6 miesięcy). Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg.kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, 14. Analizowana populacja: N=215 (rozpoczęło 159, ukończyło 129), 40 kobiet i 119 mężczyzn, średnia wieku: 44,15 lat. Populacja intent to treat (ITT): 159 uczestników z 215 włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Populacja per protocol (PP): 138 uczestników którzy otrzymali trzy dawki leku badanego.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wykluczenie z badania z powodu niezgodności z protokołem: N=7; wystąpienia działań niepożądanych: N=6; braku skuteczności: N=6; na prośbę pacjenta: N=4; przerwania wizyt kontrolnych: N=3; z innych powodów: N=4</p> <p style="text-align: center;">Osiągnięcie PASI 75 w 10 tygodniu leczenia zaobserwowano u 111/159 pacjentów (populacja ITT) i 111/138 pacjentów (Populacja PP)</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">zakażenie płuc bakteriami Legionellozy 1, rumień 1, gorączka 10, bóle stawów 11</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki badania wykazują wysoką skuteczność leczenia infliksymabem oraz dużą tolerancję na lek wśród pacjentów.</p>
<p>[113] NCT00686686</p>	<p>Do badania włączono 23 pacjentów (13 kobiet i 10 mężczyzn; średnia wieku: 45,5 lat) z łuszczycą plackowatą (łagodna do umiarkowanej) dłoni i stóp (PPP) chorujących od co najmniej 6 miesięcy w wieku 18–70 lat. Zastosowano terapię infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5 mg.kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, (12).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wykluczenie z badania z powodu nieprzestrzegania zaleceń: N=1; wystąpienia działań niepożądanych: N=2; przerwania wizyt kontrolnych: N=3.</p> <p>Liczba pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali PGA w tygodniu 12: rogowacenie N=13; rumień N=15; łuszczenie N=10.</p> <p>Liczba pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali PGA w tygodniu 18: rogowacenie N=13; rumień N=9; łuszczenie N=7.</p> <p>Jakość życia w skali DLQI: Na początku leczenia: 22,6±6,6; po 12 tygodniu 12,7±2,2.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych 4, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych 3, łuszczyca 1, łuszczyca krostkowa 4, osłabienie 2, zapalenie mieszków włosowych 3.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki badania wykazują umiarkowaną skuteczność leczenia infliksymabem względem pierwszorzędnego punktu końcowego oraz dużą tolerancję na lek wśród pacjentów.</p>
<p>[114] NCT00725452</p>	<p>Do badania zakwalifikowano dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie odpowiedzieli lub mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali innych terapii systemowych. Wykluczono pacjentów u których stwierdzono gruźlicę lub inne ciężkie zakażenia (posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne), umiarkowaną do ciężkiej niewydolność serca, nadwrażliwość na infliksymab lub inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, podwyższoną zawartość enzymów wątrobowych. Ogólnie do badania włączono 26 pacjentów (7 kobiet i 19 mężczyzn; średnia wieku: 46,23 lat), z czego badanie ukończyło 15 osób. Zastosowano następujące schematy leczenia: terapia indukcyjna (6 tygodni): N=7; terapia podtrzymująca (kontynuacja co 8 tygodni, maksymalnie 6 dawek): N=2; leczenie epizodyczne (&gt;12 tygodni): N=1; Nie zastosowano żadnego schematu leczenia: N=2. Infliksymab podawano dożylnie 5mg/kg m.c. w 0, 2, 6 tygodniu (oraz) w terapii podtrzymującej do 9 tygodnia. Średni czas pomiędzy kolejnymi dawkami podczas terapii podtrzymującej wynosił: dawka 3–4 (n=4) 49,25 dni±13,50; dawka 4–5 (n=4) 57,25 dni±2,50; dawka 5–6 (n=3) 59,67 dni±8,14; dawka 6–7 (n=3) 55,00 dni±3,61; dawka 7–8 (n=3) 56,00 dni±0; dawka 8–9 (n=2) 55,50±2,12.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Wykluczenie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych: N=3; braku skuteczności: N=2; bez podania przyczyny: N=1; decyzji lekarza: N=1; na prośbę pacjenta: N=3; przerwania ciągłości obserwacji: N=1.</p> <p style="text-align: center;">Średnia zmiana wyniku w skali BSA w 9 tygodniu leczenia wyniosła: -11.17±21.22, w stosunku do wartości wyjściowej: 38.63±25.63 (N=8).</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Łuszczyca 1, pobyt w szpitalu 1, zapalenie gardła 2, bóle stawów 2.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Wyniki ukazują wysoką skuteczność leczenia infliksymabem biorąc pod uwagę wynik w skali BSA oraz dobrą tolerancję pacjentów na lek. Jednak pomiar w skali BSA odbył się na zbyt małej populacji pacjentów (N=8).</p>

Retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej	
<b>[115] Antoniou i wsp. 2010</b>	<p>Do badania włączono 68 pacjentów z łuszczycą, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, leczonych infliksymabem na oddziale dermatologii szpitala Andreasa Suggros (Ateny, Grecja) w okresie od sierpnia 2004 roku do marca 2008 roku.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</b></p> <p>Leczenie infliksymabem spowodowało obniżenie wskaźnika PASI o 70% w 6 tygodniu leczenia i o 84,4% w 14 tygodniu terapii. U dziewiętnastu pacjentów, którzy ukończyli pierwszy rok leczenia infliksymabem stwierdzono wysoką skuteczność leczenia (mediana PASI = 96,12%). U wszystkich pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów nastąpiła znaczna poprawa już po pierwszej infuzji. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach wskaźników PASI i DLQI pomiędzy pacjentami z łuszczycą, a tymi u których występowały zmiany skórne, lub między tymi, którzy otrzymywali metotreksat (od początku lub w trakcie leczenia), a tymi którzy nie otrzymywali metotreksatu w ogóle.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U ośmiu pacjentów (12,9%) przerwano leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: zakażenie układu oddechowych (1 pacjent), zakażenia układu moczowego (1 pacjent), zapalenie osierdzia (1 pacjent), nasilenie zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego narządów płciowych przy jednoczesnym mięczaku zakaźnym (1 przypadek), podwyższony poziom aminotransferaz (1 pacjent), ciężkie reakcje na infuzję obejmujące spadek ciśnienia tętniczego (2 pacjentów), poważna hipertriglicydemia po pierwszej infuzji (1 przypadek).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Badanie potwierdziło, że leczenie infliksymabem jest skuteczne i stanowi bezpieczne rozwiązanie dla pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Długoterminowe obserwacje, kolejne kontrolowane badania porównawcze oraz kontynuacja monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii są konieczne dla pełnej oceny zastosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy.</p>
<b>[116] Mehren i wsp. 2012</b>	<p>Do badania włączono 85 pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, leczonych w Bispebjerg University Hospital (Kopenhaga) w okresie od czerwca 2003 roku do listopada 2010 roku.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</b></p> <p>W trakcie przeprowadzanej analizy, 47 pacjentów było dalej leczonych infliksymabem (średni czas leczenia wynosił 17,3 miesiące (SD=19,1)). Spośród 10 pacjentów, którzy otrzymywali infliksymab, jeszcze przed jego zatwierdzeniem do stosowania w 2005 roku, cztery osoby dalej kontynuowały leczenie do listopada 2010 roku. Wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie, u 40% z nich odstawiono lek ze względu na utratę skuteczności leczenia, u 40% z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a u 9% ze względu na brak zgody lub na życzenie pacjenta. Podczas 24 cykli leczenia, zastosowana dawka infliksymabu była wyższa niż zalecana dawka 5mg/kg, co uzyskano przez zwiększenie porcji leku podawanego podczas infuzji albo przez zmianę częstości infuzji. Biorąc pod uwagę zastosowane dawki i odstępy między infuzjami, pacjenci objęci analizą otrzymali średnią dawkę infliksymabu 4,82 mg/kg/miesiąc. Stwierdzono tylko niewielki związek pomiędzy średnią miesięczną dawką leku a wagą pacjenta, przy czym wynik był istotny statystycznie tylko w przypadku pacjentów, którzy nie byli leczeni innymi lekami z grupy antagonistów TNF-<math>\alpha</math> przed wprowadzeniem terapii infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <p>Wśród zdarzeń niepożądanych podczas stosowania infliksymabu występowały głównie: natychmiastowa reakcja na wlew, choroba posurowicza, zwiększony poziom aminotransferaz, zmiany krótkowłose dłoni i stóp i łysienie plackowate. Trzy poważne zdarzenia niepożądane (SAD) miały miejsce w trakcie leczenia infliksymabem, ale żadne z nich nie prowadziło do śmierci. Dwa z nich, które wystąpiły u kobiet (pęknięcie tętniaka aorty brzusznej i ciężkie zawroty głowy) ustąpiły samoistnie. Z kolei neurologiczne objawy parestezji kończyn dolnych, które wystąpiły u jednego mężczyzny, ustąpiły po odstawieniu leczenia infliksymabem. Inne zaobserwowane zdarzenia niepożądane to osiem przypadków reakcji alergicznych bądź nietolerancji na infliksymab oraz jedenaście przypadków łagodnych infekcji, które nie wymagały hospitalizacji.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Przedstawione wyniki mogą mieć znaczenie dla oszacowania kosztów leczenia z wykorzystaniem infliksymabu. W przeprowadzonym badaniu, obliczono średnie zużycie leku dla jednego pacjenta na poziomie 360mg/miesiąc.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[117] Hoffmann i wsp. 2011</p>	<p>Do badania włączono 36 pacjentów, którzy leczeni byli na łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów przy użyciu infliksymabu na Oddziale Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Heidelberg pomiędzy lipcem 2009 a lipcem 2010.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Mediana miano ANA wzrosła z 1 : 80 przed leczeniem do 1 : 1280 i 1 : 1920 po odpowiednio dziesiątej i dwudziestej infuzji leku. Obecność przeciwciał anti-infliksymab stwierdzono u 21% pacjentów. Pacjenci, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-infliksymab mieli wyższe miano ANA na początku leczenia (1:480 vs 1:80, P=0,075) oraz istotnie wyższe wyjściowe stężenie przeciwciał anti-dsDNA w porównaniu do pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-infliksymab. U siedmiu pacjentów odnotowano utratę reakcji na leczenie (LOR). Posiadali oni wyższe wyjściowe miano ANA (1:320 vs 1:80; P=0,1) oraz istotnie wyższe początkowe stężenie przeciwciał anti-dsDNA (9 vs 3; P=0,03) w porównaniu z pacjentami reagującymi na leczenie. Z siedmiu pacjentów, u których stwierdzono LOR, czterech miała we krwi obecne przeciwciała anti-infliksymab.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badań wskazują na możliwość wykorzystania autoprzeciwciał do identyfikacji pacjentów z łuszczycą, którzy wykazują większe ryzyko wystąpienia utraty reakcji na leczenie (LOR) i powstawania przeciwciał anti-infliksymab, podczas stosowaniu terapii tym lekiem.</p>
<p>[118] Nelson i wsp. 2005</p>	<p>W analizie uwzględniono dostępne publicznie dane zebrane przez HSCRC (ang. <i>Health Services Cost Review Commission</i>) w stanie Maryland, w latach 1994–2003. Ogólnie, w tych latach odnotowano 208 pacjentów przyjętych do szpitala, u których zdiagnozowano łuszczycę. Średnia długość pobytu pacjenta w szpitalu wynosiła 4,9 dni, a średni wskaźnik CPI (wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych) kształtował się w latach 1994–2003 na poziomie 6736\$. Łącznie szacunkowe koszty dwu dniowego leczenia infliksymabem w szpitalu wyniosły 6256\$.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Leczenie infliksymabem jest skuteczne i może być pierwszą linią szpitalnego leczenia łuszczycy. Dodatkowo wysoki koszt leczenia infliksymabem może zostać zrównoważony przez ograniczenie ogólnej długości pobytu w szpitalu. Dlatego stosowanie infliksymabu jest potencjalnie uzasadnione.</p>
<p>[119] Ahmad i Rogers 2006</p>	<p>Pacjenci N=12 z oporną postacią łuszczycy (N=10 z łuszczycą plackowatą; 8 kobiet i 7 mężczyzn, średnia wieku: 51,6 lat). Wszyscy korzystali wcześniej z przynajmniej 3 rodzajów terapii systemowej, bez efektów. Zastosowano dożylnie podawanie infliksymabu przez 43 miesiące w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;">Pozytywny wynik w teście Mantoux i leczenie izoniazydem: N=4 Konieczność powtórzenia leczenia N=5.</p> <p style="text-align: center;">Zastosowanie dodatkowo leczenia metotreksatem (MTX) z powodu oporności na leczenie infliksymabem (dawka: 5–7.5 mg/tydzień + kwas foliowy 5 mg/dzień): N=2 Wykazanie PGA na poziomie „znakomity” po 3 dawkach: N=5</p> <p style="text-align: center;">Przerwanie leczenia z powodu ubocznych działań niepożądanych (nieprawidłowy LFT: N=3, pozytywny ANA: N=2, reakcja na wlew: N=1 Przerwanie leczenia w 16 i 17 dawce z powodu braku odpowiedzi mimo podania MTX: N=2 Przerwanie leczenia po 6 dawkach z powodu braku odpowiedzi: N=1</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Neutropenia: N=1, wysoki poziom ANA: N=2, reakcja na wlew: N=1, nawracająca opryszczka: N=1, nieprawidłowy LFT: N=3, ból głowy: N=2, krwawienie z nosa: N=1, zawroty głowy: N=1, nudności: N=1, ból gardła: N=1.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały skuteczność leczenia infliksymabem i możliwość uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie ciężkiej postaci łuszczycy. Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów.</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<p>[120] Kalb i Gurske 2005</p>	<p>Pacjenci N=52 (20 kobiet i 32 mężczyzn, średnia wieku: 47 lat) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, BSA &gt;33%, którzy wykazywali oporność na leczenie przynajmniej 2 rodzajami terapii systemowej. U pacjentów podawano dożylnie infliksymab przez 33 miesiące w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6, 14 tygodniu, następnie co 8 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;">Uzyskanie oceny „czysty” i „prawie czysty” w skali PGA po 3 dawkach: N=20 i N=26          Brak odpowiedzi na leczenie: N=3          Przyjmowanie MTX razem z infliksymabem: N=42 (przerwanie stosowania MTX: N=6)          Stosowanie innych terapii systemowych razem z infliksymabem (acytretyna, metylprednizolon, fototerapia): N=3          Konieczność zwiększenia dawki infliksymabu: N=12 (23%)          Zmniejszenie dawki po uzyskaniu zadowalających wyników: N=6          Przerwanie leczenia z powodu ostrej reakcji na wlew (duszności i ucisk w klatce piersiowej): N=1          Przerwanie leczenia z powodów formalnych: N=5          Przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi: N=7          Przerwanie i ponowne wznowienie leczenia: N=8</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nieprawidłowy wynik LFT: N=4 (wynik powrócił do normy po odstawieniu MTX), leukopenia: N=1 (infliksymab+MTX), infekcje górnych dróg oddechowych: N=8, opryszczka wargowa: N=1, ropień odbytu: N=1, paciorkowcowe zapalenie gardła: N=1, zanokcica: N=1, infekcje grzybicze: N=1, zapalenie płuc: N=1, reakcja na wlew: N=19 (17%), problemy sercowo-naczyniowe: N=2 (pacjenci z historią choroby)</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały wysoką skuteczność leczenia infliksymabem i możliwość uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie ciężkiej postaci łuszczycy. Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów.</p>
<p>[121] Haitz i Kalb 2007</p>	<p>Pacjenci N=19 (5 kobiet i 14 mężczyzn, średnia wieku: 50 lat) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej wcześniej leczeni etanerceptem, u których wprowadzono leczenie infliksymabem podawanym dożylnie przez 36 miesięcy w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6, 14 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Kuracja z zastosowaniem infliksymabu została rozpoczęta zaraz po zaprzestaniu stosowania etanerceptu w przypadku 17 pacjentów. Natomiast w przypadku 2 osób, po zakończeniu leczenia etanerceptem, a przed zastosowaniem infliksymabu stosowane były inne kuracje biologiczne.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ETANERCEPTU:</b></p> <p style="text-align: center;">Początkowo pozytywna reakcja na leczenie, później utrata skuteczności (czas leczenia średnio 20 mies.): N=14 (74%)          Brak wstępnej odpowiedzi na leczenie: N=2          Rezygnacja z leczenia z powodów formalnych: N=3          Dołączenie do terapii MTX: N=4          Dołączenie do terapii acytretyny: N=2</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA INFLIKSYMABU:</b></p> <p style="text-align: center;">Uzyskanie oceny „prawie czysty” w skali PGA: N=7          Uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie po 12 do 14 tygodniach: N=17 (89%)          Konieczność zwiększenia dawki infliksymabu: N=10          Śmierć niepowiązana z leczeniem: N=2          Rezygnacja z leczenia na prośbę pacjenta: N=1          Rezygnacja z leczenia z powodu ubocznych działań niepożądanych: N=1</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA ETANERCEPTU:</b></p> <p style="text-align: center;">Infekcje: N=2, ból głowy: N=2, zapalenie zatok: N=1, zapalenie ucha zewnętrznego: N=1, cukrzyca: N=1</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU:</b></p> <p style="text-align: center;">Infekcje górnych dróg oddechowych: N=5, ból głowy: N=1, zapalenie zatok: N=1, infekcje skóry: N=2, infekcje oka: N=2, zapalenie płuc: N=1, zmęczenie: N=1, zawał serca: N=2, reakcja na wlew: N=1</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Leczenie infliksymabem może zapewnić kontrolę objawów ciężkiej łuszczycy plackowatej u pacjentów uprzednio leczonych etanerceptem. Kontrola ta jednak często wiąże się ze zwiększeniem dawki w celu utrzymania reakcji na lek, co może się też wiązać z możliwością zwiększonego występowania działań niepożądanych.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[122] Luber i wsp. 2014</p>	<p>N=93, 45 kobiet i 48 mężczyzn; średnia wieku: 50,2 lata, pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Pacjenci leczeni byli z zastosowaniem infliksymabu: dożylnie 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (N=30); 5 mg/kg m.c. co 6 tygodni (N=12); 7,5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (N=2); 5 mg/kg m.c. co 4 tygodnie lub 10 mg/kg m.c. co 8 tygodni (N=16); 10 mg/kg m.c. co 6 tygodni (N=6); 10 mg/kg m.c. co 5 tygodni (N=2); 9 mg/kg m.c. co 4 tygodnie (N=1); 10 mg/kg m.c. co 4 tygodnie (N=24).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> 65 pacjentów przerwało terapię (brak efektów 28, na prośbę pacjenta 21, działania niepożądane 2), z czego u 14 (22%) nie zaobserwowano efektów nawet po zwiększeniu dawki do 10 mg/kg m.c. co 4 tygodnie. Średni czas trwania leczenia: 19,2±16,4 miesiące (1,4–67,6 miesiące). 28 pacjentów kontynuowało leczenie (u N=12 zwiększono dawkę do 10 mg/kg m.c. co 4 tygodnie). Średni czas trwania leczenia: 48,2±22,3 miesiące (9,2–94,4 miesiące). Średni czas po którym konieczne było zwiększenie dawki: 20,0±2,3 miesiące (1,4–58,4 miesiące).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Spośród 4 pacjentów, u których wystąpiła reakcja na wlew i infekcja, tylko 1 pacjent otrzymywał większą dawkę infliksymabu 5 mg/kg m.c. co 6 tygodni.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania ukazują, że leczenie łuszczycy plackowatej infliksymabem jest skuteczne jednak wymaga w niektórych przypadkach zwiększenia dawki leku, w celu rozwiązania problemu braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej. Dotychczas mało jest dostępnych badań na temat zwiększania dawek leku w analizowanym wskazaniu. Zastosowany sposób dawkowania był dobrze tolerowany przez pacjentów i nie występowały żadne poważne lub niespodziewane działania niepożądane.</p>
<p>[123] Krathen i wsp. 2006 (abstrakt)</p>	<p>Badaniem objęto 73 osoby z łuszczycą, które leczone były infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> U 37 pacjentów leczenie było skuteczne. 3 z nich przyjmowało równocześnie metotreksat. Przerwane leczenie z powodu lekkich działań niepożądanych: N=7 Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych: N=4 Przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi: N=22 Przerwanie leczenia z powodów formalnych: N=3</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Infekcja zatok: N=1, trądzik: N=1, gorączka N=1, bóle stawów: N=1, rumień: N=1, gruźlica: N=1, rak piersi: N=1, krwawienie z przewodu pokarmowego: N=1, ryzyko chłoniaka: N=1.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują na skuteczność leczenia infliksymabem.</p>
<p><b>Opisy przypadków</b></p>	
<p>[124] Viguiet i wsp. 2014</p>	<p>Opis przypadków (N=22). Chorzy którzy nie reagują na leczenie łuszczycy przy zastosowaniu infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Pierwotny brak odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu obserwowano u 23%, 64%, 72% chorych po okresie leczenia wynoszącym odpowiednio 11,6 ± 3,28 tygodnia, 16,1 ± 6,1 tygodnia, 12,0 ± 1,41 tygodnia. Wtórny brak odpowiedzi na zastosowane leczenie odnotowano u 55% stosujących infliksymab po 65,7 ± 52,18 tygodniach, u 32% stosujących adalimumab po 52,6 ± 25,34 tygodniach oraz u 19% leczonych przy zastosowaniu etanerceptu po 56,0 ± 42,23 tygodniach.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Odnotowano 2 przypadki działań niepożądanych u chorych stosujących infliksymab.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadków wskazuje na skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<p>[125] Oh i wsp. 2000</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>57-letnia kobieta, od 20 lat chora na łuszczycę, od 15 lat cierpiąca również z powodu choroby Crohna, była leczona infliksymabem z powodu nieswoistego zapalenia jelita. Po 4 tygodniach od jednokrotnego podania infliksymabu (5 mg/kg) zaobserwowano u niej znaczne zmniejszenie nasilenia zmian łuszczycowych. Po przyjęciu infliksymabu pacjentka stosowała niezmiennie dawki mesalaminy oraz sulfasalazyny, natomiast stopniowo zmniejszała dawkę prednizonu oraz stosowanych na skórę kalcypotrienu i dioctanu diflorazonu. Stan zmian łuszczycowych oceniono za pomocą skali PASI: wartości zmniejszyły się od 34,1 (stan początkowy) do 19,9 po 2 tygodniach oraz 12,1 po 4 tygodniach od podania infliksymabu. Po 16 tygodniach zaobserwowano powrót objawów choroby do stanu początkowego, zastosowano więc drugą dawkę infliksymabu (5 mg/kg) – poprawa nastąpiła po takim samym czasie jak w przypadku podania pierwszej dawki.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na związek między podaniem infliksymabu a poprawą stanu zmian łuszczycowych skóry. Poprawa widoczna jest już po 2 tygodniach od podania pojedynczej dawki leku, natomiast najlepszy efekt osiągnięto po 4 tygodniach.</p>
<p>[126] Kirby i wsp. 2001</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>40-letni mężczyzna chory na łuszczycę od 8 roku życia. W ostatnich dwóch latach leczony metotreksatem (20 mg tygodniowo), mimo tego jego stan był niestabilny. W momencie rozpoczęcia opisywanej terapii wskaźnik PASI wynosił u tego chorego 27,2. Po dożylnym podaniu infliksymabu (5 mg/kg) pacjent kontynuował terapię metotreksatem (20 mg tygodniowo) oraz stosował emolienty. Po 3 dniach od podania infliksymabu wartość PASI zmniejszyła się do 15,2, a po 3 tygodniach do 4,1, co świadczy o istotnym zmniejszeniu zmian łuszczycowych pod wpływem leczenia. Po 8 tygodniach efekt nadal się utrzymywał.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 6 tygodniach od podania infliksymabu stwierdzono u pacjenta wystąpienie biegunki, wymiotów oraz gorączki trwających 48 godzin.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na potencjalną skuteczność infliksymabu stosowanego łącznie z metotreksatem w leczeniu ostrej łuszczycy. Nie przebadano długotrwałego efektu prowadzenia takiej terapii.</p>
<p>[127] Tan i wsp. 2001</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>51-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w 1973 roku chorobą Crohna oraz zdiagnozowaną w 1987 roku łuszczycą, w 1998 roku był leczony z powodu drenażu przetoki za pomocą infliksymabu (5 mg/kg). Niewielką poprawę stanu łuszczycy odnotowano w kilka dni po drugim podaniu infliksymabu (miesiąc od podania pierwszej dawki). Po roku stwierdzono nawrót przetoki i ponownie zastosowano infliksymab (3 dawki). Oprócz wyleczenia przetoki, zaobserwowano polepszenie stanu zmian łuszczycowych po 2 tygodniach od podania infliksymabu, a po 5 tygodniach całkowite ustąpienie objawów, za wyjątkiem małego obszaru na prawej łydce. Po terapii efekt leczenia utrzymywał się, jako leczenie podtrzymujące stosowano propionian klobetazolu w formie maści.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy, a efekt terapii utrzymuje się przy zastosowaniu leczenia podtrzymującego propionianem klobetazolu.</p>
<p>[128] Mang i wsp. 2002</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>41-letni mężczyzna, od 23 lat chory na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów był leczony infliksymabem (3 mg/kg) – pojedyncza dawka leku podawana była co 3-4 tygodnie. Przed terapią wskaźnik PASI wynosił 64,9, po dwóch tygodniach od podania infliksymabu zmniejszył się do 32,4, a po 6 dawkach leku do 13,6. Po 10 podaniach infliksymabu zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów łuszczycy. Nie stosowano żadnego leczenia wspomagającego.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Infliksymab był dobrze tolerowany przez pacjenta i nie wywołał żadnych skutków ubocznych.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w leczeniu ostrych postaci łuszczycy.
<b>[129] Zargari, 2005</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>28-letnia kobieta, od 15 lat chora na łuszczycę plackowatą. Jej stan był względnie stabilny do czasu zajścia w ciążę (2 lata przed opisywaną terapią). Po porodzie nastąpiło drastyczne pogorszenie stanu pacjentki. Podczas przyjęcia do szpitala zmiany łuszczycowe pokrywały ponad 50% powierzchni skóry, a wartość PASI wynosiła 30,0. Wdrożono leczenie infliksymabem (3 mg/kg) w postaci jednorazowej dożylniej infuzji. Oprócz tego pacjentka przyjmowała prednizolon (7,5 mg/dzień) oraz metotreksat (10 mg/tydzień). W ciągu kilku dni zaobserwowano wyraźne ustąpienie objawów łuszczycy. Po 2 tygodniach PASI zmniejszyło się do wartości 10,5, a po 6 tygodniach do 3,0. Drugą dawkę infliksymabu (3 mg/kg) zastosowano po 6 tygodniach. Po 16 tygodniach choroba nadal pozostawała w remisji, z niewielkimi śladami zmian łuszczycowych w obrębie skóry kolan i pośladków.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjentki nie wystąpiły żadne działania niepożądane podczas stosowania infliksymabu, morfologia krwi, poziom enzymów wątrobowych oraz wskaźniki funkcji nerek pozostawały niezmienione przez cały okres terapii.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab w połączeniu z metotreksatem okazał się skuteczny w leczeniu łuszczycy, nawet przy zastosowaniu dawki mniejszej niż zazwyczaj stosowana (3 mg/kg zamiast 5 mg/kg) oraz przy ograniczeniu do dwóch infuzji leku (w 0 i 6 tygodniu terapii). Opis przypadku wskazuje na wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii infliksymabem.
<b>[130] O'Quinn i Miller, 2002</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przypadek 1) 52-letni mężczyzna od 17 lat chory na łuszczycę, przez ostatnie 7 lat wykazujące zaawansowane objawy erytrodermii obejmującej prawie całą powierzchnię skóry (za wyjątkiem twarzy i grzbietowych części dłoni). W ramach terapii podano dożylnie jednorazową dawkę infliksymabu (10 mg/kg), po zastosowaniu wstępnego leczenia acetaminofenem oraz chlorowodorkiem difenhydraminy. Już po dwóch dniach od podania infliksymabu odnotowano poprawę stanu skóry objętej zmianami, a po 4 tygodniach stwierdzono całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych. Remisja łuszczycy utrzymywała się przez okres 3 miesięcy.</p> <p>Przypadek 2) 33-letnia kobieta od 8 lat chora na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Terapię infliksymabem zastosowano, gdy pacjentka zgłosiła się do szpitala z podwyższoną temperaturą ciała, pogarszającym się bólem stawów, bólem brzucha, biegunką oraz znacznym nasileniem objawów łuszczycy. Zastosowano jednorazowy, dożylny wlew infliksymabu (5 mg/kg) po wcześniejszym podaniu acetaminofenu oraz chlorowodorku difenhydraminy. W przeciągu 24 godzin od podania leku pacjentka odnotowała poprawę stanu zmian łuszczycowych (zmniejszenie zaczerwienienia) oraz ustąpienie biegunki i bólu brzucha. Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy nastąpiło w przeciągu 2 tygodni. Remisja utrzymywała się przez 4 miesiące.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjenci dobrze tolerowali terapię infliksymabem, nie stwierdzono żadnych natychmiastowych ani długotrwałych działań niepożądanych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisy przypadków wskazują na bardzo szybkie i skuteczne działanie infliksymabu oraz jednocześnie na wysokie bezpieczeństwo jego stosowania u pacjentów w zaawansowanym stadium łuszczycy. Efekt zastosowania jednej dawki leku utrzymuje się przez okres 3-4 miesięcy od podania.

[131] Al Salem, 2003	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przypadek 1) 33-letni mężczyzna, chory na łuszczycę od 10 roku życia, niepalący, bez przypadków łuszczycy w rodzinie. Jego wskaźnik PASI oceniono na 34,2. Morfologia krwi, funkcje wątroby oraz nerek w momencie rozpoczęcia terapii pozostawały w normie. Pacjent przyjmował metotreksat (15 mg tygodniowo), jednak leczenie było nieskuteczne. Rozpoczęto podawanie infliksymabu (5 mg/kg) w postaci jednorazowych dożylnych infuzji w 0, 2, 6 oraz 14 tygodniu terapii, przy czym nie przerwano podawania metotreksatu. Zmiany łuszczycowe zaczęły ustępować po podaniu drugiej dawki infliksymabu, natomiast po trzeciej dawce zaniknęły prawie zupełnie (PASI = 4,2). Pacjent miał przyjąć 5 dawkę infliksymabu po 8 tygodniach od pierwszego podania.</p> <p>Przypadek 2) 50-letni mężczyzna, chory na łuszczycę od 1987 roku oraz na łuszczycowe zapalenie stawów od roku 1988. Jego wskaźnik PASI wynosił 15,0. Doustne leczenie metotreksatem (7,5 mg tygodniowo) było skuteczne, jednak powodowało działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, natomiast podania dożylne były wykluczone przez wzgląd na tryb życia pacjenta, dlatego zdecydowano wdrożyć leczenie infliksymabem. Po dożylnym podaniu pierwszej dawki infliksymabu (5 mg/kg) odnotowano znaczną poprawę stanu skóry pacjenta – zmiany łuszczycowe zniknęły, pozostawiając niewielkie zaczerwienienie, a PASI spadło do wartości 1,2. Pacjent otrzymał jeszcze 2 dawki leku (w 2 i 6 tygodniu terapii), które wpłynęły na dalszą poprawę kliniczną jego stanu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Obydwaj pacjenci dobrze tolerowali terapię infliksymabem, nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych leczenia.</p>
WNIOSKI	Infliksymab charakteryzuje się skutecznością i szybkim działaniem oraz nie powoduje skutków ubocznych, efekt terapii nie został jednak potwierdzony długoterminową obserwacją pacjentów.
[132] Amital i wsp. 2003	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>25-letnia kobieta, od 12 lat cierpiąca z powodu rozległej łuszczycy (w ostatnim etapie choroby zmiany obejmowały 90% powierzchni skóry). Zastosowano leczenie infliksymabem (5 mg/kg w postaci dożylnej infuzji) wraz z metotreksatem (10 mg tygodniowo, doustnie). Infliksymab podano w tygodniu 0, 2 oraz 6 terapii, a następnie kontynuowano infuzje w odstępach dwumiesięcznych. Znaczącą poprawę stanu pacjentki odnotowano po drugim podaniu leku, natomiast po trzeciej dawce stwierdzono prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych. Po 1,5 rocznej terapii infliksymabem choroba pacjentki wciąż pozostaje w remisji, co wskazuje na długotrwałą skuteczność leczenia, bez konieczności zwiększania dawki leku.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku potwierdza wysoką skuteczność infliksymabu w połączeniu z metotreksatem w leczeniu rozległych przypadków łuszczycy oraz wskazuje na długą efektywność terapii podczas długotrwałego leczenia (1,5 roku).
[133] Gach i Bert-Jones, 2002	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>49-letnia kobieta, od 14 roku życia chora na ciężką postać łuszczycy (zmiany pokrywające ponad 50% powierzchni skóry). Oprócz tego w historii choroby obecne były hipercholesterolemia, hipotensja, depresja oraz cukrzyca insulinoniezależna (typu 2). Pacjentka była również uzależniona od alkoholu przez co niemożliwe było zastosowanie metotreksatu w leczeniu łuszczycy. Terapię w opisywanym przypadku opierała się na stosowaniu hydroksymocznika (0,5-1,0 g/dziennie), jednak efekty nie były w pełni zadowalające, stąd zdecydowano dołączyć do leczenia również infliksymab (5 mg/kg). Po 2 tygodniach od podania infliksymabu odnotowano niemal całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych, za wyjątkiem niewielkiego obszaru na lewym łokciu. Dla podtrzymania efektu, przez kolejne 12 miesięcy pacjentka przyjmowała hydroksymocznik (1 g/ dziennie) oraz infliksymab (5 mg/kg) w odstępach 3-miesięcznych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W trakcie trwania terapii nie odnotowano żadnych skutków ubocznych stosowania infliksymabu.</p>
WNIOSKI	Włączenie infliksymabu do terapii mieszanej (razem z hydroksymocznikiem) miało decydujące znaczenie dla wyleczenia ostrej postaci łuszczycy. Infliksymab okazał się również wysoce bezpieczny, gdyż nie wywołał żadnych skutków ubocznych u pacjentki z poważnymi zaburzeniami metabolicznymi.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<p>[134] Vincek i wsp. 2004</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>45-letni mężczyzna, od 16 lat chory na łuszczycę. W historii choroby obecne również depresja, alkoholizm, stany lękowe oraz kamica nerkowa. Pacjent poddał się terapii infliksymabem, wyrażając zgodę na biopsje zmienionych chorobowo fragmentów skóry w trakcie leczenia. Mężczyzna otrzymał jednorazową dożylną dawkę infliksymabu (5 mg/kg), dodatkowo wybrane fragmenty skóry pacjenta były naświetlane UVB oraz smarowane maścią z hydrokortyzonem (1%). Przez kolejne 7 dni oceniano wskaźnik PASI oraz wykonywano punktowe biopsje wybranego obszaru skóry pacjenta (fragment skóry pleców). Tkanki były poddawane ocenie histopatologicznej oraz testom immunohistochemicznym. W przebiegu 72 godzin od podania infliksymabu pacjent odnotował gwałtowne polepszenie stanu zmian łuszczycowych. Jego PASI obniżyło się od początkowej wartości 14,0 do wartości 7,0 w siódmym dniu terapii. Zmiany histologiczne zaobserwowano w przebiegu 3 dni od infuzji infliksymabu. Najwcześniej odnotowano obniżenie liczby neutrofilii oraz limfocytów w tkankach objętych łuszczycą, natomiast normalizacja poziomu keratynocytów nie była obserwowana w początkowych stadiach terapii.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że infliksymab jest lekiem nie tylko wysoce skutecznym w terapii łuszczycy, ale również charakteryzuje się bardzo szybkim początkiem działania. Infliksymab wykazuje szybki i widoczny efekt przeciwwzapalny w tkankach zajętych przez łuszczycę. Eksperyment prowadzono przez 7 dni, w związku z czym nie można wyciągać wniosków na temat długotrwałych efektów terapii.</p>
<p>[135] Bartke i wsp. 2004</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>46-letni mężczyzna chory na oporną postać łuszczycy oraz łuszczycowe zapalenie stawów związane z wirusem HIV. Pacjent trafił do szpitala z silnym bólem wywołanym zapaleniem stawów i został poddany terapii łączonej z zastosowaniem: prednizolonu, naświetlań UVB, środków działających miejscowo (krem z kalcytriolem, krem z acetonidem triamcinolonu oraz tazaroten w formie żelu) oraz infliksymabu (3 mg/kg). Wcześniejsze stosowanie tej samej terapii ale bez infliksymabu było nieskuteczne. W przebiegu 2 dni od podania infliksymabu zaobserwowano poprawę stanu zmian skórnych jak również redukcję zapalenia stawów pacjenta. Mężczyzna otrzymał kolejne dwie dawki infliksymabu, w 2 oraz 6 tygodniu terapii. Leczenie będzie kontynuowane poprzez podawanie infliksymabu co 6 tygodni.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Infliksymab okazał się być skuteczny w leczeniu opornej postaci łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów u pacjenta zakażonego wirusem HIV. Długotrwały efekt terapii nie został oceniony.</p>
<p>[136] De Angelis i wsp. 2005</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>31-letni mężczyzna z aktywną łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów kręgosłupa (łuszczycowa spondyloartropatia), nie odpowiadał na inne rodzaje terapii przeciwłuszczycowych. Pacjentowi podano infliksymab (5 mg/kg) w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii, a następnie w odstępach 6-8 tygodniowych. PASI pacjenta przed podaniem infliksymabu wynosiło 45,0, po przyjęciu pierwszej dawki leku – 36,0, a po przyjęciu drugiej dawki – 1,2, co można podsumować jako niemal kompletną remisję choroby. Za pomocą wideokapilaroskopii analizowano również stan naczyń włosowatych w obrębie skóry zmienionej chorobowo przed i po podaniu infliksymabu. Oceniono, że już pojedyncza dawka infliksymabu w znaczący sposób zmienia morfologię naczyń krwionośnych w obrębie zmian łuszczycowych – pętle naczyń stały się mniej zdeformowane i rozszerzone. Poprawa stanu naczyń krwionośnych skóry objętej łuszczycą może wynikać z angiogennych właściwości infliksymabu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na wysoką efektywność infliksymabu w leczeniu ciężkich przypadków łuszczycy a poprawa stanu pacjenta następuje bardzo szybko. Infliksymab wpływa na morfologię naczyń włosowatych w skórze objętej zmianami łuszczycowymi.</p>

<p>[137] Barde i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przypadek 1) 31-letni mężczyzna chory na łuszczycę od 15 roku życia. Przed rozpoczęciem terapii infliksymabem jego PASI wynosiło 18,0. Pacjent przyjął 3 dawki infliksymabu (5 mg/kg) w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii czego efektem było prawie całkowite ustąpienie objawów łuszczycy (PASI=1,0). Kolejnym etapem leczenia było podawanie pacjentowi efalizumabu (0,7-1 mg/kg tygodniowo) w celu podtrzymania remisji choroby. W okresie podawania efalizumabu wartość PASI pacjenta wynosiła 3,0-5,0. Z powodu problemów z ubezpieczeniem pacjent przerwał terapię po 11 miesiącach, co spowodowało nawrót łuszczycy (PASI=15,0).</p> <p>Przypadek 2) 64-letni mężczyzna, chory na łuszczycę od ponad 20 lat. Przed przyjęciem infliksymabu jego PASI wynosiło 26,5. Po 3 dawkach infliksymabu (5 mg/kg) podanych w tygodniu 0, 2 oraz 6 terapii jego PASI zmniejszyło się o 88% i wynosiło 2,0. Jako leczenie miejscowe zastosowano kalcyptriol oraz dipropionian betametazonu. Następnie wdrożono terapię efalizumabu: 0,7 mg/kg w 10 tygodniu od podania infliksymabu, a następnie 1 mg/kg tygodniowo. Remisja choroby utrzymywała się przez kolejne 4 miesiące (PASI=2).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>W opisywanych dwóch przypadkach zastosowano nowe podejście w leczeniu łuszczycy – tzw. 'hit and run'. Podejście to oznacza zastosowanie efektywnie działającego leku (infliksymabu) na początku terapii, a następnie podtrzymywanie pozytywnego efektu przez zastosowanie innego leku biologicznego (efalizumabu). Infliksymab wykazał się wysoką efektywnością w początkowym etapie leczenia, natomiast kontynuacja leczenia przy pomocy efalizumabu miała na celu uniknięcie wytworzenia oporności na infliksymab u pacjentów w wyniku jego długotrwałego stosowania.</p>
<p>[138] Barde i wsp. 2008</p>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>W badaniu opisano wyniki terapii 5 mężczyzn chorych na łuszczycę (w tym 2 opisywanych wcześniej [Barde i wsp. 2006]) leczonych za pomocą podejścia 'hit and run' czyli początkowego zastosowania infliksymabu (5 mg/kg w 0,2 i 6 tygodniu), a następnie kontynuacji leczenia efalizumabem (0,7-1 mg/kg tygodniowo). Jeden z pacjentów opisywanych wcześniej [Barde i wsp. 2006] przestał odpowiadać na terapię po 6 miesiącach leczenia, ponadto zaobserwowano u niego zaostrzenie objawów. 3 nieopisywanych wcześniej pacjentów bardzo dobrze zareagowało na terapię infliksymabem (obniżenie PASI odpowiednio o 100%, 78% oraz 96%), jednak między 3 a 6 miesiącem terapii podtrzymującej efalizumabem zaobserwowano nawrót łuszczycy w zaostrzonej postaci. Co więcej, ponowne podanie u tych pacjentów infliksymabu pozostało bez odpowiedzi.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Kontynuowanie terapii przy pomocy efalizumabu, po podaniu infliksymabu, może wywołać zaostrzenie objawów łuszczycy.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisane wyniki badań świadczą o wysokiej skuteczności infliksymabu w leczeniu łuszczycy (w każdym z przypadków jego zastosowanie spowodowało remisję choroby), jednak kontynuowanie terapii przy pomocy efalizumabu, podawanego z dużą częstotliwością (cotygodniowe dawki) prowadzi do wytworzenia oporności na obydwa leki, a nawet pogorszenia objawów łuszczycy.</p>
<p>[139] Bassukas i wsp. 2008</p>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Opis dotyczy terapii łuszczycy u trójki pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Zastosowane leczenie było takie samo w przypadku każdego z pacjentów: dożylnie wlewy infliksymabu (5 mg/kg) w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Przypadek 1) 21-letni mężczyzna chory na łuszczycę, jego wartość PASI przed terapią wynosiła 20,0. Oprócz tego u pacjenta stwierdzono zaburzenia dwubiegunowe. Terapia infliksymabem trwała 12 miesięcy. Odnotowano 95% poprawę parametru PASI, dodatkowo zaobserwowano pewną stabilizację objawów choroby dwubiegunowej.</p> <p>Przypadek 2) 49-letnia kobieta chora na łuszczycę, jej wartość PASI przed podaniem infliksymabu wynosiła 8, dodatkowo pacjentka cierpiała na depresję z objawami psychiatrycznymi. Terapia infliksymabem trwała 10 miesięcy, PASI poprawiło się o 75%, zaobserwowano również polepszenie stanu psychicznego pacjentki.</p> <p>Przypadek 3) 47-letni mężczyzna z ostrą postacią łuszczycy (PASI=25,0) oraz zaburzeniami dwubiegunowymi. Zastosowano terapię infliksymabem, jednak pacjent przerwał ją po drugiej dawce leku. Po 9 miesiącach terapii wznowiono. Po kolejnych 3 miesiącach odnotowano 55% poprawę wartości PASI pacjenta.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab wykazuje wysoką efektywność kliniczną w leczeniu łuszczycy, jest również dobrze tolerowany. W przypadku pacjentów, którzy oprócz łuszczycy cierpią również na zaburzenia umysłowe, możliwa jest poprawa stanu psychicznego po terapii infliksymabem.
[140] Hussain i wsp. 2008	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przypadek 1) 41-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną łuszczycą paznokci, poddany terapii z powodu nasilonego bólu paznokci dłoni i stóp, który uniemożliwiał mu pracę i codzienne funkcjonowanie. Paznokcie pacjenta wykazywały głęboką dystrofię oraz hiperkeratozę (nadmierne rogowacenie). Przed terapią jego NAPSI (współczynnik PASI dla paznokci) wynosiło 24,0. Pacjentowi podano infliksymab (5 mg/kg) w 0, 2 i 6 tygodniu terapii. Po 3 dawkach leku NAPSI obniżyło się do wartości 3,0 a choroba pozostawała pod kontrolą przez 13 tygodni. Obecnie pacjent przyjmuje infliksymab w 3-miesięcznych odstępach czasu dla podtrzymania remisji łuszczycy.</p> <p>Przypadek 2) 43-letnia kobieta cierpiąca z powodu cukrzycy, łuszczycy skóry głowy oraz łuszczycy paznokci – badanie ujawniło ostrą dystrofię wszystkich 20 paznokci oraz ich nadmierne rogowacenie. Pacjentce podano infliksymab (5 mg/kg). Po jednej dawce NAPSI kobiety zmniejszyło się z 25,0 do 6,0. 10 dni po podaniu drugiej dawki infliksymabu pacjentka zaczęła odczuwać drętwienie kończyn, które zdiagnozowano jako peryferyjną neuropatię powiązaną z cukrzycą, jednakże nie można było wykluczyć związku infliksymabu z wystąpieniem objawów i terapię przerwano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu u pacjentów z rozwiniętą dystrofią paznokci wywołaną łuszczycą jest wysoce skuteczne i znacznie poprawia ich komfort życia.
[141] Winter i wsp. 2008	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>73-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 50 roku życia. W lutym 2006 roku rozpoczęto terapię etanerceptem podawanym podskórnie w dawce 25 mg (z podwyższeniem do 50 mg) dwa razy w tygodniu przez 2 miesiące. Po pierwszych dwóch tygodniach leczenia nastąpiła poprawa stanu zdrowia pacjenta (PASI zmniejszyło się z 18 do 8). Po 8 cyklach leczenia nastąpił jednak nawrót choroby. Terapię etanerceptem zastąpiono infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 3 mg/kg masy ciała. Już po pierwszych 10 dniach terapii zauważono znaczną poprawę jeśli chodzi o zmiany dotyczące skóry oraz zanik bólu stawów. Nawrót choroby nie nastąpił.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W opisie przypadku brak jest danych odnośnie profilu bezpieczeństwa leku.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na wysoką skuteczność leczenia łuszczycy za pomocą infliksymabu.
[142] Yip i wsp. 2008	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA EFALIZUMABU</b></p> <p>66-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 20 lat. Po włączeniu do terapii efalizumabu (1 mg/kg masy ciała/tydzień), w ciągu dwóch pierwszych miesięcy leczenia, nastąpiła znaczna poprawa stanu zdrowia chorego (PASI z 44,1 zmniejszyło się do 13,2). Jednak rozwinęło się sporo działań niepożądanych, które zmusiły lekarzy do przerwania tego leczenia.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA INFLIKSYMABU</b></p> <p>Infliksymab stosowano dożylnie w dawce 4 mg/kg. Po drugim wlewie infliksymabu wskaźnik PASI poprawił się o 91% w porównaniu do wartości początkowej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA EFALIZUMABU</b></p> <p>Po dwóch miesiącach leczenia chory zaczął skarżyć się na bóle ciała, głowy, bezsenność i pogorszenie samopoczucia.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA INFLIKSYMABU</b></p> <p>Nie wystąpiły żadne działania niepożądane podczas stosowania infliksymabu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem okazało się skuteczne i bezpieczne dla pacjenta.

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<p>[143] Conde-Taboada i wsp. 2009</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>56-letni mężczyzna z wieloletnią łuszczycą, u którego wprowadzono leczenie infliksymabem w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Po trzech pierwszych wlewach infliksymabu nastąpiła znaczna poprawa. Wskaźnik PASI zmniejszył się o 15,6 (z 16,8 do 1,2) a poziom aminotransferaz był na normalnym poziomie. Po 9 miesiącach leczenia wskaźnik PASI zmniejszył się do &lt;1 a poziom aminotransferaz został w stanie niezmiennym.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent był bardziej narażony na zakażenie drobnoustrojami, takimi jak: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i> lub <i>Pneumocystis carinii</i>.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały wysoką skuteczność i szybkość odpowiedzi w leczeniu łuszczycy infliksymabem. Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjenta, jednak był on bardziej narażony na zakażenia.</p>
<p>[144] Peternel i wsp. 2009</p>	<p>Opis 2 przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przypadek 1. 64-letnia kobieta, która na łuszczycę plackowatą choruje od 20 lat. Przed rozpoczęciem terapii infliksymabem (5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni) pacjentka miała wskaźnik PASI równy 28,2 oraz ból i ograniczenie ruchów w stawach (w kolanach, kostkach i ramionach). Po dwóch tygodniach leczenia wskaźnik PASI zmniejszył się do 14, a po 6 tygodniach leczenia do 11,6. Towarzyszyło temu zmniejszenie bólu i sztywności stawów. Po 14 tygodniach leczenia wskaźnik PASI zmniejszył się o 90% w porównaniu do stanu początkowego (PASI=2,7).</p> <p>Przypadek 2. 27-letni mężczyzna, który od 12 lat choruje na łuszczycę plackowatą oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Przed wprowadzeniem terapii infliksymabem (5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni) pacjent miał wskaźnik PASI=50,9 oraz ograniczone ruchy spowodowane symetrycznym zapaleniem stawów. W drugim tygodniu leczenia wskaźnik PASI zmniejszył się do 24,8. Po 6 tygodniach leczenia nastąpiła 95% poprawa wskaźnika PASI (zmniejszenie do 2,7).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 1. 5 dni po pierwszym wlewie wystąpiła wysoka gorączka (powyżej 38 °C) spowodowana zakażeniem układu moczowego.</p> <p>Przypadek 2. Pacjent nie doznał żadnych działań niepożądanych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisy przypadków wskazują na wysoką skuteczność infliksymabu. Terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
<p>[145] Kawazoe i wsp. 2013</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>34-letni mężczyzna, który parę razy w roku doświadcza epizodu zapalnego (najczęściej oka). W 2008 roku rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. W opisie przypadku brak danych na temat skuteczności leku.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 11 wlewach (ok. 2 lata terapii infliksymabem) u pacjenta wykryto łuszczycę pięty i dłoni. Spowodowana ona była stosowaniem leku. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Długotrwałe stosowanie infliksymabu może powodować objawy łuszczycowe.</p>
<p>[146] D'Erme i wsp. 2013</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>60-letni mężczyzna z wieloletnią, zaawansowaną łuszczycą (PASI16). Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Po 5 miesiącach leczenia infliksymabem osiągnął poziom PASI2.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



WNIOSKI	Wyniki badania wykazały wysoką skuteczność leczenia infliksymabem.
[147] Papoutsaki i wsp. 2013	<p>Opis 3 przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Przypadek 1. 62-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycę od 17 lat, w tym 5 lat na jej ostrą postać. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 3 i 7 a następnie co 8 lub 9 tygodni. W 7 tygodniu leczenia nastąpiła remisja wszystkich objawów łuszczycowych.</p> <p>Przypadek 2. 29-letnia kobieta, która choruje na łuszczycę plackowatą od 9 roku życia oraz na łuszczycowe zapalenie stawów od 19 roku życia. W roku 2007 rozpoczęto terapię etanerceptem, która od razu została zamieniona na dożylnie podawanie infliksymabu w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Po pierwszych dwóch wlewach PASI zmniejszyło się z 43,3 do 1,7 (o 41,5 jednostek). Po 4 miesiącach leczenia poprawił się również stan jej paznokci (NAPSI zmniejszyło się z 7 do 2 jednostek).</p> <p>Przypadek 3. 29-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 18 roku życia. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. W 22 tygodniu leczenia nastąpiła remisja objawów łuszczycy paznokci.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 1. W dwa lata po rozpoczęciu leczenia infliksymabem pacjent zaczął skarżyć się na bóle stawów. Badania krwi wykazały podwyższony poziom cholesterolu.</p> <p>Przypadek 2. Dwa lata po rozpoczęciu leczenia infliksymabem terapię przerwano, ponieważ pacjentka wyraziła chęć zajęcia w ciąży. Poroniła i terapia została wznowiona. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy poronienie spowodowane było leczeniem.</p> <p>Przypadek 3. Pacjent nie doznał żadnych działań niepożądanych.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku potwierdza wysoką skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy, formy odpornej na standardowe leczenie systemowe oraz inne leki.
[148] Viguiet i wsp. 2007	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Opis przypadku 42-letniej kobiety, która na łuszczycę choruje od 10 roku życia. Z powodu braku skuteczności standardowego leczenia w maju 2004 roku została włączona terapia infliksymabem w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Wskaźnik PASI przed rozpoczęciem leczenia wynosił 7,2; w 20 tygodniu leczenia zmniejszył się do 2,4 a w tygodniu 28 do 0,3. W maju 2005 wystąpił nawrót choroby i infliksymab został zastąpiony etanerceptem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W opisie przypadku brak jest danych odnośnie profilu bezpieczeństwa leku.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na wysoką skuteczność leczenia łuszczycy za pomocą infliksymabu.
[149] Fischer i wsp. 2007	<p>Opis przypadku pacjenta u którego stosowano terapię infliksymabem w dawce 5mg/kg masy ciała w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Po zakończeniu terapii infliksymabem rozpoczęto podskórne podawanie etanerceptu w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA INFILIKSYMABU</b></p> <p>45-letni mężczyzna z wieloletnią łuszczycą.</p> <p>Skuteczność leczenia infliksymabem w opisie przypadku nie była analizowana.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ETANERCEPTU</b></p> <p>Po roku czasu leczenia etanerceptem nastąpiła poprawa stanu zdrowia pacjenta. Brak jakichkolwiek działań niepożądanych spowodowanych etanerceptem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA INFILIKSYMABU</b></p> <p>Po 14 tygodniach leczenia pacjent zaczął mieć bóle stawów z zapaleniem błony maziowej w obu nadgarstkach oraz w prawym stawie skokowym. Analiza serologiczna wykazała wystąpienie przeciwciał anty-jądrowych (ANA). Leczenie infliksymabem przerwano.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia zapalenia stawów oraz podwyższonego poziomu ANA spowodowanych leczeniem infliksymabem.



14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



<p>[150] Yip i wsp. 2008</p>	<p>Opis 3 przypadków pacjentów leczonych infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Przypadek 1. 29-letni mężczyzna, który na łuszczycę plackowatą choruje od 20 lat. Najpierw był leczony za pomocą efalizumabu oraz etanerceptu. Po dwóch tygodniach leczenia infliksymabem PASI zmniejszył się z 31,1 do 10,2; natomiast po 10 tygodniach leczenia wskaźnik PASI wynosił 6,6. W terapii towarzyszył również metotreksat w dawce 20 mg/ tydzień oraz kortykosteroidy.</p> <p>Przypadek 2. 53-letni mężczyzna, który na łuszczycę plackowatą choruje od ponad 20 lat. Na początku leczony był cyklosporyną, następnie efalizumabem i etanerceptem. Po rozpoczęciu leczenia infliksymabem, w ciągu dwóch tygodni wskaźnik PASI zmniejszył się z 31,1 do 14,4. Po 10 tygodniach leczenia wskaźnik PASI wynosił 5,4.</p> <p>Przypadek 3. 45-letni mężczyzna, który na łuszczycę plackowatą choruje od 15 lat. Na początku leczony był cyklosporyną, następnie efalizumabem i etanerceptem. Później rozpoczęto terapię infliksymabem. Po dwóch tygodniach leczenia wskaźnik PASI zmniejszył się z 39 do 20, natomiast po 10 tygodniach terapii wynosił już tylko 8.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Brak danych.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Infliksymab jest bardzo skuteczny i szybki w działaniu w terapii łuszczycy plackowatej.</p>
<p>[151] Ono i wsp. 2013</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> 28-letnia kobieta, która od 13 lat choruje na łuszczycę pospolitą oraz łysienie plackowate. U pacjentki wdrożono terapię infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała. Już po pierwszych dawkach leku włosy zaczęły odrastać a stan skóry poprawił się. Odrastanie włosów trwało w sumie 6 miesięcy.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Łysienie plackowate powracało cyklicznie.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> mogą przekształcić łysienie plackowate w chorobę przewlekłą.</p>
<p>[152] Lehnen i wsp. 2005</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> 52-letni mężczyzna, który od 30 lat choruje na łuszczycę i 15 lat na łuszczycowe zapalenie stawów. U pacjenta rozpoczęto terapię infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6, 12 i 20. Po 20 tygodniach leczenia infliksymabem stan pacjenta bardzo się poprawił. PASI zmniejszyło się z 61,4 do 11,8. Łuszczycowe zapalenie stawów zmniejszyło się o 20%</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Brak jakichkolwiek działań niepożądanych.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadku wykazał skuteczność leczenia infliksymabem, które było bardzo dobrze tolerowane przez pacjenta.</p>
<p>[153] Warren i wsp. 2008</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> 40-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 8 roku życia. Wcześniejsze leczenie było bezskuteczne, bądź zostało przerwane z powodu działań niepożądanych. W 2000 roku rozpoczęto leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. W ciągu 3 tygodni po pierwszym wlewie infliksymabu nie było znaczącej poprawy. Pacjenta zaczęto leczyć metotreksatem i kwasem foliowym, oraz jedną dawką infliksymabu co 6 miesięcy. Pozwoliło to na kontrolowanie łuszczycy.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Brak danych.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazał na niską skuteczność leczenia łuszczycy za pomocą infliksymabu.
----------------	--

#### 14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 63 opracowania (badania) wtórne dotyczące m.in. zastosowania infliksymabu w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą:

- 34 przeglądów systematycznych [167]-[200],
- 22 przeglądów systematycznych z metaanalizą [201]- [222],
- 7 raportów HTA [223]-[229].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 7.2 niniejszego opracowania.

Tabela 102. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<b>Przeglądy systematyczne</b>				
[167] Kim i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie skuteczności leków biologicznych stosowanych w terapii łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi zatwierdzonymi przez US FDA: adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i> w okresie od stycznia 2003 roku do czerwca 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RTC w języku angielskim, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane z użyciem placebo, które dotyczyły zastosowania leków biologicznych zatwierdzonych do stosowania przez US FDA w terapii łuszczycy. Uwzględniano badania, które oceniały skuteczność leczenia łuszczycy trwającego 12 tygodni (±2 tygodnie) z wykorzystaniem wskaźnika PASI 75.</p> <p><u>Badanie włączone:</u></p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 21 badań, dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy. Zatwierdzone przez US FDA metody dawkowania objętych analizą leków, wykazywały skuteczność w terapii łuszczycy, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Średnia ważona wskaźnika PASI 75 wyniosła 78,6% dla infliksymabu, 72,1% dla ustekinumabu, 70,5% dla adalimumabu, 48,1% dla etanerceptu i 21% dla alefaceptu.</p> <p>Największą skuteczność infliksymab wykazywał podczas podawania 5mg/kg leku w 0, 2 i 6 tygodniu leczenia, a następnie z powtarzaniem wlewoń co 8 tygodni – 78,6% pacjentów osiągnęło wskaźnik PASI 75 w 12</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [167], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia wynikające z braku identyczności pomiędzy poszczególnymi badaniami (pomimo podobnych kryteriów włączenia/wyłączenia).</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>(z zastosowaniem infliksymabu) Torii 2010; Menter 2007; Reich 2005; Gottlieb 2004.</p> <p>(z zastosowaniem adalimumabu) Kimball 2011; Menter 2010; Menter 2008; Asahina 2010; Saurat 2008; Gordon 2006; Shikiar 2007.</p> <p>(z zastosowaniem ustekinumabu) Papp 2008; Leonardi 2008.</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) van de Kerkhof 2008; Tying 2006; Tying 2007; Papp 2005; Gottlieb 2003; Leonardi 2003.</p>	<p>tygodniu leczenia. Po 24 tygodniach leczenia, wskaźnik PASI 75 odnotowano u 82% pacjentów i taka poprawa utrzymywała się na ogół przez 66 tygodni obserwacji.</p> <p>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych, w przypadku stosowania infliksymabu, a częstością występowania działań niepożądanych podczas podawania innych leków.</p>	
[168] Weinberg 2003	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie skuteczności działania 4 leków biologicznych (infliksymab, etanercept, alefacept, efalizumab) dostępnych w leczeniu, bądź będących w trakcie badania nad dopuszczeniem do stosowania w terapii.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi (alefacept, etanercept, infliksymab, efalizumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> w okresie od 1966 roku do maja 2003 roku oraz doniesienia posterowe, publikowane w trakcie zjazdów Amerykańskiej Akademii Dermatologicznej oraz <i>International Investigative Dermatology</i> w 2003 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania włączano do analizy jeśli uznano je za wiarygodne i istotne.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Schopf 2002; Ogilvie 2001; Newland 2002; O'Quinn 2002; Gottlieb 2003; Chan 2003. (z zastosowaniem etanerceptu) Mease 2000; Gottlieb 2002; Iyer 2002; Leonardi 2003.</p>	<p>U pacjentów leczonych do tej pory przy użyciu infliksymabu, etanerceptu, alefaceptu lub efalizumabu, uzyskano zadowalający efekt zwalczania łuszczycy i nie obserwowano występowania działania toksycznego na organy, które miało miejsce podczas tradycyjnego leczenia ogólnoustrojowego. Możliwe ograniczenia, związane ze stosowaniem tych środków, wynikają z przewidywanych wysokich kosztów leczenia, braku wyników następczych badań długoterminowych oraz selektywnego charakteru populacji pacjentów, którzy uczestniczą w badaniach. W przypadku infliksymabu, badania II fazy wykazały, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 w 10 tygodniu leczenia wynosił 72% przy dawce leku 3mg/kg i 88% przy dawce leku 5mg/kg.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badania Chaudhari 2001 [1], Schopf 2002 [96], Gottlieb 2003 [5] Chan 2003 [103], O'Quinn 2002 [130], omówione w analizowanym badaniu wtórnym [168], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz badania Leonardi 2003 [63], Mease 2000 [548], które dotyczyły stosowania etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p> <p>W analizie nie uwzględniono badań Ogilvie 2001 i Newland 2002, ponieważ nie dotyczyły one łuszczycy plackowatej oraz badania Iyer 2002 ponieważ dotyczyło ono terapii skojarzonej z zastosowaniem etanerceptu, a więc badania te nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Natomiast publikacja Gottlieb 2002 było to doniesienie posterowe.</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia przeprowadzonej analizy wynikające z braku danych dotyczących bezpośredniego porównania analizowanych leków ze środkami tradycyjnymi.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymbab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[169] Bremmer i wsp. 2009 (1)	<p><u>Cel opracowania:</u> Klasyfikacja reakcji dermatologicznych występujących podczas stosowania leków biologicznych używanych w terapii chorób skórnych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci, u których podczas leczenia lekami biologicznymi wystąpiły infekcje skórne, nowotwory, zjawisk odbicia, egzema, atopowe zapalenie skóry, zmiany liszajowate, choroby ziarniakowe, świąd, trądzik czy postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa.</p> <p><u>Interwencje:</u> Leczenie z wykorzystaniem: infliksymbabu, etanerceptu, adalimumabu, rytuksymbabu, efalizumabu, alefaceptu.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Publikacje, w których przedstawiano występowanie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia przy użyciu infliksymbabu, etanerceptu, adalimumabu, rytuksymbabu, efalizumabu, alefaceptu.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymbabu) Menter 2008, Lee 2007; Flendrie 2005; Dixon 2006; Colombel 2004; Bongartz 2006; Askling 2007; Listing 2005; Sri 2007; (z zastosowaniem adalimumabu) Colombel 2007; Schiff 2006; Flendrie 2005; Lee 2007; Dixon 2006; Bongartz 2006; Askling 2007; (z zastosowaniem etanerceptu) Tyring 2006; Posten 2005; Flendrie 2005; Lee 2007; Paller 2008; Dixon 2006; Tyring 2007; Askling 2007; Listing 2005;</p>	<p>Badania z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane z użyciem placebo, wciąż nie podają sprecyzowanych wyników dotyczących częstości występowania infekcji towarzyszących podawaniu antagonistów TNF. Nie ma także przekonujących dowodów co do wpływu leczenia antagonistami TNF na występowanie nowotworów złośliwych.</p> <p>Badania wskazują na świąd, jako jeden z efektów ubocznych, podczas stosowania inhibitorów TNF. Występowanie świądu, jako efektu ubocznego leczenia infliksymbabem odnotowano w przypadku 8% pacjentów leczonych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz w przypadku 5% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (w porównaniu do 2% w grupie otrzymującej placebo).</p> <p>Niektóre mniejsze badania wskazują także, że ziarniak obrączkowy może być ubocznym działaniem niepożądanym terapii antagonistami TNF. Wystąpienie choroby ziarniakowej, związane ze stosowaniem infliksymbabu, stwierdzono u 2 ze 123 pacjentów objętych leczeniem. Nie odnaleziono żadnych kontrolowanych badań, które wskazywały by na związek nasilenia trądziku ze stosowaniem antagonistów TNF, jednak trzy opisy przypadku dotyczyły wystąpienia trądziku pod wpływem infliksymbabu.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania przedstawione w analizowanym badaniu wtórnym [169] z wyjątkiem badań: Flendrie 2005 i Askling 2007, ponieważ uzyskane wyniki podano wspólnie dla różnych brokerów TNF, badań Schiff 2006 i Paller 2008, ponieważ były to badania non RTC, bez grupy kontrolnej dotyczące komparatorów oraz badania Posten 2005, ponieważ nie dotyczyło leczenia łuszczycy plackowatej.</p>
[170] Bremmer i wsp. 2009 (2)	<p><u>Cel opracowania:</u> Przegląd literatury dotyczącej działań niepożądanych występujących na skórze, podczas stosowania leków takich jak infliksymbab, etanercept, adalimumab, rytuksymbab, efalizumab, alefacept.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci, u których podczas leczenia lekami biologicznymi, wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, reakcje związane z infuzją, zapalenie naczyń, polekowy toczень rumieniowaty, zmiany łuszczycowe, zjawisko odbicia, egzema, atopowe zapalenie skóry, reakcje związane z nadwrażliwością.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Publikacje, w których przedstawiano występowanie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia przy użyciu infliksymbabu, etanerceptu, adalimumabu, rytuksymbabu, efalizumabu, alefaceptu.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymbabu) Colombel 2004; Farrell 2003; Lequerre 2006; Sany 2005; Wasserman 2004; Jacobstein 2005; Ramos-Casals 2007; Costa 2007; Wollina 2008; Flendrie 2005; Lee 2007; (z zastosowaniem etanerceptu) Tyring 2006; Papp 2005; Gottlieb 2006; Zeltser 2001;</p>	<p>Występowanie reakcji na wlew przy stosowaniu infliksymbabu wydaje się być stosunkowo częste, a wyniki badań sugerują, że najlepszym sposobem zapobiegania wystąpienia powikłań jest utrzymanie stałego schematu dawkowania. Reakcja na wlew, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych infliksymbabem, wystąpiła u 24% pacjentów. Ponadto, epizodyczne podanie infliksymbabu wiązało się z wystąpieniem u 14% pacjentów ciężkich reakcji ogólnoustrojowych. W trakcie pierwszych prób klinicznych, u 4 na 2 292 pacjentów wystąpił układowy toczень rumieniowaty. We wszystkich czterech przypadkach problem ustąpił po odstawieniu leków. Analiza literatury wykazała, że stosowanie inhibitorów TNF może prowadzić do częstszego występowania zmian skórnych związanych z toczniem polekowym. Odsetek rozwoju nowych zmian łuszczycowych, wynikających z działania inhibitorów TNF, znajduje się w zakresie 1,0-5,3%, przy czym pacjent na ogół może być poddawany</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania przedstawione w analizowanym badaniu wtórnym [170] dotyczące zastosowania infliksymbabu i etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>W niniejszej analizie nie uwzględniono badań: Farrell 2003, Sany 2005, Jacobstein 2005, Moreland 1999, Mease 2005, van de Putte 2004, ponieważ dotyczyły innych chorób niż łuszczycza plackowata, oraz badania Flendrie 2005, ponieważ uzyskane wyniki podano wspólnie dla różnych brokerów TNF oraz badań Gottlieb 2006, Zeltser 2001, Marcoux 2006,</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Interwencje:</u> Leczenie z wykorzystaniem: infliksymabu, etanerceptu, adalimumabu, rytuksymabu, efalizumabu, alefaceptu.</p>	<p>Ramos-Casals 2007; Lee 2007; Wollina 2008; Costa 2007; Moreland 1999;</p> <p>(z zastosowaniem adalimumabu) Mease 2005; Menter 2008; van de Putte 2004; Colombel 2007; Ramos-Casals 2007; Marcoux 2006; Lee 2007; Wollina 2008; Costa 2007.</p>	<p>dalszemu leczeniu. Problem pokrzywki pojawiał się tylko przy stosowaniu leczenia infliksymabem lub rytuksymabem, lecz ten efekt uboczny można było łatwo zniwelować poprzez wcześniejsze podanie leków przeciwhistaminowych.</p>	<p>ponieważ były to badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej dotyczące stosowania komparatorów, a więc nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy.</p>
[171] Fisher 2005	<p><u>Cel opracowania:</u> Stworzenie kompleksowej monografii klinicznej dotyczącej leków stosowanych w terapii łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą lub z łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Interwencje:</u> Środki terapeutyczne stosowane w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline.</i> Dodatkowo przeszukano kluczowe strony internetowe, informacyjne serwisy medyczne lub serwisy związane z farmacją, przeglądy dotyczące stosowania leków, wytyczne kliniczne, dokumentacje AMCP (<i>Academy of Managed Care Pharmacy</i>).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Analizy krytyczne i podsumowania wyników klinicznych, dane dotyczące skuteczności leków.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Gottlieb 2003; (z zastosowaniem etanerceptu) Mease 2000; Mease 2002; Wanke 2002; Leonardi 2003; Gottlieb 2004; Krueger 2004; Leonardi 2004; Langley 2004; Gottlieb 2002; Elewski 2004.</p>	<p>Leczenie ogólnoustrojowe jest stosowane u pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Czynniki biologiczne nie są tak samo skuteczne jak tradycyjne terapie, ale ze względu na lepszą tolerancję przez pacjentów zyskują coraz większą akceptację w leczeniu, zarówno łuszczycy jak i łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Istotnymi czynnikami, które mogą wpływać na wybór środków biologicznych do leczenia łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów są ich cechy kliniczne, skuteczność całkowita oraz względy ekonomiczne.</p> <p>Środki biologiczne nie wydają się być tak skuteczne jak tradycyjne terapie ogólnoustrojowe, ale ich stosowanie prowadzi do zmniejszenia częstości występowania objawów długotrwałej toksyczności, co często ograniczało czas leczenia przy zastosowaniu tradycyjnych leków.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [171], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>Do analizy nie włączono badań: Mease 2002; Wanke 2002, ponieważ dotyczyły innych chorób niż łuszczycy plackowatej, oraz badań Langley 2004, Gottlieb 2002 i Elewski 2004, które stanowią doniesienia posterowe dotyczące komparatorów.</p>
[172] Boehncke i wsp. 2006	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektów leczenia indukcyjnego łuszczycy przy użyciu pięciu leków biologicznych oraz dostarczenie wstępnych wytycznych dotyczących leczenia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą.</p> <p><u>Interwencje:</u> Leczenie łuszczycy lekami biologicznymi takimi jak: alefacept, efalizumab, adalimumab, etanercept i infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> w okresie od czerwca 2004 roku do listopada 2005 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RTC z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane z użyciem placebo, dotyczące indukcyjnego leczenia łuszczycy plackowatej.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Gottlieb 2003; Gottlieb 2004; Antoni 2005; Reich 2005; (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Mease 2000; Mease</p>	<p>Analiza wykazała, że leki biologiczne są bezpieczne i skuteczne w leczeniu łuszczycy. W przypadku infliksymabu przeanalizowano publikacje dotyczące trzech badań, obejmujące łącznie 315 pacjentów z łuszczycą, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Do analizy włączono także dwa duże badania III fazy dotyczące łuszczycowego zapalenia stawów. Skuteczność infliksymabu w badaniach dotyczących łuszczycy była wysoka, około 70% pacjentów osiągnęło PASI 75 w 10 tygodniu leczenia, przy zastosowanej dawce leku 3mg/kg, natomiast przy dawce 5 mg/kg PASI 75 odnotowano u 88% pacjentów. Około 50% pacjentów osiągnęło PASI 90 w 10 tygodniu leczenia. Natomiast infliksymab wykazywał niższą skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów niż etanercept. Infliksymab był stosunkowo dobrze tolerowany przez pacjentów, przy czym najczęstszym</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym [172], które dotyczyły stosowania infliksymabu, etanerceptu lub adalimumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej. W analizie klinicznej nie uwzględniono badań Antoni 2005, Mease 2004, Mease 2005, Patel 2004, Furst 2003, ponieważ dotyczyły one innych chorób niż łuszczycy plackowatej oraz badania Scheinfeld 2005, ponieważ było to opracowanie wtórne.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		2004;  (z zastosowaniem adalimumabu) Mease 2005; Patel 2004; Scheinfeld 2005; Furst 2003.	zdarzeniem niepożądanym była infekcja górnych dróg oddechowych.	
[173] Brezinski i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozarejestrowanych schematów dawkowania (eskalacja dawki, redukcja dawki, przerwanie leczenia) leków takich jak etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab, i alefacept w terapii łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Osoby dorosłe (≥19 lat) z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> niestandardowe schematy dawkowania leków biologicznych (etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab, alefacept) w monoterapii.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> OVID Medline w okresie od 1 stycznia 1990 roku do 1 sierpnia 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badnia RCTs (z wyłączeniem badań klinicznych I/II fazy) oraz otwarte badania rozszerzone, w języku angielskim, oceniające niestandardowy schemat dawkowania pojedynczego leku biologicznego, w terapii umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych.</p> <p><u>Badanie włączone:</u>  (z zastosowaniem infliksymabu) Gordon 2006; Papp 2011; Chaudhari 2001.;  (z zastosowaniem etanerceptu) Leonardi 2010; Cassano 2010; Gordon 2006; Moore 2007; Ortonne 2009; Leonardi 2003;  (z zastosowaniem adalimumabu): Menter 2008; Gordon 2006; Papp 2011; Lecluse 2010; Bartelds 2011;  (z zastosowaniem ustekinumabu) Papp 2008; Leonardi 2008.</p>	<p>W analizie uwzględniono jedno badanie kliniczne dotyczące zastosowania eskalacji dawki infliksymabu u 33 pacjentów. Zwiększenie dawki infliksymabu do 10 mg/kg nie dało lepszych rezultatów niż leczenie przy użyciu standardowej dawki leku (5 mg/kg). Wskaźnik PASI 75 osiągnęło 73% pacjentów przy dawce 10 mg/kg i 82% pacjentów przy dawce 5 mg/kg w dziesiątym tygodniu leczenia. Zmniejszenie dawki podczas leczenia każdym z analizowanych leków biologicznych prowadziło do gorszych rezultatów terapii niż podczas stosowania standardowych dawek leków. W przypadku infliksymabu, ze względu na ryzyko powstawania przeciwciał anti-infliksymab zalecane jest stosowanie leczenia ciągłego. Eskalacja dawki u pacjentów nie reagujących na standardowe leczenie na ogół powodowała zwiększenie skuteczności badanych leków biologicznych wykorzystywanych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej. Przy zastosowaniu leczenia ciągłego blokerami TNF i antagony IL12/23 uzyskiwano większą efektywność niż w przypadku terapii przerywanej. Decyzja o użyciu pozarejestrowanego dawkowania podczas leczenia, musi uwzględniać zarówno korzyści jak i potencjalne zagrożenia z niego płynące, oraz być dobrana indywidualnie w zależności od nasilenia choroby u pacjenta, jakości życia i występowania chorób współistniejących.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [173], które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej z wyjątkiem badań: Ortone 2009, Lecluse 2010 i Bartelds 2011 ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej, dotyczące stosowania komparatora.</p>
[174] Hsu i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie występowania przeciwciał przeciwko lekom: infliksymab, etanercept, adalimumab i ustekinumab u pacjentów z łuszczycą, określenie, czy występowanie przeciwciał wiąże się ze skutecznością leku, określenie, czy wspólne stosowanie metotreksatu zapobiega tworzeniu się przeciwciał.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci chorzy na łuszczycę skóry (N=7969, w tym 959 chorych z</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE od 29 stycznia 1950 do 29 marca 2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Przynajmniej 15 osób badanych; udokumentowany stopień nasilenia łuszczycy skóry; występowanie przeciwciał anty-infliksymab, anty-adalimumab, anty-etanercept i anty-ustekinumabu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Gottlieb 2004; Reich 2005; Krathen 2006; Menter 2007; Adisen 2010; Torii 2010; Hoffmann 2011; Torii 2011; Gottlieb 2012; Takahashi 2013; Leonardi 2003; Papp</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 25 badań klinicznych obejmujących 7969 pacjentów z łuszczycą skóry. U 959 chorych występowały przeciwciała anty -infliksymab, - etanercept, -adalimumab, -ustekinumab. 10 badań dotyczyło adalimumabu, 12 – etanerceptu, 10 – infliksymabu, 11 – ustekinumabu.</p> <p>Wyniki przeglądu ukazują, że przeciwciała anty-infliksymab w trzech badaniach związane były z niższym stężeniem leku w surowicy krwi, a w 5 badaniach zmniejszyły skuteczność kliniczną leczenia.</p> <p>W trzech badaniach wykazano, że metotreksat nie wpływa znacząco na ilość występowania przeciwciał.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania zawarte w analizowanym badaniu wtórnym [174] z wyjątkiem badań: Takahashi 2013 oraz Kauffman 2004, ponieważ badania te dotyczyły farmakokinetyki, Leonardi 2010, Lecluse 2010 ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej dotyczące komparatora, Mahil 2013 oraz Griffiths 2010, ponieważ dotyczyły porównania dwóch komparatorów między sobą, Kimball 2013, ponieważ dotyczyły oceny</p>



14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>przeciwciałami).</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak informacji.</p>	<p>2005; Gordon 2006; Tying 2007; Leonardi 2010; Mahil 2013; Menter 2008; Lecluse 2010; Asahina 2010; Kauffman 2004; Krueger 2007; Papp 2008; Griffiths 2010; Tsai 2011; Kimball 2013.</p>	<p>Przeciwciała anti-etanercept nie były związane ze skutecznością kliniczną leczenia. Przeciwciała anti-adalimumab wiązały się z mniejszym stężeniem leku w surowicy krwi w 3 z 5 badań, natomiast w 4 badaniach wykazano zmniejszoną skuteczność kliniczną leczenia spowodowaną występowaniem tych przeciwciał.</p> <p>Dwa z sześciu badań wykazały, że przeciwciała anti-uteskinumab wiązały się ze zmniejszeniem powierzchni ciała objętej łuszczycą oraz trzy badania wskazywały na neutralizację tych przeciwciał.</p>	<p>komparatora w przedłużonym okresie obserwacji.</p> <p>Autorzy podkreślili ograniczenia występujące w opisywanej analizie: stosowanie badania ELISA do wykrywania przeciwciał, co może ograniczać obecność leków w surowicy oraz ograniczone wyniki stosowania metotreksatu w połączeniu z badanymi lekami.</p>
<p>[175] Sandoval i wsp. 2014</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Dokonanie aktualnego przeglądu systematycznego i dostarczenie aktualnych informacji opartych na dowodach na temat sposobów leczenia łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą.</p> <p><u>Interwencja:</u> Adalimumab: brak danych. Etanercept: 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodnie, następnie 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu Inflixymab: brak danych. Cetrolizumab pegol: 400 lub 200 mg podskórnie co dwa tygodnie.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i> od 1 stycznia 2012 do 1 lipiec 2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania randomizowane i przeglądy systematyczne dotyczące leczenia łuszczycy za pomocą środków doustnych lub terapii biologicznych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Papp 2012; Mamolo 2013; Strand 2013; David 2012; El-Darouti 2012; Nakagawa 2012; Igarashi 2012; Zhu 2013; Tsai 2013; Gordon 2012; Papp 2013; Bagel 2012; Tying 2013; Gottlieb 2012; Yang 2012; Kimball 2012; Poulin 2013; Reich 2012; Rich 2013; Leonardi 2012; Ren 2013; Bissonette 2013.</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 46 badań, z czego 28 to RCT a 18 to przeglądy systematyczne.</p> <p>Skuteczność leczenia porównywano na podstawie wyników w skali PASI. Po 12 tygodniach badania współczynnik PASI75 osiągnęło 59% chorych leczonych etanerceptem, 75% chorych leczonych cetrolizumabem w dawce 200mg co dwa tygodnie oraz 83% chorych leczonych cetrolizumabem w dawce 400mg.</p> <p>Po 10 tygodniach badania 81% chorych leczonych inflixymabem osiągnęło wskaźnik PASI75.</p> <p>Wyniki badań wskazują na to, że inflixymab ma największą skuteczność.</p>	<p>W analizie klinicznej zidentyfikowano 1 badanie kliniczne, zawarte w analizowanym badaniu wtórnym, dotyczące zastosowania infliksymabu: Yang 2012 [17]; 2 badania kliniczne dotyczące zastosowania adalimumabu: Kimball 2012 [32], Poulin 2014 [35]; 2 badania kliniczne dotyczące zastosowania etanerceptu: Bagel 2012 [76], Tying 2013 [77] oraz 4 badania dotyczące ustekinumabu Nakagawa 2012 [60], Igarashi 2012 [59], Zhu 2013 [61], Tsai 2013 [58].</p> <p>W analizie nie uwzględniono badań: Pap 2012, ponieważ publikacja dotyczyła poszerzonej fazy badania, Mamolo 2013, Strand 2013, David 2012, El-Darouti 2012, Gordon 2012, Papp 2013, Reich 2012, Rich 2013, Leonardi 2012, Ren 2013 ponieważ dotyczyły zastosowania innych leków, Gottlieb 2012, ponieważ dotyczyło komparatora podawanego wraz z metotreksatem, a także badania Bissonette 2013, ponieważ dotyczyło zastosowania komparatora w przypadku innej choroby niż łuszczyca plackowata.</p> <p>Ograniczeniami, wskazanymi przez autorów jest brak aktualnych badań na temat terapii doustnych</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
				łuszczycy, jednak ograniczenie to nie jest związane z leczeniem biologicznym.
[176] Semble i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i> od stycznia 2000 do października 2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT, kohortowe, obserwacyjne, open-label, opisy przypadków; leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math></p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 58 badań. W przeglądzie wyszczególniono następujące efekty uboczne stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> : reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia tkanki łącznej, zapalenie oskrzeli, podwyższone enzymy wątrobowe oraz świąd. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano we wszystkich przypadkach leczenia biologicznego (etanercept, infliksymab, adalimumab), jednak najwięcej takich przypadków występuje w terapii etanerceptem. Stosowanie infliksymabu wiąże się z najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> powoduje zwiększoną podatność chorych na zakażenia górnych dróg oddechowych. Wykazano również, że pacjenci powyżej 65 roku życia, leczeni inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> mają wyższy wskaźnik infekcji i śmiertelności od pacjentów młodszych bądź w tym samym wieku, którzy nie otrzymują tego leczenia.</p>	<p>Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy.</p> <p>Ograniczenia wyszczególnione przez autorów opracowania to: brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> u kobiet w ciąży oraz brak dużych, długoterminowych, randomizowanych badań bezpieczeństwa.</p>
[177] Levy-Roy i wsp. 2009 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności leczenia łuszczycy plackowatej od umiarkowanej do ciężkiej postaci za pomocą brokerów TNF-<math>\alpha</math> .</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, EMBASE</i> oraz <i>Cochrane Library</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania oryginalne; leczenie za pomocą infliksymabu, etanerceptu lub adalimumabu; czas badania co najmniej 10 tygodni; skuteczność mierzona za pomocą wskaźnika PASI75</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 21 badań. Wskaźnik PASI75 po 12 tygodniach uzyskało ok. 80% chorych przyjmujących adalimumab lub infliksymab raz w tygodniu, 50% chorych przyjmujących 50 mg etanerceptu raz na dwa tygodnie bądź adalimumab raz na dwa tygodnie oraz 30% chorych przyjmujących 25 mg etanerceptu raz na dwa tygodnie.</p>	<p>Brak danych na temat ograniczeń oraz badań włączonych do analizowanego badania wtórnego.</p>
[178] Armstrong i wsp. 2014 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leczenia łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów na występowanie chorób układu krążenia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Brak danych.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> (od roku 1980 do października 2012), <i>Web of Science</i>, baza abstraktów <i>EULAR</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Uwzględniono 20 badań obejmujących w sumie 81469 chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p>Wyniki wskazują na to, iż zastosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> może być związane z obniżonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych. Stosowanie cyklosporyny natomiast może zwiększać ryzyko nadciśnienia.</p>	<p>Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy.</p> <p>Ograniczeniem wyszczególnionym przez autorów jest brak wystarczających danych epidemiologicznych do dokładnego określenia związku pomiędzy leczeniem biologicznym a ryzykiem</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
				wystąpienia chorób układu krążenia.
[179] Brezinski i wsp. 2014 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> na funkcję śródbłonna w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Brak danych.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> (od roku 1980 do października 2012), <i>Web of Science</i>, baza abstraktów <i>EULAR</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Zbadana funkcja śródbłonna u osób z łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów; zbadany wpływ leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> na funkcję śródbłonna.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Uwzględniono 20 badań obejmujących w sumie 2261 chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p>Wyniki badań wskazują, że u osób z łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów występuje znacznie zwiększona sztywność tętnic, upośledzone rozszerzenie naczyń krwionośnych, które zależne jest od śródbłonna, zwiększona grubość błony wewnętrznej tętnicy szyjnej oraz zmniejszenie elastyczności aorty.</p> <p>Dwa z trzech badań wykazały, że inhibitory TNF-<math>\alpha</math> poprawiają funkcję śródbłonna w łuszczycy i/lub łuszczycowym zapaleniu stawów.</p>	<p>Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy.</p> <p>Ograniczeniem, które zostało przez autorów zaznaczone, jest brak ujednoczenia pomiarów funkcji śródbłonna we wszystkich badaniach.</p>
[180] Nast i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie czasu leczenia, jaki jest potrzebny do uzyskania odpowiedzi PASI75 przez pacjentów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania zawierające średni czas osiągnięcia przez pacjentów wskaźnika PASI75.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Do analizy włączono 49 badań, z czego 44 badania dotyczyły porównania leku z placebo, a 5 badań było bez grupy kontrolnej. Do osiągnięcia wskaźnika PASI75 przez 25% pacjentów potrzeba było 4,6 tygodnia leczenia adalimumabem, 15,4 tygodnia leczenia alefaceptem, 9,5 tygodnia leczenia etanerceptem w dawce 25 mg/tydzień, 6,6 tygodnia leczenia etanerceptem w dawce 50 mg/tydzień, 3,5 tygodnia leczenia infliksymabem oraz 5,1 tygodnia leczenia ustekinumabem.</p>	<p>Brak danych dotyczących badań włączonych do analizy.</p> <p>Ograniczenia wyróżnione przez autorów to: ograniczone porównanie, możliwość zapewnienia jedynie szacunkowych wyników oraz ograniczenia metodologiczne.</p>
[181] Gisondi i Girolomoni 2013 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie wpływu inhibitorów TNF na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>, HRQoL) u osób cierpiących na wybrane choroby skóry (łuszczycę, chorobę Behçeta (BD), ropne zapalenie gruczołów apokrynowych (HS) oraz piodermia zgorzelinowa (PG)).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci chorzy na łuszczycę, BD, HS lub PG.</p> <p><u>Interwencje:</u> etanercept, adalimumab, infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> od roku 2000 do kwietnia 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT dotyczące inhibitorów TNF: infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu u dorosłych pacjentów z łuszczycą, BD, HS lub PG.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Z przeprowadzonej analizy jednoznacznie wynika, że choroby skóry mają wpływ na aspekty fizyczne, psychiczne, społeczne i zawodowe codziennego życia pacjentów nimi dotkniętych.</p> <p>Inhibitory TNF ogółem poprawiają jakość życia pacjentów z łuszczycą, jednak tylko infliksymab oraz adalimumab były skuteczne w poprawie HRQoL pacjentów z BD, HS i PG.</p>	<p>Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy.</p> <p>Ograniczeniami analizowanego opracowania wtórnego [181] było przeszukanie jedynie bazy <i>MEDLINE</i>.</p> <p>W opracowaniu nie podano danych dotyczących istotności uzyskanych wyników.</p>
[182] Langley i	<u>Cel opracowania:</u>	<u>Przeszukane bazy:</u>	Terapia z wykorzystaniem leków biologicznych stanowi	Brak dostępu do całej treści artykułu

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
wsp. 2007 (abstrakt)	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pięciu leków biologicznych wykorzystywanych w terapii łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi (infliksymab, alefacept, efalizumab, etanercept, adalimumab).</p>	<p><i>Medline</i> w okresie od 1966 roku do 2005 roku. Przeszukano także najnowsze streszczenia konferencyjne.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>atrakcyjną alternatywę dla konwencjonalnych metod leczenia łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Alefacept był pierwszym lekiem biologicznym, który został zatwierdzony do stosowania w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych. Obecnie także efalizumab, etanercept oraz infliksymab są zatwierdzone do stosowania w Kanadzie i USA, natomiast adalimumab znajduje się w III fazie badań klinicznych.</p>	<p>oraz bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy.</p>
[183] Langley i Gordon 2007 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena czasu trwania remisji choroby, w przypadku leczenia łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem leków biologicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą plackowatą.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi (infliksymab, alefacept, etanercept, efalizumab, adalimumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RTC, w których analizowano występowanie remisji choroby podczas stosowania leków biologicznych.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Spośród analizowanych leków biologicznych, pozytywny efekt leczenia utrzymywał się najdłużej w przypadku alefaceptu (7-8,6 miesięcy po zakończeniu dwunasto tygodniowej terapii) oraz infliksymabu (4,7 miesięcy po zakończeniu 6 tygodniowej terapii). Natomiast w przypadku etanerceptu i efalizumabu okres ten był krótszy i wynosił odpowiednio 2,8–3,5 miesięcy po dwunastu tygodniach terapii oraz 2,8 miesiąca po dwudziestu czterech tygodniach terapii. Długoterminowa odpowiedź na leczenie w przypadku infliksymabu może być u niektórych pacjentów ograniczona z powodu produkcji przeciwciał neutralizujących.</p>	<p>Brak dostępu do całej treści artykułu oraz bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy</p>
[184] Krueger i wsp. 2004	<p><u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie roli czynnika TNF w patogenezie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów (PsA), a także zaprezentowanie danych na temat efektywności inhibitorów TNF w leczeniu tych schorzeń.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci chorzy na łuszczycę i/lub łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p><u>Interwencje:</u> Infliksymab, etanercept.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i>, publikacje po roku 2000.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Publikacje opisujące rolę TNF w patogenezie łuszczycy i PsA, oraz badania kliniczne dotyczące efektywności inhibitorów TNF (infliksymabu oraz etanerceptu) w leczeniu łuszczycy oraz PsA.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem etanerceptu): Mease 2000; Mease 2001; Yazici 2000; Gottlieb 2002; Cuellar 2000; Elkayam 2000; Wanke 2002; Moreland 1997; Moreland 1999; Weinblatt 1999; Bathon 2001; (z zastosowaniem infliksymabu): Ogilvie 2001; Cauza 2002; Van den Bosch 2000; Antoni 2002; Maini 1999; Lipsky 2002; Maini 1998.</p>	<p>Czynnik TNF odgrywa decydującą rolę w patogenezie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Infliksymab oraz etanercept są wysoce skuteczne w redukowaniu objawów łuszczycy i PsA, a przy tym są dobrze tolerowane przez pacjentów. Inhibitory TNF stanowią wartościową alternatywę dla tradycyjnych terapii łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono jedynie badanie Cauza 2002 [109]. Badania: Mease 2000, Mease 2001, Yazici 2000, Cuellar 2000, Elkayam 2000; Wanke 2002; Moreland 1997; Moreland 1999; Weinblatt 1999; Bathon 2001; Ogilvie 2000, Antoni 2002; Maini 1999; Lipsky 2002; Maini 1998, Van den Bosch 2000 nie zostały uwzględnione w analizie, ponieważ dotyczyły łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii lub różnych form łuszczycy. Natomiast badanie Gottlieb 2002 nie zostało włączone do analizy, ponieważ było to doniesienie posterowe dotyczące komparatora.</p> <p>Opracowanie [184] jest przede wszystkim pracą przeglądową na</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
				temat mechanizmów działania TNF oraz jego inhibitorów, nie dotyczyło jednak porównania skuteczności klinicznej leków biologicznych.
[185] Gupta i wsp. 2004	<p><u>Cel opracowania:</u> Przeglądowy opis danych dotyczących efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w terapiach chorób skóry.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z różnymi chorobami skóry.</p> <p><u>Interwencje:</u> Infliksymab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>MEDLINE</i>, od roku 1966 do stycznia 2003 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Publikacje dotyczące stosowania infliksymabu w dermatologii.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Stevens 2002; Cauza 2002; Schopf 2002; Newland 2002; Ogilvie 2001; O'Quinn i Miller 2002; Elewski 2002; Oh 2000; Kirby 2001; Tan 2001; Mang 2002.</p>	<p>Infliksymab był stosowany w następujących chorobach skóry: łuszczyca, choroba Behçeta, GVHD (przeszczep przeciwko gospodarzowi), ropne zapalenie gruczołów apokrynowych, zapalenie tkanki tłuszczowej, piodermia zgorzelinowa, zespół SAPHO, sarkoidoza, podrogowa dermatoza krostkowa, zespół Sweeta, toksyczna nekroliza naskórka oraz granulomatoza Wegenera.</p> <p>Infliksymab charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i jest bardzo skuteczny w leczeniu różnych chorób zapalnych, w szczególności tych charakteryzujących się podwyższonym poziomem czynnika TNF (np. łuszczyca).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zawarte w przeglądzie systematycznym [185] oprócz badań Stevens 2002, ponieważ było to opracowanie wtórne, oraz badań Newland 2002, Ogilvie 2001 i Elewski 2002, ponieważ dotyczyły innych chorób niż łuszczyca plackowata.</p>
[186] Sauder i wsp. 2004	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą czy łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Interwencja:</u> Alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>MEDLINE</i> oraz referaty i plakaty ze spotkań dermatologicznych, w tym z <i>American Academy of Dermatology</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem etanerceptu) Mease 2000; Gottlieb 2002; Papp 2003; Leonardi 2003; Leonardi 2003a</p> <p>(z zastosowaniem infliksymabu) LaDuca 2001; Gottlieb 2003a; Gottlieb 2003b</p>	<p>Rezultaty wskazane w opisywanych badaniach pokazują, że wszystkie zastosowane terapie biologiczne są skuteczne w leczeniu łuszczycy. Skuteczność terapii szacowana była na podstawie wskaźnika PASI75. Alefacept stosowany w terapii łuszczycy był dobrze tolerowany przez pacjentów, a efekt terapii obserwowany jest z pewnym przesunięciem czasowym w porównaniu do innych leków biologicznych. Efalizumab również cechował się dobrą tolerancją u pacjentów, a zdarzenia niepożądane obejmowały niespecyficzne infekcje, stany grypopodobne, gorączkę, dreszcze, łagodne bóle głowy. Dane FDA wskazują, że efalizumab może powodować trombocytopenię i zapalenie stawów. Terapia etanerceptem wiązana jest ze zwiększonym ryzykiem infekcji, w tym infekcji grzybiczych u pacjentów. Skuteczność działania etanerceptu jest znacząca podczas terapii łuszczycy. Infliksymab wykazywał się dużą skutecznością i szybkością działania. Podczas podawania infliksymabu obserwowano niepożądane, ale łagodne reakcje na wlew, a wśród poważnych zdarzeń: chorobę posurowiczą, czy wzrost ryzyka infekcji grzybiczej. Możliwe jest również powstawanie przeciwciał anti-infliksymab, stąd rekomendacje łączenia terapii z metotreksatem.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania dotyczące infliksymabu i etanerceptu zawarte w analizowanym badaniu wtórnym [174] z wyjątkiem badań: Gottlieb 2002, Leonardi 2003a, Gottlieb 2003a, Gottlieb 2003b ponieważ były to doniesienia posterowe; Papp 2003 ponieważ było to doniesienie konferencyjne; Mease 2000 ponieważ to badanie dotyczące innego wskazania i LaDuca 2001 stanowiące opracowanie wtórne.</p> <p>Brak danych na temat ograniczeń badań włączonych do analizowanego badania wtórnego [186]</p>
[187] Levin i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie liczby pacjentów z</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i>.</p>	<p>Biorąc pod uwagę badania III fazy łącznie 20-32% pacjentów w okresie 0,8-3,9 lat utraciło odpowiedź na leczenie biologiczne. Największy odsetek pacjentów</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania przedstawione w opracowaniu wtórnym [187] z</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>łuszczycą, którzy utracili odpowiedź na leczenie biologiczne, oraz czasu do utraty tej odpowiedzi.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą, którzy utracili odpowiedź na leczenie biologiczne.</p> <p><u>Interwencja:</u> Infliksymab, adalimumab, etanercept, ustekinumab.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania kliniczne III fazy, oraz anglojęzyczne publikacje z bazy <i>PubMed</i> dotyczące łuszczycy wraz z utratą odpowiedzi na leczenie infliksymabem, adalimumabem, etanerceptem, ustekinumabem.</p> <p>W badaniach utratę odpowiedzi na leczenie u pacjentów szacowano na podstawie wskaźnika PASI75 osiągniętego w efekcie terapii biologicznej.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Reich 2005; Gordon 2012; Kimball 2012; Tyring 2007; Menter 2008; Leonardi 2008; Papp 2008; Menter 2007; Reich 2013; Gniadecki 2011; Esposito 2013; Lecluse 2010; Dalaker 2009; Wee 2012; Barker 2011; Smith 2006;</p>	<p>(32%), którzy w najkrótszym czasie przestali odpowiadać na terapię (0,8 lat) był leczony infliksymabem. Utrata odpowiedzi na leczenie następowała najczęściej w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii.</p> <p>Terapia ustekinumabem przeciwnie, wykazywała najmniejszy odsetek pacjentów, u których obserwowano utratę odpowiedzi w najdłuższym czasie.</p> <p>W przypadku infliksymabu i adalimumabu zaobserwowano związek pomiędzy brakiem/utratą odpowiedzi pacjentów na leczenie, a obecnością u nich przeciwciał anti-infliksymab lub anti-adalimumab. Nie wszystkie z tych przeciwciał mają zdolność do neutralizacji stosowanego inhibitora TNF-<math>\alpha</math>, stąd sama obecność przeciwciał nie świadczy o utracie efektów leczenia.</p> <p>Badania retrospektywne wskazały, że jeśli możliwe jest wprowadzanie korekty schematu podawania leku u poszczególnych pacjentów, więcej z nich kontynuuje terapię infliksymabem (nawet do dwóch razy więcej niż przy zastosowaniu innych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>).</p> <p>Schemat podawania infliksymabu - terapia stała vs przerywana, może wpływać na szybkość utraty odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Równoczesne stosowanie infliksymabu i metotreksatu może redukować prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas wlewu dożylnego infliksymabu oraz utraty odpowiedzi.</p>	<p>wyjątkiem badań: Gordon 2012, ponieważ to kontynuacja badania dotyczącego komparatora; Kimball 2012, ponieważ to opracowanie wtórne dotyczące wyników badań z zastosowaniem komparatorów; Reich 2013 ponieważ to kontynuacja badań; Lecluse 2010 gdyż to badanie z zastosowaniem adalimumabu, badanie non-RTC, bez grupy kontrolnej; Dalaker 2009 ponieważ dotyczyło zastosowania infliksymabu w kombinacji z innymi lekami.</p> <p>Badanie Bartelds 2011 dotyczy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a włączone zostało do porównań [187] ze względu na małą liczbę dostępnych badań dotyczących łuszczycy. Autorzy podkreślili ograniczenia występujące w omawianej analizie [187]: krótki czas trwania badania, w badaniach nie zawsze mierzony jest poziom przeciwciał przeciw inhibitorom TNF-<math>\alpha</math>, a jeśli jest mierzony, to metoda pomiaru często nie jest opisywana, brak jest badań klinicznych dotyczących terapii infliksymabem w kombinacji z metotreksatem u pacjentów z łuszczycą.</p>
[187] Girolomoni i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena bezpieczeństwa stosowania blokerów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami będącymi blokerami TNF-<math>\alpha</math> (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab,</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> w okresie do 10 listopada 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Do analizy włączono publikacje w języku angielskim, przede wszystkim Europejskie Rejestry dotyczące stosowania leków biologicznych. Inne badania oraz opisy przypadków zostały włączone do analizy jeżeli uznano je za szczególnie wartościowe. Badania dotyczące innych chorób, jak np. reumatoidalnego zapalenia stawów, zostały włączone do analizy jeżeli dane dotyczące łuszczycy były niewystarczające bądź niedostępne.</p>	<p>Bezpieczeństwo stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-TNF-<math>\alpha</math> takich jak infliksymab i adalimumab w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów lub reumatoidalnego zapalenia stawów jest niższe niż w przypadku stosowania etanerceptu, szczególnie wtedy gdy brane jest pod uwagę ryzyko wystąpienia zakażenia lub hepatotoksyczności.</p> <p>Na podstawie analizy danych z Europejskich Rejestrów dotyczących stosowania leków biologicznych stwierdzono, że wyższy odsetek pacjentów przerwa leczenie w przypadku stosowania terapii infliksymabem</p>	<p>W analizie uwzględniono wszystkie badania zawarte z opracowaniu wtórnym [187] z wyjątkiem badań: Miller 2006, ponieważ dotyczyło opracowania kosztów efektywności, Fantuzzi 2008, ponieważ było to opracowanie wtórne, oraz Gottlieb 2008, ponieważ jest to praca przedstawiająca wytyczne dotyczące leczenia, Autorzy wskazują na ograniczenia analizy z powodu włączenia do niej badań dotyczących także</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	certolizumab).	<p><u>Badanie włączone:</u></p> <p>(z zastosowaniem infliksymabu) Menter2008; Gottlieb 2008; Fantuzzi 2008; Chaudhar 2001; Miller 2006; Langley 2010; Lee 2002; Wallis 2005; Salmon-Ceron 2011; Al-Tawfiq 2010; Eisendle 2005; Kamili 2010; Kelesidis 2010; Sri 2007; Dixon 2010; Tubach 2009; Strangfeld 2009; Kling 2010; Tsiodras 2008; Mahé 2003; Bongartz 2006; Chan 2010; Izzi 2010; Reich 2005; Garcia Aparicio 2007; Mancini 2010;</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Menter 2008; Gottlieb 2008; Fantuzzi 2008; Miller 2006; Langley 2010; Lee 2002; Salmon-Ceron 2011; Dixon 2010; Tubach 2009; Strangfeld 2009;</p> <p>(z zastosowaniem adalimumabu) Menter 2008; Gottlieb 2008; Fantuzzi 2008; Miller 2006; Langley 2010; Salmon-Ceron 2011; Dixon 2010; Tubach 2009; Strangfeld 2009; Bongartz 2006; Chan 2010; Chung 2003.</p>	niż podczas leczenia adalimumabem lub etanerceptem. U pacjentów otrzymujących leki będące blokerami TNF- $\alpha$ ryzyko wystąpienia poważnych infekcji w trakcie pierwszych miesięcy leczenia jest wyższe niż w przypadku leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Stosowanie blokerów TNF- $\alpha$ jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń (zwłaszcza skóry), gruźlicy oraz infekcji wirusowych.	reumatoidalnego zapalenia stawów, lub badań w których stosowano terapie lekami biologicznymi w połączeniu z konwencjonalnymi metodami leczenia.
[189] Gupta i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Identyfikacja możliwych do wystąpienia interakcji lekowych typu lek-lek podczas terapii łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi (infliksymab, etanercept, adalimumab, ustekinumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania kliniczne, opisy przypadków, przeglądy oraz raporty FDA dotyczące wystąpienia możliwych interakcji pomiędzy lekami podczas terapii łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Tylko publikacje w języku angielskim zostały włączone do analizy.</p> <p><u>Badanie włączone:</u></p> <p><u>(z zastosowaniem infliksymabu)</u> Ternant 2012; Lipsky 2000; Zhou 2009; Smolen 2005;</p> <p><u>(z zastosowaniem etanerceptu)</u> Zhou 2004; Dostalek 2013;</p> <p><u>(z zastosowaniem adalimumabu)</u> Weisman 2013;</p> <p><u>(z zastosowaniem ustekinumabu):</u> Zhu 2009.</p>	<p>W wyniku przeszukania bazy danych zidentyfikowano jedynie pięć badań klinicznych, dwa opisy przypadku oraz trzy badania dotyczące farmakokinetyki, w których omówiono występowanie interakcji typu lek-lek podczas podawania leków biologicznych.</p> <p>W większości przeanalizowanych artykułów nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie interakcji typu lek-lek. Jedynie dane przedstawione w opisach przypadku wskazują na występowanie interakcji pomiędzy blokerami TNF-<math>\alpha</math> a pregabalina, duloksetyna oraz imikwimodem. Raporty FDA sugerują z kolei występowanie potencjalnego wpływu leków biologicznych na aktywność cytochromu P-450.</p> <p>Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących występowania interakcji lekowych, w trakcie terapii lekami biologicznymi, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań, aby właściwie ocenić możliwe ryzyko ich wystąpienia.</p>	<p>Do analizy nie włączono żadnego z badań zawartych w opracowaniu wtórnym [189], ponieważ nie spełniały one kryteriów włączenia do analizy:</p> <p>Ternant 2012, Zhou 2009, Zhou 2004, Dostalek 2013 oraz Weisman 2013 to badania dotyczące farmakokinetyki, Lipsky 2000, Smolen 2009 nie dotyczyły łuszczycy plackowatej</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[190] Kyriakou i wsp. 2013 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności leczenia biologicznego u chorych z łuszczycą paznokci.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą paznokci.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE i Cochrane Library.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	Wyniki badania wskazują, iż leczenie łuszczycy paznokci za pomocą adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu jest skuteczne.	<p>Brak danych na temat badań włączonych do metaanalizy w opracowaniu wtórnym [190].</p> <p>Ograniczenia wyszczególnione przez autorów: opublikowane dane są niejednorodne, w oparciu o badania oceniające skuteczność terapeutyczną przy różnych współczynnikach punktacji i w różnych punktach czasowych w zależności od harmonogramu podawania każdego leku.</p>
[191] Tsiodras i wsp. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie występowania infekcji grzybiczych przez stosowanie inhibitorów TNF.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci u których wystąpiły infekcje grzybicze po stosowaniu inhibitorów TNF.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE i PubMed od stycznia 1966 do czerwca 2007.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Leczenie za pomocą adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu; wystąpienie infekcji grzybiczych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Z 281 pacjentów, u których po stosowaniu leku wystąpiły infekcje grzybicze, 226 (80%) przyjmowało infliksymab, 44 (16%) przyjmowało etanercept oraz 11 (4%) adalimumab.</p> <p>Średni czas przyjmowania leku do wystąpienia infekcji wynosił: 55 dni w przypadku infliksymabu oraz 144 dni w przypadku przyjmowania etanerceptu.</p> <p>Najczęściej obserwowanymi infekcjami grzybiczymi były: histoplazmozy (n=84), kandydozy (n=64) oraz aspergilozy (n=64).</p>	<p>Brak danych dotyczących badań włączonych do analizy w opracowaniu wtórnym [191].</p> <p>Ograniczenia wyróżnione przez autorów to: krótki czas obserwacji, mała liczebność prób, ograniczone dane.</p>
[192] Leon i wsp. 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena najbardziej efektywnej i bezpiecznej metody leczenia łuszczycy w postaci od umiarkowanej po ciężką.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą w postaci od umiarkowanej po ciężką.</p> <p><u>Interwencje:</u> adalimumab, efalizumab, infliksymab, etanercept, alefacept, NB UVB, D-PUVA vs PUVA, RePUVA, terapia Goeckermana, acitretin, cyklosporyna, metotreksat.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE oraz Cochrane, w okresie od 1986 do 2006 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania kliniczne prowadzone na ludziach, opublikowane w czasopiśmie anglojęzycznych. Do ostatecznego porównania wybrano badania w najlepszy sposób spełniające następujące kryteria: próby randomizowane, podwójnie ślepe, z kontrolą placebo, z największą liczbą pacjentów, prowadzone w wielu ośrodkach, ze wyznaczonym parametrem PASI 75 po ~ 12 tygodniach.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Gordon 2006; Reich 2005; Papp 2005.</p>	<p>W celu porównania 12 czynników terapeutycznych, dla każdego z nich wybrano po jednym badaniu klinicznym, które najlepiej spełniało założone kryteria (w sumie 12 badań) i opracowano dla nich zestawienie efektywności klinicznej na podstawie parametru PASI 75 po ~ 12 tygodniach.</p> <p>Wyniki wykazały największą skuteczność dla terapii Goeckermana oraz RePUVA (PASI 75: 100%), następnie D-PUVA (87%), cyklosporyny (78,2-80,3%), <b>infliksymabu (80%)</b>, adalimumabu (53% lub 80% w zależności od dawkowania), PUVA (63%), metotreksatu (60%), NB-UVB (55%), acitretinu (52%), etanerceptu (49% lub 34% w zależności od dawkowania), efalizumabu (31,4%) oraz alefaceptu (21%).</p> <p>Infliksymab charakteryzował się najwyższą</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zawarte w przeglądzie systematycznym [192], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p> <p>W przeglądzie systematycznym zebrano badania różniące się pod względem układu doświadczenia i liczby pacjentów, stąd porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii jest porównaniem względnym i przybliżonym.</p>



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			skutecznością spośród leków biologicznych analizowanych w zestawieniu. Przy równoczesnym uwzględnieniu parametru efektywności klinicznej i bezpieczeństwa metody leczenia, najlepszy wynik uzyskano dla terapii Goeckermana oraz RePUVA.	
[193] Rustin 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi (etanercept, infliksymab, efalizumab, adalimumab, alefacept, ustekinumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Embase</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RTC oraz badania otwarte trwające przynajmniej 12 miesięcy oraz metaanalizy dotyczące zastosowania leków biologicznych w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Menter 2007; Torii 2010;  (z zastosowaniem etanerceptu) Papp 2012;  (z zastosowaniem adalimumabu) Menter 2008; Gordon 2006; Gordon 2011;  (z zastosowaniem ustekinumabu) Lebwohl 2011; Reich 2012; Papp 2008; Leonardi 2008.</p>	<p>Z wyjątkiem efalizumabu, który został wycofany z rynku zarówno europejskiego jak i amerykańskiego ze względu na obawy związane z długoterminowym stosowaniem, pozostałe analizowane leki biologiczne były dobrze tolerowane przez pacjentów w czasie długoterminowego leczenia, dzięki czemu stanowią one atrakcyjną alternatywę dla terapii konwencjonalnych, stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>W przypadku infliksymabu do analizy włączono dwa badania RTC trzeciej fazy. Na podstawie uzyskanych z tych dwóch badań danych stwierdzono, że infliksymab jest dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak leczeniu towarzyszyło zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń i hepatotoksyczności.</p>	<p>W analizie uwzględniono wszystkie badania zawarte w opracowaniu wtórnym [193] z wyjątkiem badań Papp 2012, Gordon 2011 i Lebwohl 2011 ponieważ kontynuacja badań i analizy zbiorcze dotyczące stosowania komparatorów nie były brane pod uwagę w niniejszej analizie.</p>
[194] Longley i wsp. 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie stosunku korzyści do ryzyka podczas stosowania antagonistów TNF w leczeniu łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia łuszczycy przy zastosowaniu antagonistów TNF: infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> w okresie do 31 sierpnia 2008 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT w języku angielskim, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, dopuszczonych do stosowania w leczeniu łuszczycy leków, będących antagonistami TNF.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Reich 2005; Menter 2007;  (z zastosowaniem adalimumabu)</p>	<p>Analiza wykazała, że w czasie pierwszego roku leczenia łuszczycy, z zastosowaniem antagonistów TNF, prawdopodobieństwo osiągnięcia sukcesu w leczeniu było znacznie wyższe niż ryzyko związane z ciężką toksycznością. Skuteczność leczenia, (określana jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75, a grupą otrzymującą placebo) wynosiła 64,1% dla adalimumabu, 44,4% dla etanerceptu przy zastosowaniu dawki 50mg dwa razy w tygodniu) i 31,2% dla etanerceptu przy zastosowaniu dawki 50 mg raz na tydzień oraz 71,5-73,6% dla infliksymabu. Odnotowane różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, pomiędzy aktywnym leczeniem a stosowaniem placebo, były niewielkie dla wszystkich analizowanych antagonistów TNF.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [194], które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		Gordon 2006; Saurat 2008; Menter 2008;  (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Tyring 2006; van de Kerkhof 2008; Gottlieb 2006; Gordon 2006.	Na podstawie wyników przedstawionych w badaniach, wyznaczono wartości wskaźnika NNT, który wynosił 1,6 (95%CI = 1,5-1,7) dla adalimumabu w dawce 40 mg podawanej co dwa tygodnie, 3,2 (95%CI = 2,8-3,7) dla etanerceptu w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu lub 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu, 2,3 (95%CI = 2,1-2,5) dla etanerceptu w dawce 50 mg podawanej dwa razy w tygodniu i 1,4 (95%CI = 1,3-1,5) dla infliksymabu w dawce 50 mg/kg.  Natomiast wartości NNH dla wystąpienia zdarzeń niepożądanych, były znacznie większe niż wartości NNT (przy 95% CI) dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu.	
[195] Kaminska i wsp. 2013	<u>Cel opracowania:</u> Zobrazowanie ryzyka rozwoju chłoniaków, gruźlicy i chorób demielinizacyjnych, podczas leczenia łuszczycy inhibitorami TNF- $\alpha$ .  <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą leczeni inhibitorami TNF- $\alpha$ .  <u>Interwencje:</u> Leczenie łuszczycy inhibitorami TNF- $\alpha$ .	<u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> oraz dane publikowane przez <i>NCI (National Cancer Institute)</i> , <i>National Safety Council</i> oraz <i>National Oceanic and Atmospheric Administration</i> , <i>Center of Disease Control</i> , <i>SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results)</i> , oraz artykuły dostępne on line w <i>e-Medicine</i> .  <u>Kryteria włączenia:</u> Nie podano.  <u>Badanie włączone:</u> Nie podano.	Ryzyko rozwoju chłoniaka, gruźlicy czy chorób demielinizacyjnych u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ , jest mniejsze niż ryzyko rozwoju tych chorób w populacji ogólnej. Ryzyko rozwoju chorób związanych z stosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$ wynosiło: dla chłoniaków 0,5-4,8%, dla gruźlicy 0-17,1%, dla chorób demielinizacyjnych 0,1-1,7%.	Nie udało się zidentyfikować badań włączonych do analizy w niniejszym opracowaniu wtórnym [195].
[196] Katugampola i wsp. 2007	<u>Cel opracowania:</u> Określenie, która terapia biologiczna w leczeniu łuszczycy plackowatej zapewnia największą poprawę jakości życia – HRQoL (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> ), mierzoną w skali DLQI.  <u>Analizowana populacja:</u> 215 pacjentów chorych na różnego rodzaju schorzenia dermatologiczne, w tym na łuszczycę.  <u>Interwencje:</u> Etanercept doustnie: 25 mg /tydzień, 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg 2 razy w tygodniu.	<u>Przeszukane bazy:</u> <i>EMBASE</i> , <i>Cochrane DSR</i> , <i>ACJ Journal Club</i> , <i>DARE</i> and <i>CCTR</i> , <i>Google Scholar</i> , <i>Medline</i> , <i>PubMed</i> do sierpnia 2006.  Doniesienia z krajowych spotkań dermatologów (British Association of Dermatologists' Annual Meetings, American Academy of Dermatology Annual Meetings, European Academy of Dermatology and Venereology Annual Meetings, European Society of Dermatology Research Annual Meetings) w latach 2000–2006.  <u>Kryteria włączenia:</u> Badania randomizowane z grupą kontrolną placebo, które dotyczyły leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej alefaceptem, efalizumabem,	Spośród 74 odnalezionych publikacji w ramach przeglądu uwzględniono 11 wieloośrodkowych badań RCT z podwójnie zaślepioną próbą.  Odsetek pacjentów, którzy uzyskali łączny wynik DLQI=0 (bez wpływu na HRQoL) po leczeniu: <u>Etanerceptem:</u> 28% (50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni) <u>Infliksymabem:</u> 47% (5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2 i 6).  Leczenie efalizumabem, etanerceptem lub infliksymabem prowadzi do klinicznie znaczącej poprawy w HRQoL pacjentów w porównaniu z placebo. Infliksymab, a za nim etanercept wydaje się być najbardziej skutecznym środkiem, w połączeniu z 75% poprawą wyniku w skali PASI.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne zawarte w analizowanym badaniu wtórnym [196], dotyczące zastosowania infliksymabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu z wyjątkiem badań: Lowe 2002, Randazzo 2004, ponieważ to badania non-RCT dotyczące komparatora, oraz badań Feldman 2004, Griffiths 2005, gdyż są to doniesienia konferencyjne.

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>Inflixymab dożylnie: 3 lub 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni Alefacept, efalizumab.</p>	<p>etanerceptem i infliksymabem i których głównym mierzalnym punktem końcowym była ocena jakości życia w skali DLQI.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Lowe 2002; Randazzo 2004; Leonardi 2003; Feldman 2004; Krueger 2005; Gottlieb 2005;</p> <p>(z zastosowaniem infliksymabu) Griffiths 2005; Reich 2005; Gottlieb 2004; Feldman 2005.</p>		
<p>[197] Dharamsi i wsp. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Zobrazowanie ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF w terapii biologicznej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą, w ocenie bezpieczeństwa również pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Interwencja:</u> etanercept, infliksymab, adalimumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline</i> i <i>EMBASE</i> do kwietnia 2007 r., dane niepublikowane firm farmaceutycznych, dane FDA.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Skuteczność - Badania kliniczne z grupa kontrolną oraz niepublikowane dane firm farmaceutycznych. Badania kliniczne zawężono do tych o podobnej populacji badanej, okresie terapii, dawce i punktach końcowych. Zakwalifikowano badania fazy III randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, trwające 24 tygodnie, w których miarą odpowiedzi klinicznej był wskaźnik PASI75.</p> <p>Bezpieczeństwo – Badania kliniczne zaślepienie lub otwarte, badania kohortowe (co najmniej 300 pacjentów), badania po wprowadzeniu leku do obrotu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Schiff 2006; Fleischmann 2006; Magnano 2004; Wolfe 2004a; Geborek 2005; Askling 2005; Wolfe 2004b; Brassard 2006; Gomez-Reino 2003;</p>	<p>Wszystkie trzy opisywane terapie anti-TNF-<math>\alpha</math> cechują się znaczącą skutecznością w leczeniu łuszczycy. Oszacowano współczynnik NNTB, który dla etanerceptu wynosi 2,1, dla infliksymabu 1,4 oraz dla adalimumabu 1,6. Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych, jak wystąpienie chłoniaków, chorób demielinizacyjnych czy gruźlicy jest rzadkie podczas terapii biologicznych. Szacuje się, że korzyści uzyskane z terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> łuszczycy przewyższają ryzyko związane z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Analiza bezpieczeństwa ograniczona do ryzyka wystąpienia chłoniaków, chorób demielinizacyjnych i gruźlicy w efekcie leczenia anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania przedstawione w analizowanym opracowaniu wtórnym [197] z wyjątkiem badań: Schiff 2006, Fleischmann 2006, Wolfe 2004a, Wolfe 2004b, Geborek 2005, Askling 2005, Brassard 2006, Gomez-Reino 2003, ponieważ dotyczyły innego wskazania niż analizowane; Magnano 2004, ponieważ to artykuł poglądowy dotyczący inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p>Ograniczenia wyróżnione przez autorów to: brak danych o bezpieczeństwie terapii biologicznej w kontekście łuszczycy i konieczność analizy danych z populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, brak badań klinicznych porównujących efekty stosowania różnych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> (badań <i>head-to-head</i>). W badaniach dla adalimumabu i etanerceptu grupy kontrolne otrzymywały placebo przez okres krótszy niż podawanie leku w grupach eksperymentalnych. W ocenie bezpieczeństwa ograniczeniem jest krótki czas obserwacji i wyselekcjonowana populacja w RCT, jak i brak randomizacji w badaniach kohortowych, czy brak</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
				systematycznych raportów zdarzeń niepożądanych w badaniach po dopuszczeniu leku do obrotu.
[198] Langley i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena długoterminowych badań dotyczących biologicznych metod leczenia łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą.</p> <p><u>Interwencja:</u> Adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE do 19 kwietnia 2012 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Leczenie łuszczycy adalimumabem, alefaceptem, etanerceptem, infliksymabem lub ustekinumabem; czas trwania co najmniej 33 tygodnie; ograniczenie do badań klinicznych w języku angielskim, zawierających ocenę skuteczności terapii z analizą statystyczną.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Menter 2008; Gordon 2012</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Tyring 2007; Paller 2008</p> <p>(z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Kimball 2012; Papp 2008; Igarashi 2012</p> <p>(z zastosowaniem infliksymabu) Reich 2005; Menter 2007</p>	<p>Długoterminowe badania kliniczne wykazały, że adalimumab alefacept, etanercept, infliksymab i ustekinumab są skuteczne w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Ocena skuteczności długoterminowej terapii łuszczycy jest trudna ze względu na częste wyłączenie/utrata pacjentów z badań, a następnie kontynuację i analizę efektów leczenia z brakującymi danymi. Ze względu na brak standardów dotyczących strategii statystycznego uzupełniania brakujących danych, oceny skuteczności leczenia w poszczególnych badaniach mogą się różnić, co wpływa na rezultaty ich porównywania.</p>	<p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania przedstawione w analizowanym opracowaniu wtórnym [198] z wyjątkiem badań: Gordon 2012, ponieważ to kontynuacja badań dotyczących komparatora; Paller 2008, ponieważ było to badanie pediatryczne; Kimball 2012, ponieważ to opracowanie wtórne dotyczące wyników badań z zastosowaniem komparatorów; Papp 2008 ponieważ to artykuł poglądowy.</p> <p>Autorzy koncentrują się na wskazaniu ograniczeń badań, które podczas analizy mogą prowadzić do błędnego oszacowania efektu. Kluczowe ograniczenia to brakujące dane i różne strategie ich analizy stosowane w poszczególnych badaniach, czy brak ciągłości schematu leczenia w badaniach długoterminowych.</p>
[199] Noiles i wsp. 2009 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie czasu utraty odpowiedzi dla różnych terapii biologicznych w podstawowych badaniach klinicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Brak danych.</p> <p><u>Interwencja:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed i MEDLINE.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT w których stosowane było leczenie biologiczne w monoterapii łuszczycy; czas badania przynajmniej 24 tygodnie.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Uwzględniono 19 badań RCT. Etanercept okazał się lekiem najbardziej skutecznym. Ma on również najdłuższy czas działania do osiągnięcia przez pacjentów momentu, w którym dalsza terapia nie przynosi skutków.</p>	<p>Brak danych na temat ograniczeń oraz badań włączonych do analizowanego badania wtórnego [199].</p>
[200] Liu i wsp. 2012 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie czasu odpowiedzi pacjentów na zastosowane leki biologiczne w terapii choroby Crohna, łuszczycy i/lub reumatoidalnego zapalenia stawów.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT fazy 3, które dotyczyły zastosowania leków biologicznych w terapii choroby Crohna, łuszczycy</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 23 publikacje, dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu choroby Crohna, łuszczycy i/lub reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>W terapii choroby Crohna czas odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako <math>\geq 70</math>-punktowa redukcja indeksu</p>	<p>Brak danych dotyczących badań włączonych do analizowanego opracowania wtórnego [200].</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z chorobą Crohna, łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi. Choroba Crohna: adalimumab, infliksymab; łuszczycy: adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg; reumatoidalne zapalenie stawów odporne na leczenie metotreksatem: abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab.</p>	<p>i reumatoidalnego zapalenia stawów. Oceniano badania pod kątem zgodności ze schematem dawkowania zatwierdzonym przez FDA.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>aktywności klinicznej choroby Crohna (CDAI) wyniósł 12 miesięcy. W łuszczycy czas odpowiedzi na leczenie zdefiniowany jako <math>\geq 75\%</math> poprawa indeksu PASI wyniósł 3 miesiące. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów tempo odpowiedzi na leczenie, zdefiniowane jako <math>\geq 50\%</math> poprawa w skali Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego wyniosło 6 miesięcy.</p>	
<b>Przeglądy systematyczne z metaanalizą</b>				
<p>[201] Galván-Banqueri i wsp. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie skuteczności leków biologicznych, stosowanych w terapii łuszczycy, poprzez systematyczny przegląd badań klinicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci (&gt;18 lat) z łuszczycą plackowatą, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie reagują na leczenie, wykazują przeciwwskazania lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych (leczenie cyklospyriną, metotreksatem) i fototerapii (leczenie promieniami UV-B, terapia PUVA).</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi zatwierdzonymi przez EMA: adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline w okresie do sierpnia 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Podstawowe badania RTC z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane z użyciem placebo lub obejmujące bezpośrednie badania porównawcze, a także wykorzystujące analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Włączone do analizy badania musiały trwać przynajmniej 12 tygodni i uwzględniać wskaźnik PASI 75 jako główny punkt końcowy.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Gottlieb 2004; Reich 2005; Menter 2007; (z zastosowaniem adalimumabu) Saurat 2008; Menter 2008; Asahina 2010; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Papp 2008; Tsai 2011; Igarashi 2012; (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Van de Kerkhof 2008.</p>	<p>Do analizy włączono 14 badań dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy, z czego 3 dotyczyły terapii z użyciem infliksymabu. Na drodze porównania pośredniego stwierdzono, że ustekinumab, adalimumab i infliksymab wykazują lepsze działanie w odniesieniu do etanerceptu, z bezwzględną różnicą ryzyka PASI 75 na poziomie odpowiednio 12% (95%CI = 5,9-18%), 11% (95%CI = 5,3-16,7%) i 24% (95%CI = 29,7-18,3%). Ujęte w analizie leki biologiczne mogą być uznawane za kliniczne ekwiwalenty w leczeniu łuszczycy. Biorąc pod uwagę przeprowadzone badania można stwierdzić, że decyzja o wyborze danego leku do terapii powinna opierać się na danych dotyczących profilu bezpieczeństwa danego leku, indywidualnych przeciwwskazań u pacjenta oraz opłacalności terapii.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [201], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[202] Lucka i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności terapii ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Osoby dorosłe z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Ogólnoustrojowe leki (acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat, retinoidy, adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab lub ustekinumab) dopuszczone do stosowania w terapii łuszczycy plackowatej przynajmniej w jednym kraju.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Embase, Cochrane Library</i> w okresie od maja 2005 roku do lipca 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Prospektywne badania kliniczne w języku angielskim lub niemieckim, dotyczące zastosowania leków ogólnoustrojowych, które zostały dopuszczone do stosowania w terapii od umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej przynajmniej w jednym kraju. Uwzględniano badania, w których efekt zdrowotny przedstawiany był z pomocą wskaźników PASI lub DLQI.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Reich 2005; Reich 2006; Torii 2010; Menter 2007; Feldmann 2008; (z zastosowaniem etanerceptu) Leonardi 2003; Feldman 2005; Van de Kerkhof 2008; Papp 2005; Krueger 2005; Tyring 2007; Gottlieb 2003; (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Lebwohl 2010; Papp 2008.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 27 badań (opisanych w 33 artykułach), natomiast do metaanalizy zakwalifikowano 7 badań RCT. W ciągu 24 tygodni leczenia największą skuteczność wykazywały terapie z zastosowaniem infliksymabu (RD=78%, 95% CI=72-83%) i z zastosowaniem ustekinumabu w dawce 90 mg co 12 tygodni (RD=77%, 95%CI= 71–83%). Badanie z zastosowaniem infliksymabu w standardowej dawce wykazało uzyskanie wskaźnika PASI 75 u 82% badanych podczas terapii trwającej 24 tygodnie.</p> <p>Przy zastosowaniu terapii trwającej dłużej niż 24 tygodnie zarówno infliksymab jaki adalimumab i etanercept wykazywały tendencję do utraty skuteczności. W przypadku infliksymabu zaobserwowano najsilniejszy spadek skuteczności leczenia (z 82% do 61%) po 50 tygodniach terapii (może być to spowodowane rezygnacją z badań przez pacjentów nie reagujących na leczenie).</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [202], które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy</p>
[203] Bansback i wsp. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie skuteczności różnych metod leczenia łuszczycy plackowatej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Średnia wieku: 44 lata, średni czas trwania choroby: 19 lat.</p> <p><u>Interwencja:</u> Leczenie biologiczne: Adalimumab: 40 mg raz w tygodniu. Etanercept: 25 mg raz w tygodniu lub 25 mg i 50 mg 2 razy w tygodniu. Infliksymab: 3mg/ kg m.c. lub 5 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Science and Technology Proceedings (Web of Knowledge, http://wos.mimas.ac.uk)</i> do stycznia 2007.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT oceniające współczynnik PASI; badania z punktem końcowym pomiędzy 8 a 16 tygodniem; pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie miejscowe, stosowali wcześniej terapię systemową, fototerapię lub są kandydatami do tego rodzaju leczenia; badania z porównaniem bezpośrednim lub pośrednim.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 22 badania, z czego 20 z zastosowaniem leków biologicznych vs placebo [N=9 704, z czego N=6 566 otrzymywało antagonistów TNF-α (adalimumab, etanercept, infliksymab) lub czynnik przeciwko limfocytom T (efalizumab, alefacept)], a pozostałe dwa z zastosowaniem cyklosporyny lub MTX. 4 badania dotyczyły etanerceptu vs placebo (N=1965), 4 – infliksymabu vs placebo (N=1495), 3 – adalimumabu vs placebo (N=1630), 5 – efalizumabu vs placebo (N=3130), 4 – alefaceptu vs placebo (N=1484). 1 badanie dotyczyło MTX vs placebo (N=128), 1 dotyczyło bezpośredniego porównania MTX z cyklosporyną (N=85).</p> <p>Największe prawdopodobieństwo osiągnięcia współczynnika PASI75 oszacowano dla inhibitorów TNF-α [RR=15.57 (95% CI 12,46–19,25)] vs leczenie</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne zawarte w analizowanym badaniu wtórnym [203], dotyczące zastosowania infliksymabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.</p>



14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>Alefacept: 10 mg lub 15 mg domięśniowo raz w tygodniu lub 7,5 mg lub 0,025 mg/kg m.c.; 0,075 mg/kg m.c. lub 0,150 mg/kg m.c. dożylnie raz w tygodniu.</p> <p>Efalizumab: 1mg/kg m.c. lub 2 mg/kg m.c. raz w tygodniu.</p> <p>Leczenie systemowe: (retinoidy, MTX, cyklosporyna).</p> <p>Leczenie niesystemowe: (fototerapia, terapia łączona).</p>	<p>(z zastosowaniem infliksymabu) Gottlieb 2004; Reich 2005; Chaudhari 2001; Menter 2007;</p> <p>(z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Saurat 2008; Menter 2008;</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Papp 200; , Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Tyring 2006.</p>	<p>systemowe [RR=9.24 (95% CI 5,33–13,91)] vs terapie skierowane przeciwko limfocytom T [RR= 5,65 (95% CI 3,74–7,97)]. Dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni (81%) i adalimumabu w dawce 40 mg raz w tygodniu (71%) osiągnięto większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI75 niż dla etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu (50%).</p> <p>Wyniki przeglądu wskazują na większą skuteczność leczenia adalimumabem i infliksymabem w stosunku do innych rodzajów terapii systemowej oraz terapii etanerceptem.</p>	
<p>[204] Dommasch i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie ryzyka występowania infekcji i złośliwych nowotworów u pacjentów chorych na łuszczycę plackowatą i łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci chorzy na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej i/lub łuszczycowe zapalenie stawów (N=4 598 w grupie badanej, N=2 313 w grupie placebo).</p> <p><u>Interwencja:</u> Podawanie etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu, golimumabu i certolizumabu przez co najmniej 12 tygodni.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov do 30 lipca 2009; dla badań nieopublikowanych: <i>clinicalstudyresults.org</i>, <i>Centocor, Horsham, PA; Schering-Plough, Kenilworth, NJ; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL; Amgen, Thousand Oaks, CA; UCB, Inc., Smyrna, GA.</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci chorzy na łuszczycę plackowatą i/lub łuszczycowe zapalenie stawów stosujący etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab lub certolizumab, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie w postaci infekcji lub złośliwego nowotworu podczas trwania badania.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Gottlieb 2004; Antoni 2005; Reich 2005; Menter 2007;</p> <p>(z zastosowaniem adalimumabu) Mease 2005; Gordon 2006; Genovese 2007; Menter 2008; Saurat 2008; Asahina 2010;</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Mease 2000; Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Mease 2004; Papp 2005; Tyring 2007; van de Kerkhof 2008.</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 20 badań klinicznych obejmujących dorosłych pacjentów (N=6 810), z łuszczycowym zapaleniem stawów (N=1 383) i/lub umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (N=5 427; 13 badań) leczonych lekami przeciwko TNF-<math>\alpha</math>. 6 badań dotyczyło adalimumabu, 7 – etanerceptu, 5 – infliksymabu, 1 – certolizumabu, 1 – golimumabu.</p> <p>Stwierdzono, że istnieje niewielkie ryzyko zwiększonego występowania infekcji u osób chorych na łuszczycę i stosujących antagonistów TNF-<math>\alpha</math>, (N=1358 dla grupy badanej, N=619 dla placebo; OR=1,18; 95% CI: 1,05; 1,33) oraz poważniejszych infekcji (OR=0,70; 95% CI: 0,40; 1,21), 97,6% stanowiły łagodne infekcje obejmujące górne drogi oddechowe; złośliwych nowotworów (OR=1,48; 95% CI: 0,71; 3.0).</p> <p>Autorzy wykazują brak statystycznie istotnych danych na temat występowania złośliwych nowotworów w badanej grupie chorych (<math>I^2=0,0\%</math>; <math>p=0,91</math>) oraz dowodów na występowanie poważnych infekcji (<math>I^2=21,6\%</math>, <math>p=0,187</math>). Autorzy sugerują, że stosunek korzyści do ryzyka w stosowaniu inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów chorych na łuszczycę jest korzystny, jednak konieczne są dalsze badania na temat ryzyka nowotworów i poważnych infekcji w tej grupie badanych.</p> <p>Autorzy podkreślili ograniczenia występujące w opisywanej analizie: krótki czas trwania obserwacji i rzadkość występowania nowotworów i poważnych infekcji.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w analizowanym badaniu wtórnym [204], dotyczące zastosowania infliksymabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu z wyjątkiem badań: Antoni 2005; Mease 2005; Genovese 2007; Akihiko 2010; Mease 2000; Mease 2004, ponieważ dotyczyły one łuszczycowego zapalenia stawów, a nie łuszczycy plackowatej.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[205] Mustafa i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności leczenia łuszczycy od umiarkowanej do ciężkiej postaci za pomocą leków biologicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy.</p> <p><u>Interwencja:</u> Efalizumab: podskórnie 0,7 mg/kg masy ciała przez pierwszy tydzień, następnie 1 mg/kg masy ciała co tydzień przez kolejne dwa tygodnie. Alefacept: domięśniowo 10 mg lub 15 mg co tydzień przez 12 tygodni. Adalimumab: pierwsza dawka 80 mg podskórnie, następnie 40 mg co dwa tygodnie przez 12 tygodni. Etanercept: 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, następnie 50 mg co tydzień przez kolejne 84 tygodnie. Infliksymab: 3 mg/kg lub 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline oraz Cochrane Library.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT, punkt końcowy osiągnięcie wskaźnika PASI75.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak danych.</p>	<p>Uwzględniono 21 badań RCT obejmujących w sumie 7877 chorych na łuszczycę. Skuteczność leczenia porównywano w skali PASI.</p> <p>Po 12 tygodniach wskaźnik PASI75 osiągnęło 27% chorych leczonych efalizumabem, 33% chorych leczonych alefaceptem w dawce 15 mg i 28% chorych leczonych alefaceptem w dawce 10 mg, 47% chorych leczonych etanerceptem, 80% chorych leczonych adalimumabem.</p> <p>Po 10 tygodniach wskaźnik PASI75 osiągnęło 76% chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg oraz 70% chorych leczonych infliksymabem w dawce 3 mg/kg masy ciała. Wyniki badania wskazują, że najbardziej skutecznym lekiem biologicznym w terapii łuszczycy jest infliksymab.</p>	<p>Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizowanego badania wtórnego [205].</p> <p>Brak danych na temat ograniczeń oraz badań włączonych do przeglądu.</p>
[206] Zhang i wsp. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> Metaanaliza badań RCT opisujących działanie leków biologicznych w terapii umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy licencjonowanych w Niemczech.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci chorzy na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy</p> <p><u>Interwencje:</u> Infliksymab, etanercept, adalimumab, efalizumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Scopus.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania kliniczne RCT opisujące działanie leków biologicznych licencjonowanych w Niemczech od stycznia 2008.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Chaudari 2001; Gottlieb 2004; Feldman 200; Reich 2005; Reich 2006; Menter 2007; Leonardi 2003; Feldman 2005; Gottlieb 2003; Papp 2005; Krueger 2005; Tyring 2006; Tyring 2007; Cassano 2006; Gordon 2003; Papp 2006; Gordon 2006; Shikiar 2006; Shikiar 2007; Menter 2008.</p>	<p>Do zestawienia włączono 15 badań klinicznych opisanych w 25 publikacjach. Za pierwszorzędowy punkt końcowy metaanalizy uznano odsetek pacjentów którzy osiągnęli 75% redukcję wskaźnika PASI (PASI75), natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi były parametry takie jak: poprawa jakości życia, liczba przypadków opuszczenia próby klinicznej oraz działania niepożądane. Wyniki analizy zostały zaprezentowane jako różnice ryzyka (RD).</p> <p>Infliksymab miał największą efektywność w krótkoterminowej terapii łuszczycy (RD=76% [95% CI 72-80%]). Adalimumab (RD=59% [95% CI 45-73%]) był skuteczniejszy od efalizumabu (RD=24% [95% CI 19-30%]) oraz etanerceptu 50 mg (RD=44% [95% CI 40-48%]) i 25 mg (RD=30% [25-35%]). Wszystkie z analizowanych leków biologicznych poprawiały jakość życia pacjentów z łuszczycą. Miesięczna częstość przypadków opuszczenia prób klinicznych z powodu wystąpienia działań niepożądanych terapii wynosiła</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania wszystkie badania zawarte w przeglądzie systematycznym [206] dotyczące stosowania infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu w terapii łuszczycy z wyjątkiem badań: Papp 2006, ponieważ było to opracowanie wtórne, Cassano 2006, ponieważ było to badanie bez grupy kontrolnej dotyczące komparatora.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			1,2% dla infliksymabu, 0,5% dla etanerceptu, 1,0% dla efalizumabu oraz 0,5% dla adalimumabu.  Podsumowując, infliksymab okazał się najbardziej skutecznym lekiem biologicznym w leczeniu łuszczycy. Badania przeprowadzone na dużej liczbie pacjentów potwierdzają również wysokie bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych.	
[207] Puig i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności leków biologicznych stosowanych w leczeniu umiarkowanej i ostrej postaci łuszczycy plackowatej, mających aktualną autoryzację na stosowanie w UE.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią łuszczycy.</p> <p><u>Interwencje:</u> Infliksymab, adalimumab, etanercept, ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane, od 1 stycznia 2001 roku do 1 maja 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Próby RCT leków biologicznych mających autoryzację w UE, wyniki badań ocenione na podstawie PASI75, pierwotna ocena efektywności leczenia w 10, 12 lub 16 tygodniu terapii. Badania opublikowane w języku angielskim w recenzowanych czasopismach.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Chaudari 2001; Gordon 2006; Gottlieb 2003; Gottlieb 2004; Gottlieb 2011; Leonardi 2003; Leonardi 2008; Menter 2007; Menter 2008; Papp 2005; Papp 2008; Reich 2005; Saturat 2008; Strober 2011; Tying 2006; van de Kerkhoff 2008.</p>	<p>Do przeglądu włączono 16 publikacji. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że infliksymab, oceniany na podstawie rezultatów osiągniętych w 10 tygodniu terapii, charakteryzował się największym prawdopodobieństwem odpowiedzi (w odniesieniu do placebo) dla wszystkich wskaźników PASI (PASI50, PASI75 oraz PASI90).</p> <p>Ustekinumab 45 mg wykazał największe prawdopodobieństwo osiągnięcia PASI75 w 24 tygodniu terapii (RD 75,5% [95% CI 71,5-79,4%]), przed ustekinumabem 90 mg, infliksymabem, adalimumabem oraz etanerceptem.</p> <p>Podsumowując, w odniesieniu do najbardziej istotnych parametrów oceny efektywności klinicznej leków biologicznych (PASI50 oraz PASI75 w 24 tygodniu leczenia), terapia ustekinumabem okazała się być najbardziej skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ostrą postacią łuszczycy.</p>	Wszystkie publikacje włączone do przeglądu [207] zostały uwzględnione w analizie klinicznej
[208] Gupta i wsp. 2014 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie skuteczności terapii systemowych stosowanych w leczeniu przewlekłej łuszczycy z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Nie podano</p> <p><u>Interwencje:</u> Nie podano</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed oraz strony <i>clinicaltrials.gov</i> w okresie do 15 października 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania kliniczne III fazy, w których oceniano wpływ leczenia poprzez ocenę odsetka osób, które uzyskały wskaźnik PASI75.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Nie podano</p>	<p>Do metaanalizy sieciowej włączono 21 badań. <b>Infliksymab wykazywał znacznie wyższą skuteczność, pod względem odsetka pacjentów, u których odnotowano 75% redukcję wskaźnika PASI, w porównaniu do pozostałych terapii.</b> Natomiast wszystkie przeanalizowane terapie łuszczycy wykazywały istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż placebo.</p> <p>Chociaż infliksymab charakteryzuje się najwyższą skutecznością w porównaniu do pozostałych terapii systemowych wykorzystywanych w leczeniu łuszczycy to podczas wyboru leku powinny być także brane pod uwagę takie czynniki jak: występowanie działań niepożądanych, koszty leczenia oraz indywidualne</p>	Brak pełnej treści artykułu uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy w opracowaniu wtórnym [208].

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			preferencje pacjenta.	
[209] Signorovitch i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności krótkoterminowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi (infliksymab, adalimumab, ustekinumab, etanercept).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Nie podano</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RTC, z podwójnie ślepą próbą, które dotyczyły terapii umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy z zastosowaniem leków biologicznych (zatwierdzonych do stosowania w USA i Europie) podawanych w dawkach zatwierdzonych przez FDA lub EMA. Włączano jedynie badania II lub III fazy, które zostały przeprowadzone w Ameryce Północnej i/lub Europie i w których znajdowała się informacja o odsetku pacjentów, którzy uzyskali 75% redukcję wskaźnika PASI mierzoną pomiędzy 8 a 16 tygodniem terapii.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu): Chaudari i wsp. 2001; Gottlieb i wsp. 2004; Reich i wsp. 2005; Menter i wsp. 2007; (z zastosowaniem etanerceptu): Gottlieb i wsp. 2003; Leonardi i wsp. 2003; Papp i wsp. 2005; Tying i wsp. 2007; Van de Kerkhof i wsp. 2008; (z zastosowaniem adalimumabu): Gordon i wsp. 2006; Menter i wsp. 2008; Saurat i wsp. 2008; (z zastosowaniem ustekinumabu): Leonardi i wsp. 2008; Papp i wsp. 2008;</p>	<p>Do metaanalizy włączono 15 badań, z czego w 14 badaniach próbę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący placebo, natomiast w jednym badaniu bezpośrednio porównywano ustekinumab z etanerceptem.</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika PASI75 wynosi: 80,5% (95%CrI=74,8%–85,7%) dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg; 72,5% (95%CrI=66,1%–78,3%) dla ustekinumabu w dawce 90 mg; 67,5% (90%CrI=60,7%–73,9%) dla ustekinumabu w dawce 45 mg; 66,2% (95%CrI=57,3%–73,3%) dla adalimumabu w dawce 40 mg; 51,9% (95%CrI=45,7%–58,4%) dla etanerceptu w dawce 50 mg i 38,0% (95%CrI=31,6%–45,1%) dla etanerceptu w dawce 25 mg.</p> <p>Wszystkie przeanalizowane terapie biologiczne wykazywały istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż placebo. Natomiast <b>w porównaniu do pozostałych terapii biologicznych to infliksymab charakteryzował się najwyższą skutecznością</b>, oszacowaną na podstawie odsetka pacjentów, u których odnotowano osiągnięcie PASI75. Stwierdzono, że terapie z zastosowaniem adalimumabu oraz ustekinumabu (90 mg i 45 mg) charakteryzują się istotnie wyższym wskaźnikiem osiągnięcia odpowiedzi na leczenie przez pacjentów na poziomie PASI75 niż leczenie etanerceptem (25 mg i 50 mg). Z kolei nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy adalimumabem a ustekinumabem (45 mg), między adalimumabem a ustekinumabem (90 mg), a także między ustekinumabem (45 mg) a ustekinumabem (90 mg).</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [209], które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>
[210] Brodsky i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie skuteczności klinicznej leczenia łuszczycy za pomocą różnych terapii biologicznych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci dorośli z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline do marca 2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT, randomizowane, podwójnie zaślepienie, oceniające skuteczność terapii współczynnikami PASI75 i PASI90; badania z punktem końcowym po 3 miesiącach.</p>	<p>W ramach metaanalizy metodą Bayes'a uwzględniono 19 badań.</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują na większą skuteczność leczenia łuszczycy inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab, infliksymab, etanercept i ustekinumab) w stosunku do placebo.</p> <p>Większa szansa osiągnięcia współczynnika PASI75</p>	<p>Autorzy nie podają informacji na temat ograniczeń analizy oraz badań do niej włączonych.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Interwencja:</u> Adalimumab, infliksymab, etanercept, ustekinumab.</p>	<p><u>Badania włączone:</u> Nie podano.</p>	<p>występowała w przypadku leczenia infliksymabem niż w przypadku leczenia: etanerceptem, adalimumabem lub ustekinumabem, a iloraz szans wynosił odpowiednio: (OR=5,34; 95% CI: 2,29-12,50); (OR=7,49; 95% CI: 3,31-16,92); (OR=3,64; 95% CI: 1,62-8,20).</p> <p>Podobnie, więcej pacjentów leczonych infliksymabem osiągnęło współczynnik PASI90 w porównaniu do pacjentów leczonych adalimumabem i etanerceptem, a ilorazy szans wynosiły odpowiednio: (OR=6,12; 95% CI: 1,07-34,86) oraz (OR=7,78; 95% CI: 1,02-59,01).</p> <p>Nie zaobserwowano istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie szacowane wskaźnikami PASI75 i PASI90 pomiędzy adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem w analizowanym okresie czasu.</p>	
[211] Riveros i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Oszacowanie bilansu korzyści i ryzyka terapii lekami biologicznymi u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą w postaci od umiarkowanej po ciężką.</p> <p><u>Interwencje:</u> etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Autorzy nie wskazują.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wszystkie dostępne badania kliniczne w których stosowano leki biologiczne w leczeniu łuszczycy dla których wspólnym komparatorem było placebo, a czas obserwacji wynosił do 24 miesięcy.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Nie podano.</p>	<p>Przeprowadzona metaanaliza MTC/SMAA porównywała etanercept, adalimumab, infliksymab i ustekinumab pod względem dwóch kryteriów określających korzyści terapii oraz dwóch kryteriów określających ryzyko terapii. Skuteczność leczenia (korzyści) oceniano na podstawie parametrów PASI75 oraz PASI90, natomiast ryzyko oceniano na podstawie parametrów AAE (Any Adverse Event – jakiegokolwiek działanie niepożądane) oraz SAE (Serious Adverse Event – poważne działanie niepożądane). Metaanalizę przeprowadzono dla dwóch scenariuszy: jeden z nich zakładał brak preferowanego rezultatu końcowego, a drugi miał określoną przez ekspertów preferowaną kolejność kryteriów korzyści oraz ryzyka (SAE &gt; PASI90 &gt; PASI75 &gt; AAE). Wyniki analizy wykazały taką samą tendencję dla każdego ze wskazanych scenariuszy. Infliksymab (5 mg/kg) miał najwyższą szansę na osiągnięcie najwyższego bilansu korzyści względem ryzyka MTC/SMAA (84% - 67%). Następnie kolejno: ustekinumab 90 mg (54% - 50%), ustekinumab 45 mg (51% - 50%), adalimumab 80 mg i 40mg (51% - 47%), etanercept 50 mg (74% -62%) oraz placebo (97% - 94%).</p> <p>Wyniki wskazują, że infliksymab charakteryzuje się najlepszym bilansem korzyści względem ryzyka, spośród leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy w krótkim okresie obserwacji.</p>	<p>Autorzy nie podają informacji na temat ograniczeń analizy oraz badań do niej włączonych.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[212] Lin i wsp. 2012 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie efektywności klinicznej ustekinumabu w odniesieniu do innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą w postaci od umiarkowanej po ciężką.</p> <p><u>Interwencje:</u> Ustekinumab, infliksymab, adalimumab, alefacept, etanercept.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane, oraz strona clinicaltrials.gov w okresie od 31 stycznia 1992 roku do 1 lutego 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Randomizowane badania kliniczne dla leków biologicznych porównanych z placebo lub innymi lekami biologicznymi przy zastosowaniu współczynnika PASI u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Brak danych</p>	<p>Skuteczność leczenia porównywano na podstawie wyników w skali PASI. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że ustekinumab charakteryzował się istotnie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi dla wskaźnika PASI75 w porównaniu z adalimumabem (OR=1,84; 95% CrI 1,01-3,54), alefaceptem (OR=10,38; 95% CrI 3,44-27,62) oraz etanerceptem (OR=2,07; CrI 1,42-3,06) lecz istotnie niższą szansą w porównaniu z <b>infliksymabem</b> (OR=0,36; 95% CrI 0,14-0,82).</p> <p>Ustekinumab może być bardziej efektywny niż adalimumab, alefacept i etanercept, jednak jego efektywność jest znacznie niższa niż infliksymabu, co sugeruje, że to <b>właśnie infliksymab powinien być najbardziej zalecanym lekiem w terapii osób chorych na łuszczycę.</b></p>	<p>Brak pełnej wersji artykułu uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizowanego opracowania wtórnego [212]</p> <p>Analiza dotyczy przede wszystkim ustekinumabu i do niego porównuje inne leki stosowane w terapii łuszczycy – analiza nie obejmuje porównania skuteczności pozostałych leków między sobą.</p>
[213] Chi i Wang, 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej oraz kosztów efektywności dla biologicznych terapii leczenia łuszczycy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą w postaci od umiarkowanej po ciężką.</p> <p><u>Interwencje:</u> etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, MEDLINE, w okresie do 23 listopada 2012.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, zgodne z wytycznymi US FDA.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Gordon 2006; Reich 2005; Papp 2005; Bagel 2012; Menter 2008; Asahina 2010; Menter 2007; Torii i Nakagawa 2010; Leonardi 2008; Papp 2008; Tsai 2011; Igarashi 2012; Zheng 2012.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 13 badań RCT. Przeprowadzona metaanaliza efektywności klinicznej na podstawie parametru PASI 75 wykazała dla badanych interwencji następujące wartości: 55% (95% CI 38-72%) dla etanerceptu, 63% (95% CI 59-67%) dla adalimumabu, <b>71% (95% CI 67-76%) dla infliksymabu</b>, 67% (95% CI 62-73%) dla ustekinumabu 45 mg oraz 72% (95% CI 68-75%) dla ustekinumabu 90 mg. Analiza dla parametru PGA 0/1 wykazała najwyższą efektywność dla infliksymabu – 69% (95% CI 63-76%).</p> <p>Podsumowując, infliksymab oraz ustekinumab 90 mg charakteryzują się najwyższą efektywnością kliniczną spośród analizowanych leków, przy czym należy podkreślić, że korzystny wynik uzyskano jedynie dla wysokiej dawki ustekinumabu, która może charakteryzować się gorszym profilem bezpieczeństwa.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym [212], z wyjątkiem badania Zheng 2012, ponieważ jest to abstrakt do uwzględnionego w analizie badania pełnotekstowego.</p>
[214] Mandema i wsp. 2013 (abstrakt)	<p><u>Cel opracowania:</u> Charakterystyka zależności pomiędzy dawką leku biologicznego stosowanego w terapii łuszczycy, a wystąpieniem odpowiedzi na leczenie, mierzonej wskaźnikiem PASI oraz określenie wpływu cech pacjenta (przede wszystkim masy ciała) na wartość wskaźnika PASI.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Nie podano</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> kontrolowane badania RCT, trwające przynajmniej 10 tygodni</p> <p><u>Badania włączone:</u> Nie podano</p>	<p>Do metaanalizy włączono 32 badania. Nie stwierdzono istotnego wpływu masy ciała na Emax (osiągnięcie różnych efektów maksymalnych) i na ED50 (średnia dawka efektywna), przy stosowaniu każdego z analizowanych leków. Natomiast istotny wpływ masy ciała (<math>p&lt;0,001</math>) zaobserwowano w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Chociaż masa ciała nie miała wpływu na wartość ilorazu szans (OR) dla pacjentów objętych leczeniem względem pacjentów z grupy kontrolnej, to miała ona wpływ na różnicę bezwzględną</p>	<p>Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań uwzględnionych w analizowanym opracowaniu wtórnym [214].</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi zatwierdzonymi do stosowania (infliksymab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, alefacept) oraz będącymi w trakcie opracowywania (certolizumab, briakinumab, brodalumab i ixekizumab).</p>		<p>wyrażaną w procencie pacjentów reagujących na leczenie pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.</p>	
[215] Reich i wsp. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena wpływu dostępnych leków biologicznych na przebieg łuszczycy, a także dostarczenie danych dotyczących wpływu tych leków na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z aktywną ale chronicznie stabilną postacią łuszczycy plackowatej.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami biologicznymi (alefacept, etanercept, infliksymab, efalizumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Embase, CENTRAL, CDSR</i> w okresie od 1966 roku do grudnia 2006 roku dla alefaceptu i w okresie od stycznia 2004 roku do grudnia 2006 roku dla etanerceptu, infliksymabu i efalizumabu.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT (trwające przynajmniej 10 tygodni) porównujące terapie lekami biologicznymi z zastosowaniem placebo. Włączono tylko te badania, w których autorzy przedstawili podaną dawkę każdego z zastosowanych leków.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Gottlieb 2004; Menter 2007; Reich 2005;  (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Papp 2005; Tyring 2006; Krueger 2005; Feldman 2005.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 16 badań RCT, z czego 4 dotyczyły infliksymabu. Wszystkie analizowane leki biologiczne prowadziły do poprawy jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia w porównaniu do placebo.</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stopień poprawy zgodny z istotnym wzrostem wskaźnika DLQI, był prawie pięć razy większy u pacjentów otrzymujących infliksymab (77,8%) niż u pacjentów z placebo (14,7%, <math>p &lt; 0,001</math>). Dodatkowo, aż 47,1% pacjentów leczonych infliksymabem twierdziło, że łuszczycza nie miała już więcej wpływu na ich jakość życia w 10 tygodniu leczenia, w porównaniu do 1,3% pacjentów otrzymujących placebo (<math>p &lt; 0,001</math>). Pacjenci, którzy otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni wykazywali najwyższe ryzyko względne osiągnięcia PASI 75, z wartością zsumowanego ryzyka względnego na poziomie 25,48 (95%CI = 14,04-46,23).</p> <p>Analiza efektów zmiennych wykazała, że stosowanie infliksymabu znacząco zwiększyło prawdopodobieństwo osiągnięcia PASI 50, PASI 75 i PASI 90 w porównaniu do placebo, między 10 a 12 tygodniem leczenia. Uzyskane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności infliksymabu w leczeniu łuszczycy.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [215], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia analizy wynikające z heterogeniczności badań.</p>
[216] Schmitt i wsp. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> Przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT, dotyczących skuteczności terapii ogólnoustrojowych, zatwierdzonych do stosowania w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>CENTRAL, Medline, Embase, Scopus</i> w okresie od czerwca 2004 roku do grudnia 2007 roku. Wzięto pod uwagę literaturę, z okresu do czerwca 2004 roku, odnalezioną przy zastosowaniu ręcznego wyszukiwania w trzech opublikowanych medycznych przeglądach systematycznych, dotyczących oceny stosowanych wybranych sposobów postępowania w przypadku</p>	<p>Do metaanalizy włączono 16 badań RTC z podwójnie ślepią próbą, kontrolowanych z użyciem placebo.</p> <p>Różnice w skuteczności działania ogólnoustrojowych leków, wykorzystywanych w terapii łuszczycy, występują zarówno pomiędzy biologicznymi i nie biologicznymi lekami, jak i wewnątrz poszczególnych klas leków.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [216], które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (PASI&gt;7).</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia lekami niebiologicznymi (cyklosporyna, etrenitate, metotreksat, estry kwasu fumarowego) i lekami biologicznymi (infliksymab etanercept, efalizumab, adalimumab, alefacept).</p>	<p>łuszczycy.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT, porównujące za pomocą wskaźnika PASI, skuteczność ogólnoustrojowych zabiegów biologicznych i niebiologicznych, zatwierdzonych do stosowania w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej w Europie i Ameryce Północnej. Włączono badania, w których brało udział przynajmniej 50 pacjentów.</p> <p><u>Badanie włączone:</u></p> <p>(z zastosowaniem infliksymabu) Gottlieb 2004; Feldman 2005; Reich 2005; Reich 2006; Menter 2007;</p> <p>(z zastosowaniem adalimumabu) Menter 2008;</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Leonardi 2003; Feldman 2005; Gottlieb 2003; Papp 2005; Krueger 2005; Tying 2006; Tying 2007; Cassano 2006.</p>	<p>Infliksymab, a następnie adalimumab wykazywały najwyższą skuteczność w porównaniu do pozostałych analizowanych leków (RD=77%, 95%CI = 72-81% dla infliksymabu; RD=64%, 95%CI = 61-68% dla adalimumabu). Pacjenci otrzymujący infliksymab mieli o 77% większe szanse na uzyskanie PASI 75 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Po 10 tygodniach leczenia z użyciem infliksymabu 75,5-87,9% pacjentów osiągnęło PASI 75. Ciągłe leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg w 0, 2, 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni skutkowało uzyskaniem odsetka odpowiedzi PASI 75 na poziomie 78-82% po 24 tygodniach leczenia i 55-61% po roku. Krótkoterminowe leczenie infliksymabem prowadziło do znaczącej poprawy jakości życia u 86% pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują na wyższą skuteczność infliksymabu, w porównaniu do pozostałych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy.</p>	<p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia analizy wynikające z braku danych porównawczych oraz danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania biologicznych i niebiologicznych leków w terapii łuszczycy.</p>
[217] Schmitt i wsp. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Analiza skuteczności i tolerancji leczenia łuszczycy, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, lekami ogólnoustrojowymi zatwierdzonymi do stosowania w terapii.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych: metotreksat, cyklosporyna A, estry kwasu fumarowego, acitretin lub z wykorzystaniem leków biologicznych: infliksymab etanercept, ustekinumab, adalimumab, alefacept.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Medline in Process, Embase i Cochrane Library</i> w okresie od 1 stycznia 2009 roku do 18 października 2012 roku. Ponadto, odpowiednie artykuły (opublikowane do 4 listopada 2009 roku) zostały pobrane z German S3-psoriasis guidelines.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RTC (w języku niemieckim i angielskim) dotyczące skuteczności metotreksatu, cyklosporyny A, retinoidów, estrów kwasu fumarowego, infliksymabu, etanerceptu, adalimumabu, alefaceptu i/lub ustekinumabu stosowanych w zalecanej dawce terapeutycznej u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą. Uwzględniono tylko te badania, w których brało udział przynajmniej 75% pacjentów z łuszczycą plackowatą.</p> <p><u>Badanie włączone:</u></p> <p>(z zastosowaniem infliksymabu) Gottlieb 2004; Antoni 2005; Reich 2005; Torii 2010; Yang 2012; Barker 2011;</p>	<p>Do analizy włączono 48 badań RCT. W badaniach kontrolowanych z użyciem placebo, infliksymab wykazywał najwyższą skuteczność (RD=76%, 95%CI = 73-79%). Adalimumab (RD=61%, 95%CI=56-67%) i ustekinumab stosowany w dawce 45mg (RD=63%, 95%CI 59-66%) i 90mg (RD=67%, 95%CI=60-74%) wykazywały porównywalną skuteczność leczenia. Te leki biologiczne są bardziej skuteczne niż etanercept i wszystkie konwencjonalne sposoby leczenia. Infliksymab wykazywał wyższą skuteczność niż placebo w 6 badaniach, gdzie odsetek odpowiedzi PASI 75 mieścił się między 68 a 88%. Jedno badanie wykazało wyższą skuteczność infliksymabu względem metotreksatu – dawka 15 mg (RD=36%, 95%CI = 29-43%).</p> <p>Częstotliwość występowania działań niepożądanych nie różniła się istotnie pomiędzy infliksymabem a placebo oraz między infliksymabem a metotreksatem.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [217], które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy, z wyjątkiem badań Antoni 2005 oraz Sterry 2010, ponieważ nie dotyczyły one łuszczycy plackowatej oraz badań; Moore 2007 i Griffiths 2010, które dotyczyły etanerceptu w porównaniu do innego leku lub różnych metod terapii.</p>



14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>(z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Menter 2008; Asahina 2010; Revicki 2008;</p> <p>(z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Papp 2008; Gottlieb 2009; Griffiths 2010; Tsai 2011; Igarashi 2012;</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Gisoni 2008; Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Cassano 2006; Tying 2006; Moore 2007; van de Kerkhof 2008; Cassano 2010; Sterry 2010; Strober 2011; Gottlieb 2011; Bagel 2012.</p>		
<p>[218] Brimhall i wsp. 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Terapia łuszczycy lekami biologicznymi (alefacept, efalizumab, infliksymab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov.</i> w okresie do czerwca 2005 roku. W czerwcu 2006 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Kontrolowane badania RTC (w języku angielskim), z podwójnie ślełą próbą dotyczące stosowania monoterapii lekami takimi jak: alefacept, efalizumab, etanercept i infliksymab.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Gottlieb 2004; Reich 2005; Menter 2006;</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu) Leonardi 2003; Gottlieb 2003; Papp 2005; Tying 2006.</p>	<p>Do analizy włączono 16 badań RTC. Wszystkie analizowane leki wykazywały skuteczność w leczeniu łuszczycy (<math>p &lt; 0,001</math>), jednakże uzyskane PASI 75 było zróżnicowane, w zależności od stosowanego leku: infliksymab - RR = 17,40; NNT = 2), etanercept - RR = 11,73 (NNT = 3), efalizumab - RR = 7,34 (NNT = 4); alefacept - RR = 3,70 (NNT = 8).</p> <p>Z kolei ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w przypadku stosowanych leków biologicznych niż przy podawaniu placebo (alefacept: RR = 1,09; P = 0,03; NNH = 15), efalizumab: RR = 1,15; P &lt; 0,001; NNH = 9), infliksymab: RR = 1,18; P &lt; 0,001; NNH = 9).</p> <p>Zsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa ujawniło, nieudokumentowane wcześniej zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu alefaceptu, efalizumabu i infliksymabu. W przypadku pacjentów, którym podawano infliksymab (5 mg/kg), szanse na osiągnięcie PASI 90 były prawie pięćdziesiąt razy większe niż u pacjentów przyjmujących placebo.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym [218], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Autorzy wskazują na ograniczenia analizy wynikające z stosunkowo krótkiego okresu leczenia (10-30 tygodni) zastosowanego w badaniach włączonych do analizy.</p>
<p>[219] Neff i wsp. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Określenie ryzyka pojawienia się reakcji związanych z wlewem, występujących przy stosowaniu standardowych trwających 2-3 godzin infuzji względem szybkiej infuzji infliksymabu.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Embase, Web of Science</i> w okresie do 28 marca 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania włączone do analizy musiały zawierać pełną dokumentację dotyczącą pacjentów, liczbę</p>	<p>Do metaanalizy włączono 13 badań. Dziewięć z badań, które porównywały ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem w przypadku standardowej infuzji względem infuzji trwającej 1 godzinę, wykazało zmniejszenie ryzyka względnego (RR=0,48) wystąpienia reakcji na infuzję, w przypadku jedno godzinnej infuzji</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniono żadnego z badań omówionego w analizowanym badaniu wtórnym [219], ponieważ dotyczyły stosowania infliksymabu podczas terapii innych chorób niż łuszczycy lub infliksymab był</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD), reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatią lub łuszczycą leczeni infliksymabem.</p> <p><u>Interwencje:</u> Podanie infliksymabu na drodze szybkiej infuzji lub standardowym wlewem trwającym od 2-3 godzin.</p>	<p>standardowych i szybkich wlewów infliksymabu oraz liczbę reakcji na wlew, które wystąpiły w każdej grupie.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Bañuelos-Ramirez 2007; Befrits 2008; Clare 2009; Lee 2011; Saxena 2011; Shergy 2002; Belhassan 2013; Bhat 2010; Breynaert 2011; Buch 2006; El Miedany 2011; Rojany 2006; Yeckes 2009.</p>	<p>względem standardowego wlewu (P=0,009). Siedem badań, ograniczonych jedynie do pacjentów chorych na IBD także wskazało zmniejszenie ryzyka względnego (RR = 0.49, P = 0.002).</p> <p>Ogólnie, metaanaliza wykazała, że szybkie wlewy infliksymabu (jedno godzinne lub krótsze) u pacjentów, którzy poprzednio tolerowali minimum trzy standardowe wlewy, nie są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji na infuzję, w porównaniu do ryzyka wystąpienia reakcji przy standardowych wlewach trwających od 2 do 3 godzin, w ogólnej populacji niewyselekcjonowanych pacjentów.</p>	<p>podawany równocześnie z innym lekiem.</p>
<p>[220] Reich i wsp. 2012</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównawcza ocena skuteczności środków biologicznych wskazanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, dostępnych w Europie w oparciu o główne punkty końcowe (wynik w skali PASI).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. 60–70% stanowili mężczyźni (średnia wieku 44–47 lat). Średni czas trwania choroby: 18–22 lat.</p> <p><u>Interwencja:</u> Adalimumab: 80 mg w tygodniu 0; 0,40 mg w tygodniu 1 i co 2 tygodnie. Efalizumab: 0,7 mg/kg m.c w tygodniu 0, następnie 1 mg/kg m.c raz w tygodniu. Etanercept: 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, następnie 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Infliksymab: 5 mg/kg m.c w tygodniu 0, 2, 6, następnie co 8 tygodni. Ustekinumab: 45 lub 90 mg w tygodniu 0 i 4, następnie co 12 tygodni.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Brak informacji na temat przeszukanych baz.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania randomizowane, placebo lub head-to-head, dotyczące stosowania adalimumabu, efalizumabu, etanerceptu, infliksymabu lub ustekinumabu w monoterapii, w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Badania włączone:</u> (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Gottlieb 2004; Menter 2007; Reich 2005; (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Menter 2008; Saurat 2008; (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Tyring 2006; van de Kerkhof 2008; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Papp 2008; Griffiths 2010.</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 20 badań klinicznych. Skuteczność leczenia porównywano na podstawie wyników w skali PASI. Na podstawie porównania pośredniego największą przewidywaną średnią odpowiedź dla wskaźnika PASI75 zaobserwowano dla infliksymabu (80% RR=22,6; 95% CI 19,3–26,5) następnie dla ustekinumabu 90 mg (74% RR= 20,9; 95% CI 18,1–24,0), dalej dla ustekinumabu 45 mg (69% RR=19,5; 95% CI 16,8–22,6) adalimumabu (58% RR=16,5; 95% CI 13,7–19,8), etanerceptu 50 mg (52% RR=14,7; 95% CI 12,5–17,1), etanerceptu 25 mg (39% RR=10,9; 95% CI 8,6–13,7) i efalizumabu (26% RR=7,4; 95% CI 6,1–8,9).</p> <p>Omawiane opracowanie pozwoliło na ilościowe porównanie wszystkich dostępnych interwencji biologicznych. Jednak analiza opiera się na pośrednich porównaniach głównego punktu końcowego (wynik w skali PASI) pochodzących z krótkoterminowych randomizowanych badań.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [220], dotyczące zastosowania infliksymabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu z wyjątkiem badania Griffiths 2010, ponieważ dotyczyło ono porównania komparatora z innym lekiem.</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p>[221] Szpietowski i wsp. 2011 (abstrakt)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównawcza analiza skuteczności klinicznej dostępnych w Polsce leków biologicznych stosowanych w terapii łuszczycy zwyczajnej u osób dorosłych, oparta na przeglądzie systematycznym, z wykorzystaniem metody metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą.</p> <p><u>Interwencja:</u> Terapia lekami biologicznymi (infliksymab, etanercept, ustekinumab, adalimumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Nie podano.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT dotyczące stosowania infliksymabu, etanerceptu, ustekinumabu i adalimumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, w których punktem końcowym była odpowiedź PASI dla okresu obserwacji trwającego 10–16 tygodni.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Nie podano</p>	<p>Do metaanalizy włączono 17 badań RCT z grupą kontrolną. W 16 badaniach dany lek biologiczny porównywano z placebo, a w przypadku jednego badania dwa różne preparaty biologiczne.</p> <p>Wszystkie analizowane leki charakteryzowały się wyższą skutecznością niż placebo. Korzyść względna uzyskania odpowiedzi PASI 75 wynosiła: <b>19,58 (95% CI: 16,45; 23,07) dla infliksymabu</b>, 17,53 (95% CI: 14,78; 20,67) dla ustekinumabu, 14,41 (95% CI: 11,65; 17,29) dla adalimumabu, 12,71 (95% CI: 10,42; 15,23) dla etanerceptu w dawce 50 mg i 9,55 (95% CI: 7,36; 11,97) dla etanerceptu w dawce 25 mg.</p> <p><b>Największe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 występowało w przypadku stosowania infliksymabu (82%), a następnie kolejno w przypadku ustekinumabu (73%), adalimumabu (60%) i etanerceptu (53% dla dawki 50 mg oraz 40% dla dawki 25 mg). W przypadku placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 wynosiło 4%. Z kolei bayesowskie prawdopodobieństwo, że infliksymab jest najskuteczniejszy wśród analizowanych leków wynosiło aż 94%.</b></p>	<p>Brak pełnej treści artykułu uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy w opracowaniu wtórnym [221].</p>
<p>[222] Ryan i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena związku terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy z występowaniem głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych (ang. MACE, major adverse cardiac events)</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z przewlekłą łuszczycą.</p> <p><u>Interwencja:</u> Inhibitory IL-12/23 (ustekinumab, briakinumab), inhibitory TNF (infliksymab, adalimumab, etanercept).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, Cochrane, ClinicalTrials.gov do maja 2011 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT, podwójnie ślepa próba, monoterapie. Badania dotyczące łuszczycowego zapalenia stawów były wykluczane.</p> <p><u>Badanie włączone:</u> Krueger 2007; Leonardi 2008; Papp 2008; Igarashi 2010; Youn 2010; Chaudari 2001; Gottlieb 2004; Reich 2005; Menter 2007; Leonardi 2003; Gottlieb 2003; Papp 2005; Tying 2006; van de Kerkhof 2008; Bagel 2010; Gordon 2006; Menter 2008; Asahina 2010.</p>	<p>W metaanalizie uwzględniono 22 badania obejmujące przypadki 10 183 pacjentów chorych na łuszczycę. W grupie pacjentów leczonych inhibitorami IL-12/23 (ustekinumab, briakinumab) 10 na 3179 pacjentów otrzymujących lek doświadczyło głównych niekorzystnych zdarzeń sercowych, natomiast nie doświadczył ich żaden z 1474 pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>Wśród pacjentów leczonych inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab, etanercept) tylko u 1 na 3858 pacjentów otrzymujących lek, oraz u 1 na 1812 pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły niekorzystne zdarzenia sercowe (MACE).</p> <p>Różnice między grupami nie zostały potwierdzone statystycznie, co oznacza, że leki biologiczne są bezpieczne w leczeniu łuszczycy i nie powodują niekorzystnych zdarzeń sercowych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym [222] dotyczące stosowania infliksymabu, ustekinumabu, adalimumabu oraz etanerceptu w terapii łuszczycy, z wyjątkiem badań Igarashi 2010 i Youn 2010, ponieważ były to doniesienia posterowe dotyczące komparatora oraz badania Bagel 2010, ponieważ to abstrakt do uwzględnionej w analizie publikacji pełnotekstowej.</p>

Raporty HTA

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[223] Raport AHQR 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności leków biologicznych w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej w porównaniu z lekami nie biologicznymi oraz fototerapią.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli (≥18 lat) pacjenci z przewlekłą łuszczycą plackowatą.</p> <p><u>Interwencje:</u> Infliksymab, adalimumab, metotreksat, etanercept, ustekinumab, acyetryna, cyklosporyna, efalizumab, alefacept, PUVA.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science</i> w okresie czasu do czerwca 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Język badań dowolny, badania RCT oraz badania obserwacyjne, porównujące leki biologiczne zatwierdzone przez FDA z lekami nie biologicznymi (również zatwierdzonymi) lub fototerapią u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą, badania z przynajmniej jednym, wstępnie zdefiniowanym punktem końcowym;</p> <p><u>Badania włączone dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej:</u> Barker 2011, Schmitt 2008. Pozostałe badania włączone: Mener 2010, Heydendael 2008, Saurat 2008, Caproni 2009, Gisondi 2008.</p>	<p>Do analizy włączono 5 badań RCT oraz 4 badania obserwacyjne. W publikacjach tych opisywano głównie krótko trwające badania (mediana okresu czasu do oceny punktów końcowych wynosiła 24 tygodnie) z udziałem stosunkowo małej liczby pacjentów (n&lt;200). Wyniki opracowania wykazały, że adalimumab w porównaniu do metotreksatu, poprawiał: jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. Health-Related Quality of Life, HRQoL), wartość współczynnika PASI, wynik ogólnej oceny lekarza (ang. Physicians Global Assessment, PGA), a także subiektywną ocenę pacjenta dotyczącą stanu zaawansowania objawów łuszczycy. Etanercept porównany z acyetryną poprawiał wynik PASI. <u>Infliksymab w porównaniu z metotreksatem znacząco poprawiał jakość życia związaną ze stanem zdrowia pacjentów, wynik PASI oraz wynik ogólnej oceny lekarza (PGA)</u>. Ustekinumab, w zestawieniu z metotreksatem, wykazywał lepsze efekty pod względem wyniku ogólnej oceny lekarza (PGA). Dla wszystkich pozostałych porównań punktów końcowych w terapiach lekami biologicznymi i nie biologicznymi wyniki nie były istotne statystycznie.</p> <p>Autorzy raportu podkreślają małą liczbę dostępnych danych na temat porównań leków biologicznych z lekami nie biologicznymi w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej oraz ich niską siłę dowodów naukowych.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne zawarte w raporcie AHQR [223] - Barker 2011 [21], dotyczące porównania skuteczności infliksymabu względem metotreksatu w leczeniu łuszczycy oraz metaanalizę Schmitt 2008 [216] porównującą skuteczność i profil bezpieczeństwa różnych terapii biologicznych (w tym infliksymabu) stosowanych w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Raport AHQR 2012 posiada również szereg ograniczeń. Autorzy podkreślają brak dostatecznej liczby danych literaturowych porównujących terapie biologiczne z fototerapią.</p>
[224] Raport NICE 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> Opis zaleceń, dawkowania, skuteczności i bezpieczeństwa dla terapii infliksymabem w leczeniu łuszczycy u pacjentów dorosłych, wykonany przez producenta leku</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą.</p> <p><u>Interwencje:</u> Infliksymab vs. placebo</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Brak danych</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy:</u> Chaudhari i wsp. (brak daty publikacji), badanie o akronimie SPIRIT (brak referencji), badanie o akronimie EXPRESS (brak referencji) oraz badanie o akronimie EXPRESS II (brak referencji).</p>	<p>W dokumencie opisano wyniki 4 badań dotyczących stosowania infliksymabu u pacjentów z łuszczycą. Dla 3 badań podano jedynie nazwy, bez referencji, co utrudnia ich identyfikację. Ponadto, opis badań jest bardzo skrócony i mało szczegółowy, co obniża ich wiarygodność.</p> <p>Wyniki wszystkich 4 badań wykazały istotną statystycznie poprawę współczynnika PASI75 u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) po 10 tygodniach terapii.</p>	<p>Badanie Chaudhari i wsp. opisane w raporcie NICE 2008 jest prawdopodobnie badaniem klinicznym [1] uwzględnionym w analizie klinicznej. Z uwagi na brak daty publikacji oraz listy referencji w raporcie, identyfikacja badania jest utrudniona.</p>
[225] Raport CADTH 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii infliksymabem w porównaniu z następującymi komparatorami: metotreksatem, etanerceptem, adalimumabem oraz ustekinumabem.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Pubmed, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>, kanadyjskie i międzynarodowe agencje HTA, dane internetowe w okresie od 1 stycznia 2007 roku do 27 czerwca 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Publikacje w języku angielskim, przeglądy</p>	<p>Zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych i jedno badanie RCT dotyczące stosowania infliksymabu względem innych terapii przeciwłuszczycowych. We wszystkich badaniach za punkt końcowy przyjęto wartość współczynnika PASI75. Ponadto, 4 z badań oceniały także PASI50 oraz PASI90, jedno – dodatkowo oceniało częstość występowania działań niepożądanych oraz kolejne – jakość życia pacjentów.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym opracowaniu wtórnym [225], porównujące różne biologiczne i nie biologiczne terapie przeciwłuszczycowe, uwzględniające infliksymab.</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z badań (opracowań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą w postaci umiarkowanej lub ciężkiej.</p> <p><u>Interwencje:</u> Inflixymab, metotreksat, etanercept, adalimumab, ustekinumab.</p>	<p>systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT oraz raporty ekonomiczne.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej:</u> Barker 2011, Lucka 2012, Reich 2012, Schmitt 2008, Reich 2008, Bansback 2009, Brimhall 2008.</p>	<p>We wszystkich opisanych przeglądach systematycznych infliksymab (w standardowej dawce 5 mg/kg) wykazał się lepszą efektywnością kliniczną od etanerceptu, adalimumabu, ustekinumabu oraz metotreksatu. Badanie RCT porównujące efektywność kliniczną infliksymabu i metotreksatu również wykazało istotne statystycznie lepsze wyniki skuteczności dla infliksymabu.</p> <p>Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi dla terapii infliksymabem były: infekcje górnych dróg oddechowych oraz inne infekcje, bóle głowy oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. W jednym z przeglądów systematycznych wykazano o 18% wyższe ryzyko wystąpienia jednego lub więcej działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu w porównaniu z placebo.</p>	<p>Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia wynikające z braku porównania head-to-head dla infliksymabu i komparatorów oraz z braku ujednoczonej definicji dla łuszczycy umiarkowanej oraz ciężkiej. Ponadto, większość badań była ograniczona do stosunkowo krótkiego okresu badania i obserwacji – 24 tygodni.</p>
[226] Raport CADTH 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> Zestawienie danych na temat skuteczności i optymalnej dawki terapeutycznej dla infliksymabu, adalimumabu, alefaceptu, efalizumabu i etanerceptu wraz z analizą ekonomiczną.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą w postaci ciężkiej.</p> <p><u>Interwencje:</u> Inflixymab, adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Biosis, Embase, Medline, Cochrane Library</i>, internetowe bazy danych światowych agencji HTA (m.in. Centre for Reviews and Dissemination, CRD) w okresie od roku 2002 do 7 sierpnia 2007 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania na ludziach, badania kliniczne (RCT i obserwacyjne), metaanalizy i przeglądy systematyczne oraz analizy ekonomiczne.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy:</u> Menter 2007, Gottlieb 2004.</p>	<p>Do przeglądu włączono 2 badania RCT dotyczące bezpośrednio stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z łuszczycą. Pozostałe badania włączone dotyczyły innych biologicznych leków przeciwłuszczycowych lub (w większości) były przeglądami systematycznymi. Na podstawie dostępnej literatury wykonywano charakterystyki dla każdego z leków osobno (brak porównań skuteczności poszczególnych leków ze sobą).</p> <p>Wyniki 2 opisanych badań RCT wykazały istotną statystycznie różnicę w wartości PASI75 pacjentów leczonych infliksymabem (3 mg/kg oraz 5 mg/kg) w porównaniu z placebo.</p> <p>Duża część raportu CADTH 2007 dotyczyła analiz ekonomicznych dla poszczególnych leków biologicznych.</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania RCT dotyczące stosowania infliksymabu, zawarte w raporcie CADTH 2007 [226] (badania Menter 2007 [14] oraz Gottlieb 2004 [5]).</p> <p>Autorzy zaznaczają, że ich analiza posiada ograniczenie w postaci braku jednoznacznej definicji dla łuszczycy w postaci ciężkiej. Ponadto, oceniany punkt końcowy (PASI) jest przez wielu autorów krytykowany jako mało precyzyjny i niejednoznaczny.</p>
[227] Loveman i wsp. (podsumowanie raportu HTA 2009)	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej w porównaniu z komparatorami – efalizumabem oraz etanerceptem, wraz z analizą ekonomiczną.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą w postaci umiarkowanej lub ciężkiej.</p> <p><u>Interwencje:</u> infliksymab vs. placebo, etanercept</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej:</u> Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005, Menter 2007.</p>	<p>W raporcie opisano 4 badania RCT porównujące infliksymab z placebo w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą.</p> <p>Po 10 tygodniach terapii, pacjenci leczeni infliksymabem wykazywali znacznie wyższe prawdopodobieństwo redukcji współczynnika PASI niż pacjenci przyjmujący placebo (75-88% dla grupy badanej oraz 12-18% dla grupy kontrolnej – placebo). Wykonanie metaanalizy dla tych badań nie było możliwe z uwagi na ich heterogeniczność.</p> <p>Również efalizumab oraz etanercept wykazywały istotnie wyższą skuteczność w leczeniu łuszczycy niż placebo. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących (head-to-head) infliksymab z</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania RCT dotyczące stosowania infliksymabu, zawarte w raporcie [227] (badania Menter 2007 [14], Reich 2005 [8], Chaudhari 2001 [1] oraz Gottlieb 2004 [5]).</p> <p>Analizowany dokument jest tylko krótkim podsumowaniem całego raportu dotyczącego oceny infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej dlatego dostępne dane są ograniczone.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	vs. placebo, efalizumab vs. placebo.		efalizumabem lub etanerceptem.	
[228] EMA 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Sprawozdanie z oceny leku Remsima (substancja czynna: infliksymab).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA) [badanie CT-P13 3.1] oraz pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kregostupa [badanie CT-P13 1.1].</p> <p><u>Interwencje:</u> Infliksymab (Remsima vs Remicade)</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Nie dotyczy.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Nie dotyczy.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Nie dotyczy.</p>	<p>W raporcie zebrano dane porównawcze na temat efektywności klinicznej infliksymabu w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p>Ponadto uwzględniono również porównanie farmakokinetyki analizowanych leków dla grupy pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kregostupa.</p> <p><b>Analiza biorównoważności leków Remsima i Remicade pod względem farmakokinetyki nie wykazała istotnych różnic.</b></p> <p>W opracowaniu brak jest źródeł danych oraz informacji na temat efektywności klinicznej infliksymabu w analizowanym wskazaniu (łuszczycy).</p>	<p>Opracowanie [228] stanowi sprawozdanie z oceny leku. Nie jest to typowe badanie wtórne, a badania farmakokinetyczne dlatego nie zostały przedstawione dane dotyczące badań pierwotnych włączonych do opracowania w analizowanym wskazaniu.</p>
[229] Galván-Banqueri i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Skuteczności względnej terapii biologicznej w fazie początkowej,</li> <li>Skuteczności względnej terapii biologicznej w fazie podtrzymującej,</li> <li>Skuteczności względnej terapii biologicznej u pacjentów, którzy już wcześniej stosowali terapię biologiczną,</li> <li>Skuteczności terapii przerywanej lekami biologicznymi w porównaniu do leczenia ciągłego,</li> <li>Skuteczności różnych schematów leczenia (zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy podawaniem leku).</li> <li>Długoterminowego profilu bezpieczeństwa terapii biologicznej,</li> </ol>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Cochrane Library, Center for Reviews, Dissemination databases, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index</i> w okresie od lutego do lipca 2013 roku. Dodatkowo przeszukano także strony internetowe agencji leków oraz oceny technologii medycznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Raporty oceny technologii medycznych, metaanalizy sieciowe oraz przeglądy systematyczne (dla pkt. 1, 6). Raporty oceny technologii medycznych, metaanalizy sieciowe oraz przeglądy systematyczne, badania RTC, non-RTC, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zarówno prospektywne jak i retrospektywne (dla pkt. 2). Wytuczne praktyki klinicznej (dla pkt. 3). Raporty oceny technologii medycznych, metaanalizy sieciowe oraz przeglądy systematyczne, badania RTC (dla pkt. 4). Raporty oceny technologii medycznych, metaanalizy sieciowe oraz przeglądy systematyczne, badania RTC, non-RTC, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zarówno prospektywne jak i retrospektywne, serie przypadków i opisy przypadków klinicznych (dla pkt. 5).</p>	<p>Ocena skuteczności względnej terapii biologicznych w fazie początkowej pod względem wskaźnika PASI75 wykazała, że <b>największą skutecznością charakteryzował się infliksymab</b> (5 mg/kg), a następnie adalimumab (45 mg) i ustekinumab. Najmniejszą skuteczność wykazywał etanercept, podawany w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy infliksymabem, adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem pod względem ogólnej oceny lekarza oraz jakości życia związanej ze stanem zdrowia.</p> <p>Dane z badań dotyczących długoterminowego leczenia wskazują, że w przypadku adalimumabu i infliksymabu istnieje możliwość utraty skuteczności w trakcie terapii podtrzymującej. Natomiast w przypadku etanerceptu i ustekinumabu skuteczność nie ulegała zmianie podczas długoterminowego leczenia. Jednak biorąc pod uwagę ograniczenia badań włączonych do analizy (brak grupy kontrolnej w badaniach długoterminowych) autorzy uznają, że infliksymab, adalimumab, ustekinumab (45 mg) i etanercept (50 mg) charakteryzują się porównywalną skutecznością długoterminową, ocenianą na podstawie wskaźnika PASI75.</p> <p>Dostępne dane dotyczące skuteczności leków biologicznych u chorych, którzy wcześniej byli już poddani terapii biologicznej są ograniczone i</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania pierwotne przedstawione w analizowanym badaniu wtórnym [229] dotyczące stosowania infliksymabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu, z wyjątkiem badań: Moore 2007, ponieważ dotyczyło różnych metod terapii z wykorzystaniem etanerceptu, Fernández-Torres 2013, ponieważ było to badanie bez grupy kontrolnej dotyczące etanerceptu oraz badania Griffiths 2010, ponieważ dotyczyło porównania pomiędzy ustekinumabem a etanerceptem.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p><u>Interwencje:</u> Monoterapia lekami biologicznymi (infliksymab, adalimumab, ustekinumab, etanercept) przy zastosowaniu dawkowania zatwierdzonego przez EMA.</p>	<p><u>Badania włączone:</u></p> <p>(z zastosowaniem infliksimabu): Chaudhari 2001; Reich 2005; Torii 2010; Menter 2007; Gottlieb 2004; Gottlieb 2003;</p> <p>(z zastosowaniem etanerceptu): Papp 2005; Leonardi 2003; Fernández-Torres 2013; Moore 2007; Ortonne 2009; Griffiths 2010;</p> <p>(z zastosowaniem adalimumabu): Gordon 2006; Asahina 2010; Menter 2008; Saurat 2008; Leonardi 2011;</p> <p>(z zastosowaniem ustekinumabu): Griffiths 2010; Leonardi 2008; Papp 2008; Igarashi 2012;</p>	<p>niejednorodne. Wprowadzenie drugiego leku biologicznego przynosi korzyści kliniczne, jednak ze względu na brak wiarygodnych danych nie można określić właściwej kolejności podawania.</p> <p>Zarówno terapia ciągła jak i przerywana lekami biologicznymi jest skuteczna w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Jednak efektywność terapii ciągłej jest większa niż terapii przerywanej.</p> <p>Ze względu na brak danych niemożliwa była ocena skuteczności różnych schematów leczenia biologicznego (zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy podawaniem leku) u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą.</p> <p>Leki biologiczne charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa o niskiej częstotliwości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z łuszczycą. Terapia biologiczna była dobrze tolerowana przez pacjentów także podczas leczenia długoterminowego, a także nie wykazano działania toksycznego leku w zależności od dawki i czasu.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonych porównań pośrednich (badania znacznie różniły się między sobą) wykazano, że największa śmiertelność, największa liczba infekcji oraz najwięcej przypadków nieczerniakowego raka skóry występowała podczas terapii etanerceptem, a następnie ustekinumabem i adalimumabem. Natomiast infliksymab charakteryzował się największą częstotliwością występowania poważnych infekcji.</p>	



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



#### 14.9. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z INNYCH DONIESIEŃ DOTYCZĄCYCH DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 282 innych doniesień dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa:

- 208 badań pierwotnych (10 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną [262]-[271], 4 retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną [272]-[275], 13 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [276]-[288], 10 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej [289]-[298], 171 opisów przypadków [299]-[469]),
- 74 opracowań wtórnych [470]-[543].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostało omówione w rozdziale 8.3 niniejszego opracowania.

Tabela 103. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną</b>	
[262] Gisondi i wsp. 2013	<p>Badanie mające na celu porównanie zmian wartości indeksu masy ciała (BMI) u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą, podczas 7-miesięcznej terapii lekami biologicznymi. Pacjenci zostali podzieleni na dwie kohorty, z czego w jednej grupie (N=83) zastosowano leczenie infliksymabem (5mg/kg; wlewy w 0, 2, 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni), a w drugiej grupie (N=79) zastosowano leczenie ustekinumabem (45 mg w przypadku pacjentów ważących ≤100 kg lub 90 mg w przypadku pacjentów ważących &gt;100 kg; iniekcje w 0 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjenci wykazywali bardzo dobrą odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie biologiczne. Po jednym miesiącu terapii infliksymabem, wartość wskaźnika PASI obniżyła się z 16,2±9,1 do 4,1±4,7 (p=0,001), a po 7 miesiącach terapii do 2,4±3,2 (p=0,001). Natomiast w przypadku ustekinumabu, wartość wskaźnika PASI obniżyła się z 18,4±8,2 do 8,1±5,2 po jednym miesiącu leczenia (p=0,001), a następnie po 7 miesiącach leczenia do 4,1±5,5 (p=0,001). Z kolei, procentowa poprawa wskaźnika PASI w grupie leczonej infliksymabem wyniosła po 1 i 7 miesiącach leczenia odpowiednio 64%±26% i 85%±16%, a w grupie leczonej ustekinumabem 60%±30% po 1 miesiącu leczenia i 82%±14% po 7 miesiącach terapii (p=0,2). Wskaźnik PASI 75, po 1 miesiącu leczenia, odnotowano u 32% pacjentów leczonych infliksymabem i u 28% pacjentów leczonych ustekinumabem. Po 7 miesiącach terapii, 96% pacjentów przyjmujących infliksymab uzyskało wskaźnik PASI 50, a 69% uzyskało wskaźnik PASI 75. Natomiast w przypadku terapii ustekinumabem wskaźnik PASI 50, po 7 miesiącach terapii, odnotowano w przypadku 82% pacjentów, a wskaźnik PASI 75 u 58% pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Zarówno po 1 jak i po 7 miesiącu terapii, odnotowano istotny statystycznie wzrost wskaźnika BMI w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem, podczas gdy nie odnotowano żadnych zmian w przypadku pacjentów stosujących ustekinumab. Wartość BMI wzrosła o 2,1%±4,5%, a masa ciała o 2,5±3,3 kg u pacjentów leczonych infliksymabem po 7 miesiącach terapii, w porównaniu do wzrostu BMI o 0,1%±3,3% i masy ciała o 0,6±1,1 kg u pacjentów stosujących ustekinumab. W 7 miesiącu terapii aż u 45% pacjentów otrzymujących infliksymab wartość wskaźnika BMI wzrosła o ponad 2%, podczas gdy taki wzrost odnotowano tylko w przypadku 11% pacjentów leczonych ustekinumabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że w przeciwieństwie do infliksymabu, leczenie z zastosowaniem ustekinumabu nie prowadzi do wzrostu BMI u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[263] Gisondi i wsp. 2013	<p>Badanie wykonane na 162 chorych na łuszczycę, z czego 83 osoby (30 kobiet i 53 mężczyzn) w wieku 28-66 lat zostały poddane terapii infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Po 7 miesiącach podawania leku w przypadku leczenia infliksymabem BMI wzrosło o <math>2,1 \pm 4,5\%</math> a masa ciała o <math>2,5 \pm 3,3\text{kg}</math>. 45% pacjentów leczonych infliksymabem miało zwiększone BMI o <math>&gt;2\%</math>, natomiast 52% nie miało zmiany bądź BMI zwiększyło się o <math>&lt;1,9\%</math>. U 3% chorych BMI zmniejszyło się. Stosowanie infliksymabu wiązało się z ryzykiem prawie dwukrotnego zwiększenia BMI (OR=1,8; 95%CI=1,5-2,1).</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na ryzyko zwiększenia się BMI i masy ciała u chorych, w których leczeniu stosowany jest infliksymab.
[264] Lee i wsp. 2011	<p>Badanie wykonane na 415 chorych. Większość z nich stanowili pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD). Porównywano częstość występowania reakcji w miejscu wlewu podczas jedno- i dwugodzinnego podawania infliksymabu. W sumie (na wszystkich chorych) wykonano 2156 cykli.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W przypadku dwugodzinnego wlewu reakcje na wlew występowały w częstości 0,28 na 1000 osobodni, natomiast w przypadku jednogodzinnego wlewu – 0,08 na 1000 osobodni (<math>p=0,07</math>). Jednoczesne podawanie azatiopryny, markaptopuryny lub metotreksatu zmniejszyła częstość reakcji wśród chorych na IBD (2h – 0,1 na 1000 osobodni, 1h – 0,14 na 1000 osobodni; <math>p=0,002</math>) jednak nie w innych przypadkach.</p>
WNIOSKI	Działania niepożądane są częstsze podczas kilku pierwszych wlewów. Może to być spowodowane nadwrażliwością na reakcję chimerycznego białka i/lub przez rozwój przeciwciał spowodowanych przez infliksymab. Jednoczesne podawanie azatiopryny, markaptopuryny lub metotreksatu może zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych.
[265] Al-Mutairi i wsp. 2013	<p>W badaniu wzięło udział 315 osób w wieku 20-65 lat, z czego 100 (48 mężczyzn i 137 kobiet) zostało poddane terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 4, 6 i następnie co 8 tygodni. Wyniki otrzymano po 24 tygodniach obserwacji.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Wśród chorych, leczonych infliksymabem wystąpiły 33 przypadki grzybicy paznokci (33%). Wynik ten był istotny statycznie w porównaniu do grupy kontrolnej (<math>p&lt;0,01</math>), przy czym w pozostałych grupach (etanercept i adalimumab) w porównaniu do grupy kontrolnej wynik był nieistotny statystycznie (<math>p&gt;0,01</math>). Wśród grzybów, które zostały rozpoznane w grupie infliksymabu, wyróżnia się: <i>Trichophyton rubrum</i> 16 chorych (16%), <i>Trichophyton mentagrophyte</i> 6 chorych (6%), <i>Candida albicans</i> 5 chorych (5%), <i>Candida glabrata</i> 2 chorych (2%), <i>Rhodotorula rubra</i> 2 chorych (2%), <i>Penicillium sp.</i> 1 chory (1%), <i>Mucor sp.</i> 1 chory (1%).</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że istnieje znaczący związek pomiędzy występowaniem grzybicy paznokci w przypadku stosowania terapii infliksymabem w leczeniu łuszczycy.
[266] Renzo i wsp. 2011	<p>W badaniu wzięło udział 40 osób chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W skutek leczenia blokerami TNF-<math>\alpha</math> po 24 tygodniach badania u 75% chorych z łuszczycą i 60% chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono przyrost masy ciała.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że terapia lekami biologicznymi może spowodować przyrost masy ciała.
<b>[267] Listing i wsp. 2005</b>	<p>Długoterminowe, prospektywne, kohortowe badanie o akronimie RABBIT (ang. <i>rheumatoid arthritis-observation of biologic therapy</i>). Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów (wiek 18-75 lat), włączeni do rejestru pacjentów leczonych terapią biologiczną i konwencjonalną przez Niemieckie Centrum Badań Chorób Reumatycznych (ang. <i>German Rheumatism Research Center</i>) w okresie maj 2001 roku - wrzesień 2003 roku, 512 pacjentów otrzymujących etanercept, 346 - infliksymab, 70 – anakinra i 601 pacjentów leczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (leczenie konwencjonalne, grupa kontrolna).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie 12 miesięcy od włączenia pacjenta do badania. Analiza obejmowała wyniki uzyskane do września 2004 roku, kiedy to 74% z zarejestrowanych pacjentów zakończyło 12 miesiąc terapii. Ze względu na małą liczbę pacjentów w tym okresie, wyniki uzyskane dla pacjentów traktowanych anakinrą są niepełne i wymagają potwierdzenia. Infekcje zaobserwowano u 204 na 1529 pacjentów (13%), z czego 15% w grupie z etanerceptem, 21% z infliksymabem, 13% z anakinrą i 6% w grupie kontrolnej. 72 z 251 zdarzeń niepożądanych (28,7%) zaklasyfikowano jako lekkie, a 66 spełniało kryteria ciężkich zdarzeń niepożądanych (26.3%), z których: n=4 skutkowało śmiercią pacjenta, n=9 bezpośrednim zagrożeniem życia, n=41 wymagało leczenia szpitalnego, n=12 doprowadziło do znaczącej niepełnosprawności lub innych zdrowotnych konsekwencji.</p> <p>Liczba wszystkich zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w ciągu roku w przeliczeniu na 100 osobolat: 22,6 dla grupy pacjentów z etanerceptem, 28,3 dla grupy z infliksymabem i 6,8 dla grupy kontrolnej (różnice w stosunku do grupy kontrolnej przy <math>p &lt; 0,0001</math>). Liczba wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 osobolat wyniosła: 6,4 dla grupy pacjentów z etanerceptem, 6,2 dla grupy z infliksymabem i 2,3 dla grupy kontrolnej (<math>p &lt; 0,0016</math>). Po uwzględnieniu różnic dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji u poszczególnych pacjentów, nie związanego z zastosowanym leczeniem, względne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oszacowano na 2,2 (etanercept) i 2,1 (infliksymab) w stosunku do kontroli. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane, których ryzyko wzrasta podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> to w głównej mierze: infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych (infekcje grypopodobne, zwłaszcza zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli n=19, gruźlica płuc n=1 w grupie z infliksymabem, ropień płuc n=1 w grupie z etanerceptem), infekcje skóry i tkanki podskórnej (roża, czyraki, ropnie, zanokcica), infekcje żołądkowo-jelitowe i tkanek miękkich jamy ustnej. Wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> w porównaniu z kontrolą dotyczył infekcji dolnych dróg oddechowych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis badania wskazuje, że u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów objętych terapią inhibitorami TNF- $\alpha$ , istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń ciężkich (częstość zdarzeń niepożądanych 3,3-4,1 i częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych 2,7-2,8 razy wyższa niż w grupie pacjentów kontrolnych). Wzrost ten może być w części spowodowany wrażliwością/predyspozycjami pojedynczych pacjentów na infekcje, jednak nawet uwzględniając te predyspozycje, obserwuje się znaczący wpływ terapii biologicznej na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wśród terapii biologicznych, te z zastosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$ wydają się jeszcze zwiększać powyższe ryzyko.
<b>[268] Dixon i wsp. 2006</b>	<p>Prospektywne badanie kohortowe. Dane z Rejestru Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR, ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>), z okresu grudzień 2001 r. – wrzesień 2005 r. Badanie mające na celu porównanie ryzyka wystąpienia poważnych infekcji u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (łącznie 7664 pacjentów, w tym 3596 w grupie z etanerceptem, 2878 z infliksymabem i 1190 z adalimumabem), w stosunku do osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących konwencjonalne przeciwreumatyczne leki modyfikujące (1354 pacjentów, grupa porównawcza). Do grupy, gdzie stosowano leki anty-TNF-<math>\alpha</math> włączano pacjentów, którzy po raz pierwszy byli objęci terapią z inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, zgodnie z brytyjskimi wytycznymi ich wskaźnik aktywności choroby DAS28 (ang. <i>Disease Activity Score</i>) &gt;5,1, oraz do września 2005 r. przynajmniej przez 6 miesięcy otrzymywali leki. W grupie porównawczej znajdowali się pacjenci nie objęci dotychczas terapią biologiczną, o DAS28 &gt;4,2 i co najmniej od 6-ciu miesięcy otrzymujący konwencjonalne leki przeciwreumatyczne. 45-ciu pacjentów w trakcie badania przeniesiono z grupy porównawczej do grupy objętej terapią biologiczną.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>W analizowanym okresie czasu zaobserwowano wystąpienie 525 poważnych infekcji w grupie otrzymującej terapię anti-TNF-<math>\alpha</math> i 56 przypadków w grupie z konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi. Wszystkie infekcje dotyczyły: górnych dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich, kości i stawów oraz dróg moczowych. Choć wstępnie ryzyko infekcji było wyższe w grupie, gdzie stosowano terapię anti-TNF-<math>\alpha</math> (53/1000 osobolat vs 43/1000 osobolat w grupie porównawczej), to skorygowany o ryzyko wyjściowe współczynnik występowania infekcji (IRR, ang. <i>incidence rate ratio</i>) w grupie anti-TNF-<math>\alpha</math> oszacowano na 1,03 (CI95%=0,68-1,57), w porównaniu z grupą z terapią konwencjonalną. Grupy nie różniły się także pod względem tempa nasilenia objawów infekcji.</p> <p>W przypadku pacjentów z grupy anti-TNF-<math>\alpha</math> nie zaobserwowano różnic w częstości występowania infekcji pomiędzy poszczególnymi terapiami biologicznymi (z zastosowaniem etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu). Jednakże, istotne różnice zaobserwowano między grupą anti-TNF-<math>\alpha</math> a grupą porównawczą, biorąc pod uwagę już tylko infekcje skóry i tkanek miękkich. Wówczas skorygowany współczynnik występowania wyniósł 4,28 (CI95%=1,06-17,17) dla grupy objętej leczeniem biologicznym, w porównaniu z pacjentami nie traktowanymi inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>. Ponadto pacjenci z grupy anti-TNF-<math>\alpha</math> wykazywali wzrost zapadalności na zakażenia bakteryjne wewnątrzkomórkowe (19 przypadków i wszystkie w grupie z terapią biologiczną), które lokalizowały się często w nietypowych miejscach: 7 na 10 przypadków gruźlicy stanowiła gruźlica pozapłucna, oraz 2 z 3 przypadków zakażeń <i>Salmonella</i> sp. i 2 z 3 zakażeń <i>Listeria monocytogenes</i> prowadziły do septycznego zapalenia stawów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis badania wskazuje, że u pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów terapia anti-TNF-<math>\alpha</math> nie wpływała na wzrost ryzyka wystąpienia poważnych infekcji ogółem. Ponadto, nie obserwuje się różnic w ryzyku wystąpienia zakażenia pomiędzy trzema głównymi typami leczenia biologicznego z etanerceptem, infliksymabem czy adalimumabem. Należy jednak zachować ostrożność w stosowaniu terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, ze względu na istotnie (ponad czterokrotnie) wyższe ryzyko poważnych infekcji skórnych i tkanek miękkich, w stosunku do chorych leczonych konwencjonalnymi środkami przeciwreumatycznymi. TNF-<math>\alpha</math> w trakcie infekcji drobnoustrojów bierze udział w m.in. aktywacji komórek śródbłonna i rekrutacji komórek układu odpornościowego w miejscu infekcji, w migracji komórek prezentujących antygen do węzłów chłonnych, oraz wpływa na regulację stężenia chemokin i innych cytokin zapalnych. Zablockowanie funkcji TNF-<math>\alpha</math> może wobec tego negatywnie wpływać na zdolność organizmów pacjentów do obrony przed infekcjami skóry.</p>
<b>[269] Dixon i wsp. 2010</b>	<p>Prospektywne badanie kohortowe. Dane z Rejestru Terapii Biologicznych Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR, ang. <i>British Society for Rheumatology Biologics Register</i>), prowadzonego od 2001 r. Badanie mające na celu porównanie ryzyka zachorowania na gruźlicę u pacjentów z reumatologicznym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, infliksymabem i adalimumabem, biorąc pod uwagę średni czas zachorowania od rozpoczęcia leczenia, lokalizację zakażenia i pochodzenie etniczne chorych. Porównanie 10 712 pacjentów objętych terapią anti-TNF (w tym 3913 pacjentów leczonych etanerceptem, 3295 infliksymabem, i 3504 adalimumabem) oraz 3232 pacjentów otrzymujących konwencjonalne przeciwreumatyczne leki modyfikujące. Dane dotyczące testów przesiewowych na utajone zakażenia gruźlicą u pacjentów nie było wymagane, ale przypadki z już potwierdzoną utajoną infekcją nie były brane pod uwagę podczas analizy.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Do kwietnia 2008 roku wśród badanych zdiagnozowano 40 przypadków zachorowań na gruźlicę (u 39 pacjentów) i wszystkie przypadki dotyczyły pacjentów poddawanych terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>. Więcej przypadków gruźlicy zanotowano wśród chorych leczonych infliksymabem (144 zdarzeń/100 000 osobolat) i adalimumabem (136 zdarzeń/100 000 osobolat), niż wśród tych traktowanych etanerceptem (39 zdarzeń/100 000 osobolat). Średni czas zaobserwowania zdarzenia niepożądanego był najkrótszy w grupie z infliksymabem (5,5 m-ca), następnie w grupie z etanerceptem (13,4 m-ca), a najdłuższy dla pacjentów leczonych adalimumabem (18,5 m-ca). 13 z 40 przypadków zdiagnozowano już po zaprzestaniu leczenia. 25 zachorowań dotyczyło gruźlicy pozapłucnej (67% zachorowań na gruźlicę w grupie z infliksymabem, 65% w grupie z adalimumabem i 50% z etanerceptem), a 11 stanowiło postać rozsianą (wielonarządową) (17% zachorowań na gruźlicę w grupie z infliksymabem, 40% w grupie z adalimumabem i 13% z etanerceptem). Osoby o kolorze skóry innym niż odmiana biała wykazały ponad sześciokrotnie większą częstość zachorowania na gruźlicę podczas terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> (dane o pochodzeniu etnicznym były dostępne tylko dla 32 zarażonych gruźlicą). 10 pacjentów z 39, u których zdiagnozowano gruźlicę, zmarło w przeciągu 12 miesięcy od postawienia diagnozy (u 7 z nich gruźlica stanowiła przyczynę lub współprzyczynę zgonu).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis badania kohortowego wskazuje, że terapia z zastosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> może zwiększać ryzyko zachorowania na gruźlicę u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, generalnie jednak liczba zdiagnozowanych zachorowań w badaniu nie była duża. Dodatkowo, ryzyko infekcji jest znacznie wyższe, odpowiednio (trzy- i czterokrotnie) u pacjentów leczonych infliksymabem i adalimumabem (przeciwciałami monoklonalnymi), niż tych objętych terapią etanerceptem (rozpuszczalnym receptorem TNF-<math>\alpha</math>). Pozapłucna gruźlica stanowi wyższy odsetek zachorowań w grupie pacjentów leczonych infliksymabem i adalimumabem niż etanerceptem. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę odpowiedniego wyboru rodzaju/typu terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z podwyższonym ryzykiem zachorowania na gruźlicę.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[270] Tubach i wsp. 2009</p>	<p>Badanie kliniczno-kontrolne. Badanie mające na celu porównanie ryzyka zachorowania na gruźlicę u osób poddawanych terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, niezależnie od wskazania dotyczącego zastosowania takiego leczenia. Dane pochodzą z francuskiego rejestru o akronimie RATIO (ang. <i>The French Research Axed on Tolerance of Biotherapies</i>) i obejmują okres 3 lat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród pacjentów objętych leczeniem anti-TNF-<math>\alpha</math> zidentyfikowano 69 potwierdzonych przypadków zachorowania na gruźlicę. W grupie tej znalazły się osoby włączone do terapii ze względu na reumatoidalne zapalenie stawów (n=40), spondyloartropatię (n=18), zapalenie jelita grubego (n=9), łuszczycę (n=1) i chorobę Bełçeta (n=1). Zachorowania na gruźlicę dotyczyły zarówno pacjentów stosujących infliksymab (n=36), adalimumab (n=28) jak i etanercept (n=5). 51 pacjentów ze zdiagnozowaną gruźlicą, przed włączeniem do terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, była w grupie ryzyka zachorowania ze względu na wykazywanie jednego lub kilku czynników predysponujących ich do rozwoju zakażenia (średnica próby tuberkulinowej &gt;5 mm, wyniki RTG sugerujące gruźlicę w historii choroby, nieleczona gruźlica lub ekspozycja na zakażenie, pochodzenie ze strefy endemicznej). Żaden z pacjentów nie otrzymał profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego. Skorygowana o wiek i płeć pacjentów zapadalność na gruźlicę w grupie poddanej leczeniu biologicznemu wynosiła 116,7/100000 osobolat (9,3/100,000 osobolat dla grupy z etanerceptem, 187,5/100,000 osobolat z infliksymabem i 215,0/100,000 osobolat z adalimumabem). Wskaźnik występowania w odniesieniu do grupy porównawczej (generalna populacja Francuzów) oszacowano na 12,2 (95% przedział ufności 9,7–15,5), a wewnątrz grupy anti-TNF-<math>\alpha</math> był wyższy dla terapii infliksymabem (18,6) i adalimumabem (29,3) niż z etanerceptem (1,8). Objawy kliniczne gruźlicy u 27 chorych (39%) lokalizowały się w obrębie śródpiersia i opłucnej, a u 42 (61%) były pozapłucne (w tym u 28 osób w formie gruźlicy rozsianej). U dwóch pacjentów pomimo stwierdzenia gruźlicy nie zatrzymano podawania anti-TNF-<math>\alpha</math>, a 8-miu ponownie włączono do terapii biologicznej, po leczeniu gruźlicy. Żaden z pacjentów, z tej 10-cio osobowej podgrupy, w okresie obserwacji nie doświadczył nawrotu gruźlicy.</p> <p>Badanie kliniczno-kontrolne obejmowało 68 pacjentów chorujących na gruźlicę, którzy byli poddawani terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, oraz grupę kontrolną, którą stanowiło 136 pacjentów leczonych antagonistami TNF-<math>\alpha</math>, ale bez objawów gruźlicy. W przypadku terapii infliksymabem i adalimumabem iloraz szans zachorowania (ang. Odds ratio, OR) na gruźlicę był wyższy o odpowiednio 13,3 (95% przedział ufności 2,6-69,0) oraz 17,1 (95% przedział ufności 3,6-80,6) w stosunku do tego wykazanego dla etanerceptu. Inne czynniki predykcyjne zachorowania na gruźlicę, poza formą terapii biologicznej stanowiły: wiek, okres do pierwszego roku od wprowadzenia terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> oraz pochodzenie z obszaru endemicznego dla gruźlicy.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisane badanie wskazuje, że ryzyko zachorowania na gruźlicę wzrasta w trakcie stosowania antagonistów TNF-<math>\alpha</math>. Ryzyko związane jest głównie z początkowym okresem terapii biologicznej. Należy zwracać szczególną uwagę na czynniki predykcyjne gruźlicy, oraz brak leczenia profilaktycznego u pacjentów predysponowanych (lekami przeciwgruźliczymi), ponieważ mogą sprzyjać reaktywacji utajonego zakażenia. Powinno się również uzupełnić badania przesiewowe krwi o obecność limfocytów T anti-TB. Ryzyko zakażenia wzrasta u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, adalimumab), w stosunku do osób objętych terapią z użyciem rozpuszczalnego receptora TNF-<math>\alpha</math> (etanercept).</p>
<p>[271] Strangfeld i wsp. 2009</p>	<p>Analizowane dane pochodzą z prospektywnego, kohortowego badania o akronimie RABBIT (ang. <i>rheumatoid arthritis-observation of biologic therapy</i>). Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, włączeni do rejestru pacjentów leczonych terapią biologiczną i konwencjonalną przez Niemieckie Centrum Badań Chorób Reumatycznych (ang. <i>German Rheumatism Research Center</i>) w okresie maj 2001 r. - grudzień 2006 r. Badanie mające na celu wykazanie czy zastosowanie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wpływa na częstość zachorowania na półpasiec i czy na zmianę tej częstości wpływa typ zastosowanego antagonisty TNF-<math>\alpha</math> (przeciwciała monoklonalne - infliksymab, adalimumab, białko fuzyjne/rozpuszczalny receptor - etanercept). W prezentowanej analizie wzięło udział 5040 pacjentów, w tym 1252 pacjentów otrzymujących etanercept, 591 - infliksymab, 1423 - adalimumab i 1774 pacjentów leczonych lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (leczenie konwencjonalne, grupa kontrolna). W analizie brano pod uwagę zachorowania na półpasiec zareportowane do listopada 2007 r.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W analizowanej grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów zaobserwowano 86 przypadków zachorowania na półpasiec (u 82 pacjentów), z czego 39 wśród osób z terapią przeciwciałami anti-TNF-<math>\alpha</math>, 23 z etanerceptem, oraz u 24 osób z grupy kontrolnej. Częstość występowania półpaśca oszacowana na podstawie surowych danych na 1000 osobolat wynosiła 11,1 (95%CI=7,9 -15,11) dla grupy z przeciwciałami monoklonalnymi (infliksymab, adalimumab), 8,9 (95%CI=5,6 -13,3) dla grupy z etanerceptem i 5,6 (95%CI=3,6 -8,3) dla grupy kontrolnej. Sugerowało to istotny wzrost ryzyka zachorowania na półpasiec po zastosowaniu terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, w szczególności gdy terapią tą były przeciwciała anti-TNF-<math>\alpha</math>. Jednakże uwzględniając korektę częstości zachorowań ze względu na wiek pacjentów, stopień nasilenia choroby podstawowej, stosowanie glikokortykoidów (czynniki predysponujące wystąpienia infekcji) względne ryzyko wystąpienia półpaśca wynosiło 1,82 (95%CI=1,05-3,15) po zastosowaniu przeciwciał anti-TNF-<math>\alpha</math>, 1,36 (95%CI=0,73-2,55) po etanerceptie, oraz łącznie dla całej klasy inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> 1,63 (95%CI=0,97-2,74) i nie spełniało warunków klinicznej</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	istotności. U osób objętych terapią infliksymabem i adalimumabem częściej występowała odmiana półpaśca zajmującego wiele dermatomów, oraz półpaśca ocznego (13 przypadków), w porównaniu z pacjentami stosującymi etanercept (2) i przeciwreumatyczne leki modyfikujące (4).
<b>WNIOSKI</b>	Opisane badania wskazują, że zastosowanie terapii anti-TNF- $\alpha$ z użyciem przeciwciał monoklonalnych (infliksymab, adalimumab) u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów wydaje się być związane ze wzrostem ryzyka zachorowania na półpaśca. Ze względu na brak założonej istotności statystycznej uzyskanych rezultatów, teza ta wymaga jednak dalszych badań. Analizujący wyniki wskazują, że zastosowanie etanerceptu nie powoduje zauważalnych różnic w częstości zachorowania na półpaśca, więc typ i mechanizm działania antagonisty TNF- $\alpha$ może istotnie wpływać na profil bezpieczeństwa danej terapii. Bazując na uzyskanych wynikach, sugeruje się monitorowanie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi pod względem wczesnych symptomów półpaśca.
<b>Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną</b>	
[272] Abuabara i wsp. 2011	<p>Badanie zostało wykonane z wykorzystaniem danych uzyskanych z medycznej bazy danych z <i>United Health Group</i>. Uwzględniono pacjentów z łuszczycą powyżej 18 roku życia. W badaniu wzięło udział ponad 25 tysięcy chorych, z czego ponad 16 tysięcy poddawanych było terapii biologicznej, około 15 tysięcy poddano leczeniu blokerami TNF, w tym 1654 infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Badano prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca u chorych. W przypadku leczenia biologicznego HR=4,30 (95%CI =3,61-5,10), w terapii blokerami TNF HR=4,33 (95%CI=3,60-5,15), natomiast w leczeniu infliksymabem HR=3,94 (95%CI=2,1-6,74).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Istnieje ryzyko wystąpienia zawału serca w przypadku leczenia łuszczycy za pomocą infliksymabu, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku.
[273] Gisondi i wsp. 2007	<p>Badanie wykonane na 141 pacjentach, w tym 40 z nich poddano terapii infliksymabem (12 kobiet i 28 mężczyzn) w wieku 36-58 lat. Infliksymab podawany był dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 6-ciu miesiącach u pacjentów przyjmujących infliksymab nastąpił przyrost masy ciała średnio o 2,5<math>\pm</math>3,3 kg (<math>p=0,004</math>). 3 chorych (7,5%) schudło, w przypadku 7 chorych (17,5%) nie doszło do zmiany masy ciała, a 19 chorych (47,5%) przytyło o 1-3 kg oraz 11 chorych (27,5%) zwiększyło masę ciała o 4-10 kg. BMI wśród osób poddanych terapii infliksymabem zwiększyło się o 0,8<math>\pm</math>1 punkt (<math>p=0,003</math>).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki tego badania wskazują na to, iż w przypadku osób leczonych blokerami TNF może dojść do wzrostu masy ciała.
[274] Tan i wsp. 2013	<p>W badaniu wzięły udział 143 osoby. Chorym podawano infliksymab, etanercept, adalimumab, efilizumab lub ustekinumab.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W 12 tygodniu badania u pacjentów przyjmujących infliksymab średnia masa ciała zwiększyła się o 1,7 kg, natomiast w tygodniu 24 o 3,2 kg. BMI w 12 tygodniu zwiększyło się o 0,6 punktu, a w tygodniu 24 o 1,4 punktu.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że terapia infliksymabem może spowodować przyrost masy ciała i BMI.
[275] Cozzani i wsp. 2013 (abstrakt)	<p>W badaniu analizowano częstość występowania przypadków wytworzenia oporności na leki biologiczne (inhibitory TNF: infliksymab, etanercept, adalimumab) u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu wykorzystano test ELISA do wykrycia przeciwciał u pacjentów leczonych infliksymabem (N=15), etanerceptem (N=18) oraz adalimumabem (N=18). U 13,3% pacjentów wykazano przeciwciała anty-infliksymab, u 16,6% przeciwciała anty-adalimumab, natomiast żaden z pacjentów leczonych etanerceptem nie wytworzył przeciwciał na lek.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Detekcja przeciwciał przeciwko lekom biologicznym powinna stać się rutynowym badaniem podczas terapii pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów TNF. Weryfikacja pacjentów którzy przestają odpowiadać na leczenie może pomóc w decyzji o zmianie leku, co w konsekwencji zapobiegnie pogorszeniu stanu pacjenta na skutek wytworzenia nadwrażliwości na lek w jego organizmie.
<b>Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej</b>	
[276] Lora i wsp. 2013	<p>Badaniem objęto 27 chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą (grupa badana) oraz 27 chorych z niezapalnymi chorobami dermatologicznymi (grupa kontrolna). Pacjentom podawano infliksymab dożylnie w dawce 5mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6, później co 8 przez okres 12-tu miesięcy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeciwciał antynuklearnych po 12 miesiącach leczenia infliksymabem zwiększyła się z 22% (6/27 osób) do 63% (17/27 osób), p&lt;0,01;</li> <li>- przeciwciał anty-dsDNA zwiększyła się z 7% (2/27 osób) do 48% (13/27 osób), p&lt;0,01;</li> <li>- przeciwciał IgG anty-nukleosom zwiększyła się z 7% (2/27 osób) do 37% (10/27 osób), p&lt;0,05.</li> </ul>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki tego badania wskazują na to, że pacjenci z łuszczycą poddani terapii infliksymabem narażeni są na pojawienie się znamienego poziomu określonych przeciwciał we krwi. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tej terapii.
[277] Ortigosa i wsp. 2014	<p>W badaniu wzięło udział 12 chorych (5 kobiet i 7 mężczyzn) z ciężką łuszczycą w wieku 19-66 lat.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu oceniano komórkowe odpowiedzi immunologiczne podczas leczenia infliksymabem. Komórki jednójadrdziste krwi obwodowej były stymulowane fitohemaglutaminą, superantygenem enterotoksyny B, lizatem wirusa cytomegalii (CMV) i antygenami <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Po 7 tygodniach leczenia infliksymabem zwiększyło się wydzielanie interferonu gamma stymulowane superaty genem enterotoksyny B i fitohemaglutaminą. CMV jest albo nie zmienione, albo wzrosło. W 7 tygodniu badania nastąpił znaczny wzrost odpowiedzi na antygeny <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	W badaniu tym wykazano, że leczenie infliksymabem nie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi na antygeny <i>Mycobacterium tuberculosis</i> oraz poziomu interferonu gamma, a nawet ją zwiększa.
[278]	W badaniu wzięło udział 1055 osób (w tym 363 kobiety i 692 mężczyzn) w średnim wieku 39 lat. Do badania zakwalifikowano pacjentów z Reumatoidalnym Zapaleniem Stawów, Łuszczycowym



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
NCT00760669	<p>Zapaleniem Stawów oraz Zesztywniającym Zapaleniem Stawów Kręgosłupa. Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów otrzymywali infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. Wyniki otrzymano po 30 tygodniach obserwacji.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Poważne działania niepożądane wystąpiły u 12 (1,14%) chorych. Były to: ostry zawał mięśnia sercowego, jaskra, gruźlica, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, bóle stawów, pleców i szyi. Pozostałe działania niepożądane wystąpiły u 95 (9%) chorych. Były to: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, pokrzywka, świąd, niedokrwistość, kołatanie serca, niestrawność, bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wrzody żołądka, zapalenie dziąseł, owrzodzenie jamy ustnej itd.</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na to, że może wystąpić dużo różnych działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem leku.
[279] NCT00727298	<p>W badaniu wzięło udział 4465 osób w średnim wieku 46 lat. Do badania zakwalifikowano pacjentów z Reumatoidalnym Zapaleniem Stawów, Łuszczycowym Zapaleniem Stawów, Zesztywniającym Zapaleniem Stawów Kręgosłupa, łuszczycą oraz chorobą Crohna. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 3-10 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6 a następnie przez kolejne 24 miesiące co 4-8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Poważne działania niepożądane wystąpiły u 296 (6,63%) chorych. Były to między innymi: tachykardia, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, spadek ciśnienia krwi, zawroty i bóle głowy, skurcz oskrzeli, duszności, pokrzywka, nadciśnienie tętnicze. Pozostałe działania niepożądane wystąpiły u 5% badanych.</p>
WNIOSKI	Autorzy badania wskazują na dalszą konieczność podawania infliksymabu w warunkach szpitalnych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu tego leku.
[280] Tauber i wsp. 2014	<p>W badaniu wzięło udział 29 (17 mężczyzn i 12 kobiet) osób w średnim wieku 39 lat cierpiących na łysienie plackowate. 11 osób (spośród badanych) chorowało również na łuszczycę, 11 na reumatyzm zapalny i 7 na zapalne choroby jelit. Średni czas ekspozycji na blokery TNF-α przed wystąpieniem łysienia plackowatego wynosił 22,5 miesiąca. 10 osób przyjmowało infliksymab, 11 adalimumab oraz 8 etanercept.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Leczenie blokerami TNF-α po wystąpieniu łysienia plackowatego zostało przerwane u 14 osób, natomiast u 15 nadal kontynuowane. Specjalne leczenie przeciwko łysieniu zostało włączone u odpowiednio 71% i 67% tych pacjentów. Całkowite lub częściowe ustąpienie objawów łysienia plackowatego nastąpiło w ciągu 5 miesięcy w sumie u 76% chorych. Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami. Po wznowieniu terapii blokerami TNF-α w pierwszej grupie u 2 pacjentów nastąpił nawrót łysienia plackowatego.</p>
WNIOSKI	Stosowanie leczenia za pomocą blokerów TNF-α może mieć związek z wystąpieniem łysienia plackowatego.
[281] Esmailzadeh i wsp. 2009	<p>Do badania włączono 92 pacjentów leczonych infliksymabem z przyczyn innych niż łuszczycza (głównie choroba Crohna i reumatoidalne zapalenie stawów). Średni wiek pacjentów: 41 lat, średni okres leczenia infliksymabem: 26 miesięcy, średnia dawka infliksymabu: 5,6 mg/kg/8 tygodni. Celem badań była analiza przypadków wystąpienia działań niepożądanych w postaci zapalenia skóry u pacjentów po zastosowaniu infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Działania niepożądane w postaci egzemy (zapalenia skóry) po podaniu infliksymabu wystąpiły u 15 z 92 włączonych do badania pacjentów. Wywiad przeprowadzony wśród pacjentów wskazał, że jedynym czynnikiem, który może zwiększać ryzyko (OR=3,6) wystąpienia zapalenia skóry u pacjentów przyjmujących infliksymab, były indywidualne przypadki wystąpienia symptomów atopowych w historii ich choroby. Płeć, wiek, choroba z powodu której stosowano infliksymab, dawka infliksymabu i długość terapii, a także stosowanie innych immunosupresantów podczas terapii nie miały związku z wystąpieniem niepożądanych objawów skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że jedynym czynnikiem, który może wpływać na wystąpienie zapalenia skóry w następstwie podania infliksymabu, jest obecność symptomów atopowych w historii choroby pacjenta. W badaniu nie analizowano przypadków terapii infliksymabem u pacjentów z łuszczycą.
[282] Salmon-Ceron i wsp. 2011	<p>W badaniu analizowano ryzyko wystąpienia oportunistycznych infekcji (innych niż gruźlica) u pacjentów poddanych terapii antagonistami TNF (infliksymab, adalimumab lub etanercept).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przez okres 3 lat odnotowywano przypadki wystąpienia oportunistycznych infekcji u pacjentów po przejściu terapii anti-TNF.</p> <p>W sumie zebrano 45 przypadków infekcji u 43 pacjentów leczonych infliksymabem (N=29), adalimumabem (N=10) lub etanerceptem (N=4) z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (N=26), spondyloartropatii (N=3), stanów zapalnych jelita grubego (N=8), łuszczycy (N=1) lub innych wskazań (N=5). 33% z tych infekcji miało pochodzenie bakteryjne, 40% - wirusowe, 22% - grzybicze, a pozostałe 4% były infekcjami pasożytniczymi. Ryzyko wystąpienia oportunistycznych infekcji podczas terapii infliksymabem wynosiło: OR=17,6 (95% CI 4,3 - 72,9); p&lt;0,0001, dla adalimumabu: OR=10 (2,3 - 44,4); p=0,002, a dla etanerceptu stosowanego łącznie z doustnymi steroidami: OR=6,3 (2,0-20,0); p=0,002.</p>
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentów stosujących terapię anti-TNF może dojść do rozwoju oportunistycznych infekcji różnego pochodzenia.
[283] van Lingen i wsp. 2009	<p>Celem badania było sprawdzenie, czy terapia infliksymabem moduluje ekspresję cząsteczek CD26/DPPIV na keratynocytach i limfocytach T u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Z 8 uczestniczących w badaniu pacjentów (w wieku od 36 do 55 lat), ukończyło je 6 (pozostali zrezygnowali z powodu wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii). Pacjenci otrzymali infliksymab (5 mg/kg) w 0, 2, 6 oraz 14 tygodniu terapii. Ponadto, od pacjentów pobierano fragmenty skóry objętej zmianami łuszczycowymi w celu wykonania barwień immunohistochemicznych na obecność cząsteczek CD26/DPPIV.</p> <p>Po 2 tygodniach terapii średnia wartość PASI pacjentów zmniejszyła się z 19,27 ± 3,17 do 12,35 ± 2,45 (p&lt;0,05). Po 16 tygodniach PASI dla tych pacjentów wynosiło 2,52 ± 0,38 co oznacza, że redukcja PASI w ciągu całej terapii wyniosła 86,9% (p&lt;0,001). Terapia infliksymabem nie wywołała istotnych zmian w ekspresji cząsteczek CD26/DPPIV na powierzchni komórek skóry objętej zmianami łuszczycowymi.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Dwóch pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jednak przypadki te nie zostały opisane w niniejszej publikacji.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jest wysoce skuteczny w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy, jednak nie wszystkie molekularne mechanizmy jego działania zostały poznane.
[284] Dubosc i wsp. 2008	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>54-letnia kobieta ze zdiagnozowaną spondyloartropatią była leczona za pomocą infliksymabu (5 mg/kg). Leczenie bardzo szybko przyniosło poprawę stanu pacjentki, jednak po 7 miesiącach od podania infliksymabu na skórze jej rąk, nóg i twarzy pojawiły się małe (1-5 mm), swędzące zmiany o charakterze rumieniowym, wstępnie zdiagnozowane jako łuszczycyca. Po 14 miesiącach od</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>rozpoczęcia terapii infliksymabem na skórze lewej nogi pacjentki pojawiły się liczne guzkowate zmiany wielkości 10-20 mm. Równocześnie zdiagnozowano zakrzepicę żył głębokich lewej nogi, a dodatkowymi zaburzeniami były duszności i suchy kaszel. W efekcie przerwano terapię infliksymabem i wykonano 2 biopsje skóry, które wykazały zapalenie tkanki podskórnej oraz ziarniniakowe zapalenie skóry. Po 5 miesiącach od zaprzestania podawania infliksymabu objawy ustąpiły.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Jednym z rzadko występujących działań niepożądanych związanych z terapią antagonistami TNF może być reakcja ziarniniakowa skóry. Patofizjologiczna rola TNF oraz jego inhibitorów w formowaniu ziarniniaka jest niewyjaśniona.</p>
<b>[285] Lee i wsp. 2007</b>	<p>Badanie prospektywne, mające na celu analizę powstawania lub nasilenia się zmian skórnych u pacjentów poddawanych terapii antagonistami TNF-<math>\alpha</math>, przeprowadzone na grupie 150 osób ze zdiagnozowanymi chorobami reumatycznymi (reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów), leczonych infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni, wlewy dożyłne), adalimumabem (40 mg co 2 tygodnie, podskórnie) i etanerceptem (25 mg co tydzień, podskórnie).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W okresie od października 2002 r. do października 2004 r., u 35 ze 150 pacjentów uwzględnionych w badaniu zaobserwowano zmiany skórne podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>. Z tej grupy 35 pacjentów (18 kobiet i 17 mężczyzn, wiek 19-76 lat) 16 osób zapadło na przewlekłe choroby zapalne skóry (zmiany łuszczycopodobne n=8, wypryskowe zmiany sugerujące atopowe zapalenie skóry n=8), a 13 wskazywało na infekcję (łupież pstry n=3, grzybica skóry gładkiej n=3, zakażenie drobnoustrojami/egzema n=5, zakażenie wirusem opryszczki n=1, ostre skórne zakażenie gronkowcem n=1). Pozostałe 6 osób stanowiły pojedyncze przypadki: opryszczkowego zapalenia skóry, łupieżu różowego, zapalenia spojówek, łysienia plackowatego, łysienia androgenowego i leukoplasytycznego zapalenia naczyń.</p> <p>U 31 pacjentów zmiany pojawiły się po raz pierwszy podczas terapii biologicznej, a u 4 uległy zaostrzeniu podczas stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Podczas badania u pacjentów leczonych antagonistami TNF-<math>\alpha</math> zaobserwowano występowanie szerokiego spektrum różnych klinicznie zmian skórnych jako zdarzeń niepożądanych. Rejestrowano zarówno chroniczne zmiany zapalne jak i infekcje skórne, nowe jak i już wcześniej obserwowane i nawracające w nasileniu. Właściwe leczenie dermatologiczne spowodowało, że nie było konieczności rezygnacji ze stosowanego leczenia biologicznego. Nie zaobserwowano związku pomiędzy typem zastosowanego leczenia (etanercept, infliksymab, adalimumab), a występowaniem określonych zmian skórnych. U pacjentów nie wystąpiły reakcje alergiczne czy toksyczne na leki, a obecność zróżnicowanych zmian skórnych po terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> może być związana z predyspozycjami genetycznymi. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych, wszelakie zmiany skórne pojawiające się podczas terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> powinny być dokładnie badane, rozpoznawane i zgromadzone w rejestrach.</p>
<b>[286] Lequerre i wsp. 2006 (abstrakt)</b>	<p>203 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub spondyloartropatiami poddawanych terapii infliksymabem w dawce 120 ml/h. Analizowano częstość zdarzeń niepożądanych w trakcie podawania leku, oraz podejmowano próby dostosowania szybkości infuzji w zależności od reakcji na lek.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U 23 z 203 pacjentów (11,3%) podczas wlewu infliksymabu zaobserwowano ostre reakcje na podawanie leku. Podawania infliksymabu zaprzestano u 8 osób (przed wprowadzeniem zmian w szybkości podawania leku). Pozostałych 15/23 pacjentów podzielono pod względem występujących działań niepożądanych na: grupę A - nadciśnienie, świąd, nagłe zaczerwienienie twarzy, wymioty, tachykardia lub bradykardia, dreszcze, gorączka – 8 pacjentów, oraz grupę B - pokrzywka, łaskotanie w gardle, obrzęk Quinckego, duszność i niedociśnienie tętnicze – 7 pacjentów. Pacjentom z grupy A zmniejszono szybkość podawania wlewu do 60-80 ml/h z bardzo dobrym skutkiem. W grupie B wlew przerywano, podawano leki redukujące objawy reakcji na lek, a po ustąpieniu objawów wznowiano dożylną podawanie infliksymabu 60 ml/h.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Modyfikacja szybkość wlewu infliksymabu może wpływać na reakcję pacjentów na lek. Wprowadzenie odpowiednich rekomendacji dotyczących tempa dożylnego podania infliksymabu może pozwolić</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	na czerpanie korzyści z terapii pacjentom, którzy źle tolerują standardowe podawanie leku.
<p>[287] Wasserman i wsp. 2004 (abstrakt)</p>	<p>113 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym w czasie 60,6 ± 28,9 tygodni podano średnio 10,5 ± 4,9 wlewów infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Wśród 1183 obserwowanych wlewów infliksymabu odnotowano 104 (8,8) przypadki, gdzie infuzja leku była związana z wystąpieniem reakcji niepożądanych. Reakcje alergiczne (świąd, pokrzywka) stanowiły 4,2% zdarzeń niepożądanych, reakcje sercowo-płucne (niedociśnienie, nadciśnienie, tachykardia) 3,0%, podczas gdy inne zdarzenia (ból głowy, nudności, wymioty) to 2,0%. Reakcje niepożądane wystąpiły u 8,0% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 3 mg/kg i 10,3% otrzymujących lek w dawce 5 mg/kg. Wśród pacjentów, którzy mieli podawane leki przeciwhistaminowe, u 13,2% odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego w trakcie wlewu, podczas gdy takie reakcje obserwowano tylko u 7,5% pacjentów, którym leków antyhistaminowych nie podawano.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane badania wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z podawaniem (wlewem) infliksymabu są rzadkie, zwłaszcza reakcje ciężkie i można je ograniczać. Częstość zdarzeń niepożądanych nie zależy od podawanej dawki leku, a leczenie antyhistaminowe stosowane przed wlewem może zmniejszać częstość występowania tych zdarzeń.</p>
<p>[288] Adisen i wsp. 2010</p>	<p>Celem badania była analiza obecności przeciwciał anti-infliksymab w surowicy pacjentów z łuszczycą, poddawanych terapii infliksymabem, oraz oszacowanie wpływu obecności tych przeciwciał na efekt kliniczny stosowanego leczenia. Grupa 15 pacjentów (7 kobiet i 8 mężczyzn) ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (łuszczycą zwykłą plackowatą, łuszczycą krostkową uogólnioną, erythrodermia łuszczycowa), leczonych wlewami dożylnymi infliksymabu w dawce 5 mg/kg według schematu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Kryteria włączenia pacjentów: wskaźnik PASI &gt; 10, wskaźnik BSA ≥ 10%, nietolerancja lub brak efektów leczenia innymi terapiami systemowymi - metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną, furanokumaryną z UV, w historii choroby brak poważnych zakażeń, chorób limfoproliferacyjnych i aktywnej gruźlicy. Obecność przeciwciał anti-infliksymab w surowicy krwi szacowano za pomocą testu ELIZA, a efektywność leczenia za pomocą wskaźnika oceny nasilenia łuszczycy PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) – dane kliniczne oraz próbki krwi były gromadzone po każdym wlewie infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Analizowano razem z profilem bezpieczeństwa – poniżej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Wśród 15 analizowanych pacjentów n=5 wytworzyło przeciwciała anti-infliksymab (33,3%). Przeciwciała te zaobserwowane zostały u poszczególnych pacjentów odpowiednio po 5, 6, 7, 10 i 13-tym wlewie infliksymabu. Jeden z pacjentów ze względu na gwałtowną reakcję po trzecim wlewie musiał przerwać terapię. Pozostali pacjenci, u których nie obserwowano przeciwciał anti-infliksymab w surowicy (n=10), w efekcie terapii biologicznej uzyskali znaczącą poprawę objawów klinicznych, objawiającą się redukcją średniej wartości wskaźnika PASI dla grupy z 20,4 ± 8,3 (rozpoczęcie terapii) do 5,3 ± 2,4 (analiza po średniej ilości wlewów dla pacjenta w grupie = 5,9 ± 3,2). U osób z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-infliksymab nie odnotowano aż tak dużej poprawy, a średnia wartość wskaźnika PASI w tej grupie z wartości 23,3 ± 11 (rozpoczęcie terapii) obniżyła się do 10 ± 4,9 (analiza po średniej ilości wlewów dla pacjenta w grupie = 9 ± 5,2). Nie zaobserwowano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał anti-infliksymab a wiekiem i płcią pacjentów, nasileniem i czasem trwania choroby podstawowej, typem zdiagnozowanej łuszczycy. Włączenie metotreksatu do leczenia pacjentów z grupy z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-infliksymab powodowało uzyskanie poprawy objawów klinicznych łuszczycy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane badanie sugeruje, że analiza obecności przeciwciał anti-infliksymab u pacjentów z łuszczycą ma znaczenie kliniczne. U pacjentów z przeciwciałami anti-infliksymab (ponad 30% badanych) obserwowano obniżenie skuteczności terapii biologicznej i/lub pojawianie się nowych zmian łuszczycowych. Prawdopodobnym jest, że obecność przeciwciał może wpływać również na wzrost reakcji nadwrażliwości na leczenie. Stąd, istotnym jest zarówno monitorowanie tworzenia przeciwciał skierowanych przeciw infliksymabowi u leczonych nim pacjentów, jak i wprowadzanie strategii leczenia pozwalających uniknąć bądź opóźnić tworzenie się tych przeciwciał. Utrzymywanie schematu regularnych wlewów infliksymabu może ograniczać prawdopodobieństwo syntezy przeciwciał anti-infliksymab, ze względu na wytworzenie tolerancji immunologicznej.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>Retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej</b>	
[289] Wee i wsp. 2012	<p>W badaniu wzięto udział 59 chorych na łuszczycę, z czego 6 przyjmowało infliksymab w dawce 3 mg/kg masy ciała, a 53 – w dawce 5 mg/kg masy ciała.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Działania niepożądane sklasyfikowano do 3 grup: łagodne (uderzenia gorąca, zawroty głowy, bóle głowy, pocenie, kołatanie serca i nudności), umiarkowane (ból w klatce piersiowej, duszność, nadciśnienie i niedociśnienie <math>\pm 20</math> mmHg skurczowego ciśnienia krwi, podwyższona temperatura, pokrzywka) i ciężkie (nadciśnienie i niedociśnienie <math>\pm 40</math> mmHg skurczowego ciśnienia krwi, dreszcze, ucisk w klatce piersiowej, duszności ze świszczącym oddechem). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po podaniu wlewu wynosiła 1,5% (w przypadku 13 z 858 wlewów). Z 13 reakcji 10 było ostrych, dwie opóźnione, a jedna ostra i opóźniona. Wystąpiło 5 reakcji łagodnych, 3 umiarkowane i 3 ciężkie. U 10 z 59 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują na to, że zdarzenia niepożądane w przypadku pacjentów leczonych infliksymabem występują rzadko.
[290] Ducharme i wsp. 2010	<p>W badaniu wzięto udział 3161 osób (w tym 1711 kobiet i 1450 mężczyzn) w średnim wieku 44 lata. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg masy ciała.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Podczas badania wystąpiło w sumie 524 działań niepożądanych, z czego 405 miało miejsce podczas wlewu a 119 w ciągu 24 godzin po wlewie. Działania niepożądane wystąpiły u 353 chorych, wśród których 37 pacjentów przyjmowało infliksymab po raz pierwszy. Najwięcej działań niepożądanych wystąpiło w grupie wiekowej 19-34 lata (144), najmniej natomiast wśród osób najmłodszych (18 lat i mniej) i najstarszych (75 lat i więcej) – po 16 zdarzeń w każdej grupie. Większość zdarzeń niepożądanych miało przebieg łagodny (n=263) lub umiarkowany (n=233). Zdarzenia ciężkie stanowiły tylko 5,3% (n=28) wszystkich. Wśród działań niepożądanych wystąpiły przede wszystkim: świąd, ból głowy, podwyższone ciśnienie krwi, mrowienie, zaczerwienienie, bóle stawów, dreszcze, suchość skóry oraz podwyższona temperatura ciała. U 39 pacjentów wlewy zostały przerwane, z czego u 27 terapia nie została więcej powtórzona.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Podczas stosowania infliksymabu stwierdzono przede wszystkim występowanie skórnych działań niepożądanych.
[291] Cobo-Ibáñez i wsp. 2008	<p>Celem badań była ocena wpływu terapii infliksymabem lub etanerceptem na występowanie zapalenia błony naczyniowej oka, które jest często występującym objawem pozostawowym spondyloartropatii (SpA). W badania analizowano przypadki 150 pacjentów chorych na SpA różnego pochodzenia.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Wśród 150 pacjentów poddanych leczeniu infliksymabem lub etanerceptem z powodu spondyloartropatii, u 19 odnotowano wystąpienie zapalenia błony naczyniowej przed rozpoczęciem terapii. Po rozpoczęciu terapii tylko u 1/10 pacjentów leczonych infliksymabem odnotowano nowy stan zapalny błony naczyniowej oka, natomiast w grupie leczonej etanerceptem nowe zachorowanie na stan zapalny błony naczyniowej odnotowano u 6/10 pacjentów. Różnice w częstotliwości występowania zapalenia błony naczyniowej oka w grupie pacjentów leczonych infliksymabem i etanerceptem z powodu SpA były istotne (p=0,041).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Pacjenci leczeni infliksymabem z powodu spondyloartropatii rzadziej wykazują objawy zapalenia błony naczyniowej oka niż pacjenci leczeni etanerceptem. Infliksymab jest lekiem bezpiecznym i rzadko powoduje działania niepożądane w postaci zapalenia błony naczyniowej oka.
[292] Tubach i wsp. 2006	<p>Celem analizy było oszacowanie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> u pacjentów leczonych inhibitorami TNF we Francji.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W raporcie odnotowano 10 przypadków zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> w roku 2004 u osób stosujących terapię anti-TNF – 6 pacjentów było leczonych adalimumabem, 2 etanerceptem oraz 2 infliksymabem. Średnia wieku pacjentów wynosiła 51 lat (od 40 do 69). Ośmiu pacjentów było leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, 1 z powodu ostrej postaci łuszczycy oraz 1 z powodu piodermii zgorzelinowej. Średnia długość terapii antagonistami TNF wynosiła 38,5 tygodnia. Względne ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez <i>L. pneumophila</i> podczas przyjmowania inhibitorów TNF w porównaniu ze względnym ryzykiem wystąpienia tej choroby we Francji ogólnie wynosiło 16,5 – 21,0.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Zapalenie płuc wywołane przez <i>L. pneumophila</i> jest infekcją, która może wywoływać komplikacje podczas terapii antagonistami TNF. Wszystkie przypadki zapalenia płuc podczas terapii anti-TNF powinny być sprawdzane pod kątem obecności <i>L. pneumophila</i> .
[293] Prignano i wsp. 2009 (abstrakt)	<p>Celem badania było ocena częstości występowania powikłań podczas terapii inhibitorami TNF (infliksymab lub etanercept) lub efalizumabem u pacjentów z łuszczycą.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Zebrano dane na temat wieku, płci, masy ciała oraz stopnia nasilenia objawów łuszczycy (PASI) i długości jej trwania od 268 pacjentów w 2, 6 oraz 8 miesiącu stosowania terapii infliksymabem, etanerceptem lub efalizumabem. Nadciśnienie i hiperlipidemia były najczęściej współwystępującymi schorzeniami podczas terapii. Zaobserwowano spadek liczby neutrofilii przy wzroście ogólnej liczby leukocytów u pacjentów stosujących etanercept i efalizumab. Ponadto, po 6 miesiącach terapii zaobserwowano brak zmian w masie ciała pacjentów stosujących efalizumab (-0,05%), natomiast przyrost masy ciała u osób stosujących etanercept (+0,72%) oraz infliksymab (+0,3%).</p>
<b>WNIOSKI</b>	W prezentowanym badaniu wykazano niepotwierdzone statystycznie różnice w przyroście masy pacjentów stosujących inhibitory TNF w terapii przeciw łuszczycy. Zauważono też zmiany w parametrach morfologicznych krwi u pacjentów stosujących etanercept i efalizumab, przy braku takich zmian u osób stosujących infliksymab, co może potwierdzać wyższe bezpieczeństwo stosowania infliksymabu w leczeniu chorych na łuszczycę w porównaniu z innymi terapiami przeciw łuszczycy.
[294] Wu i wsp. 2013	<p>Celem badania była ocena wpływu stosowania inhibitorów TNF (infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu) na ryzyko wystąpienia zawału serca u pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu uwzględniono 8845 pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów, których podzielono na 3 grupy. W pierwszej grupie znalazło się 1673 pacjentów leczonych inhibitorami TNF (przez co najmniej 2 miesiące), w drugiej - 2097 pacjentów nie leczonych inhibitorami TNF, ale stosujących leki doustne lub fototerapię, natomiast do trzeciej grupy zaliczono 5075 pacjentów stosujących wyłącznie środki do stosowania miejscowego. Przeprowadzona analiza danych wykazała, że w grupie przyjmującej inhibitory TNF ryzyko wystąpienia zawału serca było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą stosującą jedynie środki do stosowania miejscowego (HR=0,50; 95%CI=0,32-0,79). Ryzyko wystąpienia zawału w grupie stosującej inhibitory TNF było też niższe niż w grupie stosującej środki doustne, jednakże nie zostało potwierdzone statystycznie.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wyniki badania wskazują, że stosowanie inhibitorów TNF (takich jak infliksymab) w leczeniu łuszczycy znacząco obniża ryzyko wystąpienia zawału serca w porównaniu z innymi terapiami przeciwłuszczycowymi.
[295] Nguyen i wsp. 2013	Badanie opisuje przypadki występowania wysypki łuszczycowej u pacjentów stosujących terapię anti-TNF (infliksymab, adalimumab lub etanercept) w leczeniu chorób takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów (N=10), spondyloartropatia (N=1), seronegatywne zapalenie stawów (N=1) oraz choroba Crohn'a (N=1).

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p align="center"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przeanalizowano przypadki 13 pacjentów (1 mężczyzny i 12 kobiet, średnia wieku 59 lat), u których w trakcie terapii inhibitorami TNF wystąpiły działania niepożądane w postaci wysypki. Pacjenci przyjmowali infliksymab, adalimumab lub etanercept średnio przez okres 24 miesięcy. 7 pacjentów zrezygnowało z terapii inhibitorami TNF, ale kontynuowało terapię w postaci kortykosteroidów podawanych miejscowo na zmiany skórne – 5 z nich odnotowało zupełne ustąpienie objawów wysypki, podczas gdy u pozostałych 2 efekt terapeutyczny był tylko częściowy. 6 pacjentów kontynuowało terapię anty-TNF, jednocześnie stosując miejscowo kortykosteroidy – tylko jeden z tej grupy pacjentów odnotował całkowitą poprawę stanu zmian skórnych, u pozostałych 5 poprawa była częściowa.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Wszystkie analizowane w doświadczeniu inhibitory TNF (infliksymab, adalimumab lub etanercept) mogą powodować reakcje skórne w postaci wysypki podczas ich stosowania. Zmiana jednego leku na inny z tej samej grupy nie powodowała polepszenia zmian, co oznacza, że efekt jest specyficzny dla całej grupy leków (anty-TNF). Poprawę stanu zmian skórnych podczas terapii może przynieść miejscowe stosowanie kortykosteroidów.</p>
<b>[296] Guerra i wsp. 2012</b>	<p>W badaniu analizowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycy na skutek stosowania inhibitorów TNF (infliksymab lub adalimumab) u pacjentów leczonych z powodu nieswoistego zapalenia jelit.</p> <p align="center"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>21 spośród 1291 włączonych do analizy pacjentów wykazało objawy łuszczycy wywołane leczeniem inhibitorami TNF (łącznie częstość występowania 1,62%; 95%CI=1,06%-2,47%). 14 z tych pacjentów było leczonych infliksymabem, a 7 adalimumabem. Wystąpienie zmian skórnych miało miejsce w różnych odstępach czasu (średnio po 13±8 dawkach leku). Najczęstszym obszarem występowania zmian łuszczycowych były kończyny, a po nich tułów i głowa. 4 pacjentów przerwało terapię anty-TNF z powodu wystąpienia działań niepożądanych, lecz tylko u jednego z nich doprowadziło to do całkowitego ustąpienia łuszczycy. Pozostałych 17 pacjentów kontynuowało terapię, stosując sterydy w miejscu zmian łuszczycowych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>W efekcie terapii inhibitorami TNF u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit mogą wystąpić działania niepożądane w postaci łuszczycy, jednak terapia steroidami stosowanymi miejscowo w większości przypadków jest skuteczna i pozwala kontynuować leczenie anty-TNF.</p>
<b>[297] Kip i wsp. 2013 (abstrakt)</b>	<p>Badanie miało na celu ocenę częstości występowania łuszczycy jako działania niepożądanego w leczeniu choroby Crohn'a za pomocą inhibitorów TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab) na podstawie danych z FDA (<i>Food and Drug Administration</i>).</p> <p align="center"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W analizie uwzględniono 5432 raportów FDA dotyczących wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu inhibitorów TNF u pacjentów z chorobą Crohn'a (1789 przypadków po zastosowaniu infliksymabu, 3475 po zastosowaniu adalimumabu oraz 168 przypadków po zastosowaniu certolizumabu). Kontrolę badania stanowiły przypadki wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu propranololu (N=24) oraz litu (N=40) (leki stosowane ze wskazań innych niż choroba Crohn'a), a także przypadki wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu mesalaminu (lek nie-biologiczny stosowany w terapii choroby Crohn'a, N=24). W porównaniu z lekami kontrolnymi, współczynniki szansy wystąpienia łuszczycy po zastosowaniu inhibitorów TNF wyglądały następująco: infliksymab (6,61), adalimumab (12,13), certolizumab (5,43), p&lt;0,0001.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Inhibitory TNF, takie jak infliksymab, adalimumab oraz certolizumab, stosowane w terapii pacjentów z chorobą Crohn'a, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycy. Infliksymab charakteryzuje się niemal dwukrotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego typu działań niepożądanych niż adalimumab.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyicy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[298] Colombel i wsp. 2004	<p>Retrospektywne badanie kohortowe. Celem badania było oszacowanie bezpieczeństwa krótko- i długotrwałej terapii infliksymabem u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dane z dokumentacji medycznej 500 pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg, w okresie od listopada 1998 r. do listopada 2002 r. Zastosowanie zwiększonej dawki rozpoczynającej, oraz liczba wlewów dostosowywana była do wskazania, czy odpowiedzi klinicznej i prowadziła do powstania 4 grup pacjentów: 245 (49%) osób otrzymało infliksymab tylko w postaci dawek rozpoczynających, 159 (32%) dawki rozpoczynające oraz terapię podtrzymującą na żądanie, 75 (15%) dawki rozpoczynające oraz terapię podtrzymującą co 8 tygodni i 21 (4%) pacjentów dawki rozpoczynające oraz terapię podtrzymującą wymagającą zwiększenia dawki lub skróconego okresu dawkowania. Raportowano zdarzenia niepożądane i dla każdego ustalano prawdopodobieństwo związku przyczynowego z podawanym infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Z grupy 500 pacjentów traktowanych infliksymabem u 43 (8,6%) obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego 30/500 (6%) związane było ze stosowanym lekiem (15 ciężkich infekcji, 2 gwałtowne reakcje podczas podania leku, 5 przypadków z objawami choroby posurowiczej, 3 osoby z toczniem polekowym, 2 przypadki litych guzów, 1 przypadek chłoniaka nieziarnicznego, 1 wskazujący na ogniska demielinizacyjne i 1 pogorszenie niewydolności serca. Średnia ilość wlewów infliksymabu przypadająca na pacjenta w badanym okresie czasu to 4±5 (zakres 1- 46). Gwałtowne reakcje w trakcie wlewów dożylnych zaraportowano dla 19/500 pacjentów (3,8%).</p> <p>Objawy podobne do choroby posurowiczej były obserwowane u 19 osób, ale tylko 14/500 wiązało się ze stosowaniem infliksymabu (2,8%). Zdiagnozowano 48 infekcji z czego 41/500 przypisano jako zależne do terapii infliksymabem – 8,2%.</p> <p>20 zakażeń zaklasyfikowano jako poważne zdarzenia niepożądane, z czego: 2 - stanowiła posocznica (śmiertelna), 8 - zapalenie płuc (2 śmiertelne), 6 – infekcje wirusowe, 2 – ropnie jamy brzusznej (operacyjne), 1 - zapalenie tkanki łącznej ramienia, 1 – histoplazmozę. 9 pacjentów zachorowało na złośliwe nowotwory, z czego 3 przypadki wiązały się ze stosowaniem infliksymabu. 10 zdarzeń niepożądanych miało skutek śmiertelny, a 5/500 z nich (1%) prawdopodobnie nastąpiło w efekcie podawania infliksymabu.</p> <p>Analiza nie wykazała związków pomiędzy częstością występowania poważnych infekcji a wiekiem czy płcią pacjentów, czasem od rozpoczęcia terapii, czy stosowaniem dodatkowych leków (glikokortykoidy, leki immunosupresyjne). Nie wykazano również korelacji pomiędzy wzrostem ilości wlewów, a wzrostem ryzyka infekcji u pacjentów.</p>
WNIOSKI	<p>Terapia infliksymabem, zarówno krótko- jak i długoterminowa jest dobrze tolerowana przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Mimo, że zdarzenia niepożądane występują rzadko to są w dużej części klasyfikowane jako poważne (w tym posocznica, choroby posurowicze, zakażenia oportunistyczne i choroby autoimmunologiczne), stąd konieczność uważnego monitorowania stanu zdrowia pacjentów objętych terapią. Ponadto, szczególna uwaga niezbędna jest podczas podawania infliksymabu osobom starszym ze współwystępującymi chorobami.</p>
<b>Opisy przypadków</b>	
[299] Dang i wsp. 2014	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>47-letnia kobieta chora na łuszczycę od 38 roku życia. Choroba objęła 25% jej ciała. Infliksymab podawano dożylnie w dawce 400 mg w tygodniach: 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem 2,5-5 mg/tydzień. 2 tygodnie po trzeciej dawce infliksymabu wykryto nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby. Biopsja wykazała zmiany histopatologiczne sugerujące wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Po przerwaniu terapii infliksymabem doszło do cofnięcia się działań niepożądanych.</p>
WNIOSKI	<p>Podczas stosowania infliksymabu ważne jest monitorowanie wskaźników fizykochemicznych świadczących o zaburzeniach pracy wątroby, ponieważ występuje możliwość pojawienia się ciężkich i zagrażających życiu zapaleń tego narządu. Może to być potęgowane przez jednoczesne stosowanie metotreksatu, który synergicznie wpływa na pracę wątroby.</p>
[300] Foulkes i wsp. 2013	<p>Opis przypadku</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis efektów podawania leku w przypadku 49-letni mężczyzny, który na łuszczycę choruje od 21 lat. Infliksymab zaczęto podawać w czerwcu 2011 roku w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie w tygodniach: 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. W grudniu 2011 z powrotem do leczenia włączono cyklosporynę. Dwa tygodnie później pacjent zgłosił nagłe osłabienie prawej ręki i obustronne drętwienie palców. Neurolog stwierdził zapalenie splotu ramiennego spowodowane przyjmowaniem cyklosporyny. Lek po raz kolejny został wyłączony z leczenia. W styczniu 2012 roku odnotowano pogorszenie czucia w obu ramionach i słabość w obu nogach. Badanie neurologiczne wykazało CIDP (przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia). Leczenie infliksymabem przerwano w lutym 2012 i przywrócono cyklosporynę.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Istnieje kilka hipotez do czego tego, w jaki sposób inhibitory TNF wpływają na rozwój CIDP: leczenie inhibitorami TNF prowadzi do produkcji antyprzeciwciał, które obniżają aktywność komórek T lub przez usunięcie nośnika do neuronów obwodowych. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania infliksymabu.
[301] Bardazzi i wsp. 2012	<p style="text-align: center;">Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>43-letni mężczyzna, u którego łuszczycza została zdiagnozowana w wieku 20 lat. W roku 2006 stwierdzono zaangażowanie stawów i rozpoczęto terapię infliksymabem. Po 25-ciu cyklach zauważono wiele przebarwień skórnych na nogach i udach mężczyzny. Były to brązowe plamki o średnicy 3–4mm. Biopsja i histologia potwierdziła wystąpienie plamy soczewicowatej.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem są znanym efektem ubocznym terapii lekami immunosupresyjnymi.
[302] Bardazzi i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>49-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycę stawową od 25 lat. Od 2008 roku został poddany terapii infliksymabem dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni. Podczas wizyty w listopadzie 2011 roku pacjent zgłosił epizod kolki brzusznej. Po wykonanych badaniach okazało się, że cierpi na chłoniaka. Terapia infliksymabem została przerwana i zastąpiona leczeniem rytuksymabem, mitoksantronem i fludarabiną co 28 dni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Chłoniak jest chorobą statystycznie rzadką, jednak badania wykazują, że u chorych na łuszczycę występuje większe ryzyko zachorowania na chłoniaka. Inhibitory TNF są relatywnie bezpieczne w krótkim okresie stosowania, jednak mogą być toksyczne podczas dłuższej terapii. Jak do tej pory nie ma jednak dowodów na istnienie związku pomiędzy stosowaniem infliksymabu a wystąpieniem chłoniaka.
[303] Kayama i wsp. 2012	<p style="text-align: center;">Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>60-letnia kobieta z chorobą Behceta. Po trzech miesiącach terapii infliksymabem wystąpił rumień na dłoniach i stopach. Później stopniowo rozwijał się na ramiona, uda i boczną linię tułowia. Terapię infliksymabem przerwano. Jednak objawy choroby zaostrzyły się, więc wznowiono terapię lekiem immunosupresyjnym wzbogaconą azatiopryną w dawce 1mg/kg masy ciała. Dodanie azatiopryny poprawiło zmiany skórne i po ośmiu miesiącach leczenia nie powtórzyły się zmiany łuszczycowe.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Zastosowanie azaptiopryny umożliwia lepszą kontrolę łuszczycowych zmian skórnych wywołanych przez inhibitory TNF- $\alpha$ , więc należy rozważyć jej stosowanie w połączeniu z biologicznymi lekami immunosupresyjnymi.
[304] Kuhara i wsp. 2009	55-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Najpierw leczona etanerceptem, następnie infliksymabem w dawce 200mg co 8 tygodni. Po ośmiu dawkach (7 miesięcy terapii) na skórze brzucha, w okolicach łędźwi i dolnej części kończyny dolnej pojawiły się wykwitły płaskonabłonkowe. Biopsja skóry wykazała jej nadmierne rogowacenie. Po włączeniu do terapii kortykosteroidów zmiany łuszczycowe skóry zmniejszyły się.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w stosowaniu infliksymabu. W trakcie terapii stwierdzono skórne działania niepożądane wywołane blokerami TNF- $\alpha$ .
[305] Nosbaum i wsp. 2007	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 67-letnia kobieta, która wiosną 2004 roku została przyjęta z ciężką, uogólnioną łuszczycą krostkową, odporną na zwykłe leczenie. Została poddana terapii infliksymabem w dawce 5mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni. Po 6 tygodniach leczenia zwiększyła się ilość przeciwciał antyjądrowych razem z przeciwciałami ds-DNA. Mimo, że nie wystąpiły żadne objawy kliniczne, terapię zmieniono na metotreksat i etanercept. Z powodu remisji choroby po miesiącu wrócono do leczenia infliksymabem. 8 dni po pierwszej dawce u pacjenta doszło do ostrego niedokrwienia obu kończyn dolnych. Wykryto dwustronną, rozszerzoną zakrzepicę tętniczą. Terapię infliksymabem przerwano.
WNIOSKI	Jak do tej pory nie stwierdzono wystąpienia przypadków zakrzepicy tętnic podczas stosowania terapii infliksymabem. Jednak wystąpiło kilka incydentów zakrzepicy żyłnej, więc należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku.
[306] De Simone i wsp. 2011	Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis efektów podawania leku w przypadku 53-letniej kobiety, która na łuszczycę choruje od 35 lat. Infliksymab zaczęto podawać w lipcu 2009 roku w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie w tygodniach: 0, 2 i 6 a następnie co 8 tygodni. Trzy dni po pierwszym wlewie na brzuchu pojawiły się dwa bolesne, rumieniowe guzki o wielkości 2 i 3 cm. Wymaz z wysięku wykazał MSSA (szczep gronkowca złocistego) i rozpoczęto antybiotykoterapię. Po tygodniu leczenia antybiotykiem guzki zniknęły. Drugi i trzeci wlew spowodowały wystąpienie dokładnie takich samych ropnych guzków, które również z powodzeniem leczone były antybiotykiem. Jeden dzień przed czwartym wlewem antybiotyk podano profilaktycznie. Po 12 miesiącach (9 wlewów) pacjentka dobrze reagowała na leczenie i guzki więcej nie pojawiały się.
WNIOSKI	Leki z klasy blokerów TNF związane są z ryzykiem infekcji i prawdopodobnie dlatego zakłócają odpowiedź immunologiczną i zapalną na różnych etapach leczenia.
[307] Garcovich i wsp. 2010	Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	71-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycowe zapalenie stawów od 25 lat i jest odporny na leczenie konwencjonalne. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie, w tygodniach: 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni. W 6 tygodniu leczenia u pacjenta rozwinął się ostry, symetryczny, grudkowy rumień na skórze głowy, tułowia, ramion i nóg charakteryzujący się intensywnym świądem. Badanie histologiczne wykazało zapalenie skórne z wakualizacją keratynocytów do skóry właściwej. Leczenie infliksymabem zostało przerwane.
<b>WNIOSKI</b>	Rumienie skóry w terapii infliksymabem są działaniem niepożądanym przytaczanym w wielu badaniach. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tego leku.
<b>[308] Pontikaki i wsp. 2012</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis dwóch przypadków.</p> <p>19-letni chłopak z Młodzieńczym Idiopatycznym Zapaleniem Stawów (MIZS) rozpoczął terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie. Po 48 miesiącach leczenia pojawiła się swędząca, rumieniowa i grudkowa wysypka na tułowiu i kończynach. Biopsja wykazała liszajowate, ogniskowe zapalenie naskórka. Zmiany chorobowe ustąpiły po miejscowym stosowaniu kortykosteroidów i środków zmiękczających skórę.</p> <p>U 30-letniej kobiety z długotrwałym MIZS po 4 latach terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni pojawiła się swędząca wysypka tułowia i ramion. Badania histologiczne wykazały rozszerzone naczynia komórek śródbłonna z obrzękiem i okołonaczyniowe nacieki jednojądrzaste. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Blokery TNF mogą mieć działanie zarówno przeciwzapalne jak i prozapalne.
<b>[309] Richetta i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>29-letni mężczyzna leczony z powodu choroby Crohn'a oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa był leczony infliksymabem (5 mg/kg). Infuzje leku odbywały się w 0, 2 i 6 tygodniu terapii, a następnie co 8 tygodni. Po czwartej dawce leku u pacjenta rozwinęła się łuszczycyca. Pacjent przerwał leczenie infliksymabem i zaczął przyjmować cyklosporynę, co spowodowało ustąpienie zmian łuszczycowych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem u pacjentów leczonych z powodu choroby Crohn'a lub spondyloartropatii (dolegliwości nie związanych z łuszczycą) może spowodować wystąpienie zmian łuszczycowych. Przyczyna takiej reakcji nie została wyjaśniona.
<b>[310] Offiah i wsp. 2014</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W publikacji opisano przypadek noworodka, którego matka w trakcie ciąży przyjmowała infliksymab (7,5 mg/kg co 6 tygodni) z powodu ostrej postaci łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Kobieta była leczona infliksymabem także 6 miesięcy przed ciążą. Oprócz infliksymabu nie przyjmowała żadnych innych leków. Dziecko urodziło się w 34 tygodniu ciąży przez cięcie cesarskie. Całe ciało noworodka pokryte było zgrubiałym naskórkiem przypominającym błonę kolodionową. Skórę dziecka smarowano maścią parafinową. „Błona kolodionowa” złuszczyła się całkowicie w przeciągu 2 miesięcy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przypadki wystąpienia błony kolodionowej w wyniku terapii inhibitorami TNF nie były wcześniej opisywane. Mechanizm nieprawidłowości w keratynizacji naskórka na skutek leczenia infliksymabem nie został wyjaśniony.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[311] António i wsp. 2013	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>49-letni mężczyzna od 15 lat chory na łuszczycowe zapalenie stawów był leczony infliksymabem. Po przyjęciu 4 dawki leku (podczas terapii podano w sumie 1600 mg infliksymabu) na lewej ręce pacjenta zaobserwowano zmiany rumieniowe, które w trakcie terapii powiększały się. W rodzinie pacjenta występowały przypadki trądu. Biopsja zmian skórnych potwierdziła diagnozę trądu u pacjenta. Zastosowano polichemioterapię (PCT), która dała pozytywne rezultaty.</p>
WNIOSKI	<p>Badanie wskazuje, że u pacjentów leczonych infliksymabem mogą wystąpić choroby infekcyjne takie jak trąd, które są następstwem immunosupresji wywołanej przez inhibitory TNF.</p>
[312] Suga i wsp. 2014	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>60-letnia kobieta narodowości japońskiej po 14 miesiącach od zdiagnozowania łuszczycy rozpoczęła terapię infliksymabem (poprzednie terapie były nieskuteczne). Pacjentka przyjęła dwie dawki infliksymabu (po 300 mg) w odstępie 2-tygodniowym, jednak terapia zaostrzyła jej zmiany skórne. Liczne, rozległe zmiany rumieniowe pojawiły się na jej kończynach, tułowiu i twarzy. Po badaniach klinicznych u pacjentki zdiagnozowano ziarniniaka grzybiastego.</p>
WNIOSKI	<p>Autorzy publikacji podkreślają, że choć zaostrzenie zmian skórnych, które zdiagnozowano jako ziarniniaka grzybiastego, wystąpiło u pacjentki po terapii infliksymabem, niekoniecznie był to efekt leczenia anti-TNF. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że pacjentka od początku cierpiała na ziarniniaka, a objawy pozwalające na postawienie prawidłowej diagnozy uaktywniły się dopiero po przyjęciu infliksymabu.</p>
[313] Mongey i wsp. 2014	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>58-letni mężczyzna od 5 lat był leczony antagonistami TNF (początkowo infliksymabem, potem adalimumabem) z powodu łuszczycowego zapalenia stawów. Pacjent został przyjęty do szpitala z wysoką gorączką i złym samopoczuciem utrzymującym się ponad 4 tygodnie. Po badaniach zdiagnozowano u niego gruźlicę. Ponadto, w publikacji zestawiono przypadki 11 pacjentów (6 mężczyzn i 5 kobiet narodowości irlandzkiej) leczonych w tym samym szpitalu za pomocą inhibitorów TNF, u których w trakcie lub po terapii rozwinęła się gruźlica. Średni czas terapii po którym dochodziło do wystąpienia objawów gruźlicy wynosił 33,5 miesiąca. Trzech spośród tych pacjentów zmarło.</p>
WNIOSKI	<p>Długotrwała terapia inhibitorami TNF może zwiększać ryzyko wystąpienia gruźlicy u pacjentów.</p>
[314] Kakavas i wsp. 2013	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>64-letni mężczyzna, palący, cierpiący na depresję, rok wcześniej zdiagnozowano u niego łuszczycę. Po nieefektywnej terapii metotreksatem u pacjenta rozpoczęto leczenie infliksymabem. Pacjent przyjął dwie dawki infliksymabu (5 mg/kg) w 0 oraz 2 tygodniu terapii. Tydzień po przyjęciu drugiej dawki zgłosił się na oddział intensywnej terapii z ogólnym złym samopoczuciem, gorączką, suchym kaszlem oraz postępującą dusznością wysiłkową. U pacjenta zdiagnozowano śródmiąższową chorobę płuc.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Przypadek opisuje rozwinięcie się choroby śródmiąższowej płuc u pacjenta leczonego infliksymabem. Autorzy publikacji zaznaczają jednak, że intensywny nałóg tytoniowy pacjenta mógł mieć znaczenie w rozwoju choroby płuc.
<b>[315] Naruse i wsp. 2013</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>64-letni mężczyzna od 3 lat chorujący na nadciśnienie i cukrzycę typu II. Cztery miesiące wcześniej pacjent był leczony infliksymabem z powodu łuszczycy, jednak przerwał terapię po jednej dawce leku z powodu wystąpienia wysypki. Miesiąc od przyjęcia infliksymabu pacjent odnotował zaburzenia czucia w kończynach dolnych i trudności w poruszaniu się. Jego objawy z czasem pogarszały się, obejmując również zaburzenia czucia w innych częściach ciała. Stwierdzono u niego poliradikulopatię sensoryczną i wdrożono leczenie immunoglobulinami, które zakończyło się ustąpieniem objawów choroby.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis jest pierwszym odnotowanym przypadkiem wystąpienia poliradikulopatii u pacjenta leczonego infliksymabem. Autorzy przypuszczają, że wystąpienie poliradikulopatii jest związane z podwyższonym poziomem przeciwciał przeciwgangliozdowych, indukowanym przez infliksymab.
<b>[316] Cemil i wsp. 2013</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>41-letni mężczyzna od ponad 10 lat chory na łuszczycowe zapalenie stawów był leczony infliksymabem (5 mg/kg). Dziesięć dni po przyjęciu 6 dawki infliksymabu na jego twarzy pojawiła się swędząca rumieniowa wysypka. Zmiany były dobrze odgraniczone, a w niektórych miejscach widoczne było nadmierne złuszczenie naskórka. Wykonano biopsję skóry oraz jej badanie histologiczne. Wyniki badań klinicznych, serologicznych i histologicznych wykazały u pacjenta toczną rumieniowatą krążkową. Terapia infliksymabem została przerwana, wdrożono również leczenie hydroksychlorochiną oraz metyloprednizolonem. Zmiany skórne ustąpiły po okresie 4 tygodni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Terapia infliksymabem może wywołać działanie niepożądane w postaci tocznia rumieniowatego krążkowego, chociaż mechanizm i przyczyna takiej reakcji na lek nie została wyjaśniona.
<b>[317] Broge i wsp. 2013</b>	Brak dostępu do artykułu i abstraktu.
<b>[318] Matsumoto i wsp. 2013</b>	<p style="text-align: center;">Opis 2 przypadków.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 1.</p> <p>Opis przypadku 51-letniego mężczyzny, który od 22 lat cierpi na ciężką postać łuszczycy plackowatej. W 2010 roku, po nieudanej terapii adalimumabem rozpoczęto leczenie infliksymabem. Stan pacjenta znacznie się poprawił, jednak po 32 tygodniach leczenia (po walce z bólem gardła) zmiany skórne wróciły. W badaniach wykazano występowanie przeciwciał anti-infliksymab.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2.</p> <p>Opis przypadku 41-letniej kobiety, która od 17 lat choruje na ciężką postać łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. W 2010 roku rozpoczęto terapię infliksymabem (po nieudanym leczeniu adalimumabem). Po dwóch tygodniach leczenia pacjentka zaczęła skarżyć się na ból w stawie biodrowym. Podczas trzeciego wlewu infliksymabu nastąpiła silna reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka i duszności. W 12 tygodniu leczenia wykazano przeciwciała anti-infliksymab w surowicy krwi.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Długotrwałe leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ może powodować wytworzenie się przeciwciał w surowicy krwi.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[319] Minami-Hori i wsp. 2013	<p>Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 55-letniego mężczyzny, który choruje na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów. Rozpoczęto terapię infliksymabem. Po 4 tygodniach od piątego wlewu pacjent skarżył się na drętwienie rąk i nóg. Podejrzewano wystąpienie neuropatii obwodowej spowodowanej wcześniej podawanym izoniazydem. Jednak po 4 tygodniach od szóstego wlewu u pacjenta rozwinęło się zaburzenie widzenia w prawym oku. Stwierdzono zapalenie nerwu wzrokowego. Leczenie infliksymabem zostało przerwane.</p>
WNIOSKI	Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ może powodować choroby demielinizacyjne, w tym zapalenie nerwu wzrokowego.
[320] André i wsp. 2013	<p>Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 73-letniego mężczyzny, który choruje na łuszczycowe zapalenie stawów. Dwa tygodnie po trzecim wlewie infliksymabu został przyjęty do szpitala z gorączką i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia. Badania fizykalne wykazały utratę masy ciała, natomiast badania laboratoryjne zwiększenie aminotransferaz wątrobowych, ferrytyny, triglicerydów oraz dehydrogenazy mleczanowej. Ponadto biopsja szpiku kostnego wykazała nacieki komórek T oraz nabłonkowo komórkową reakcję ziarniakową. Pacjent zmarł 10 dni po przyjęciu do szpitala z powodu niewydolności wielonarządowej. Dwa dni później, badania próbek wykazały dodatkowo wystąpienie <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>
WNIOSKI	Próbki do badań mikrobiologicznych, w przypadku stosowania terapii biologicznej, powinny być pobierane systematycznie.
[321] Hernández-Torres i wsp. 2013 (abstrakt)	<p>Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadków pacjentów chorych na łuszczycę, u których leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> spowodowało wystąpienie leiszmaniozy.</p>
WNIOSKI	Brak dostępu do pełnej treści artykułu uniemożliwia dokładny opis profilu bezpieczeństwa.
[322] Nuño-González i wsp. 2012	<p>Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 50-letniej kobiety, która od 20 roku życia choruje na ropne zapalenie gruczołów apokrynowych. Z powodu braku skuteczności wcześniejszego leczenia rozpoczęto terapię infliksymabem dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni. Po 10 miesiącach leczenia u pacjentki pojawiły się rumieniowe, łuszczące plamy na pachwinach oraz w okolicach brzucha. Do leczenia włączono miejscowe stosowanie hydrokortyzolu 2,5%, dzięki czemu zmiany łuszczycowe były kontrolowane. Leczenie infliksymabem nie zostało przerwane.</p>
WNIOSKI	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[323] Forien i wsp. 2012	Brak dostępu do pełnej wersji artykułu i abstraktu.



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[324] Faillace i wsp. 2013</p>	<p>Opis 2 przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 1. 51-letnia kobieta, u której w 2000 roku rozpoznano Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po 8 dawce leku na skórze głowy, górnych i dolnych kończyn, brzuchu i dłoni pojawiły się plamy. Miały one charakter rumieniowy i łuszczyły się. Biopsja wykazała nadmierne rogowacenie oraz pęcherzyki o charakterze łuszcycowym. Terapia infliksymabem została przerwana.</p> <p>Przypadek 2. 44-letni mężczyzna, u którego w 2003 roku zdiagnozowano Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 4 mg/kg masy ciała. Po 4 dawce zauważono rumieniowe i złuszczone zmiany skórne na głowie, pachwinach, górnych i dolnych kończynach, dłoniach oraz stopach. Rozpoznano łuszczycę a terapię infliksymabem przerwano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może wywoływać objawy łuszczycy.</p>
<p>[325] Aslam i wsp. 2013</p>	<p>Opis przypadku</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis efektów podawania leku w przypadku 47-letniego mężczyzny, który na łuszczycę i łuszcycowe zapalenie stawów choruje od 32 lat. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg masy ciała dożylnie raz na 6 tygodni przez 6 lat. Podczas leczenia wystąpił epizod guzka na lewym ramieniu o wielkości 4 cm<sup>2</sup>. Nie wystąpiła gorączka ani powiększone węzły chłonne. Późniejsze badania wykazały głębokie zapalenie skórne (aż do tkanki podskórnej) z licznymi ropnymi ziarniakami. Leczenie infliksymabem przerwano, a dwa tygodnie później badania wykazały wystąpienie <i>Mycobacterium haemophilum</i>.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Leki z klasy blokerów TNF związane są z ryzykiem infekcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych leków.</p>
<p>[326] Psychogiou i wsp. 2012</p>	<p>Opis przypadku</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis efektów podawania leku w przypadku 35-letniego mężczyzny, który choruje na łuszcycowe zapalenie stawów. Po trzecim wlewie infliksymabu został przyjęty do szpitala z gorączką, kaszlem i dyskomfortem w jamie brzusznej. Próba tuberkulinowa wyszła dodatnia. Tomografia komputerowa wykazała powiększenie wątroby i śledziony. U pacjenta zdiagnozowano gruźlicę. Pięć tygodni później badania wykazały zmiany w prawym płucu. Terapię infliksymabem przerwano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Leczenie infliksymabem może powodować zakażenia dróg oddechowych, w tym gruźlicę. Należy zachować ostrożność w stosowaniu tego leku.</p>
<p>[327] Bale i wsp. 2013</p>	<p>Opis przypadku</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	67-letni mężczyzna, który choruje na ciężką łuszczycę plackowatą od 15 lat. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 450 mg dożylnie, w tygodniach: 0, 2, 6 połączoną z doustnym metotreksatem w dawce 10 mg/tydzień. 10 dni po trzecim wlewie pacjent skarżył się na suchy kaszel, duszności i rosnącą gorączkę. Podczas przyjęcia miał tachykardię i niedotlenienie. Dalsze badania wykazały niewydolność oddechową typu 1. Do terapii włączono prednizon, jednak leczenia infliksymabem nie przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Należy zachować ostrożność podczas stosowania infliksymabu.
[328] Georgala i wsp. 2012	Opis 3 przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przypadek 1. 22-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 3 lat. Po 9 miesiącach leczenia infliksymabem (w dawce 5 mg/kg masy ciała) trafił do szpitala ze zmianami spowodowanymi wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w ustach, nosie, na brzuchu, narządach płciowych i odbycie. Pacjent był nosicielem wirusa HIV. Leczenie infliksymabem przerwano i zastąpiono leczeniem miejscowym. Przypadek 2. 25-letni mężczyzna, który na łuszczycę choruje od 6 lat. Z powodu braku skuteczności wcześniejszego leczenia rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Trzy tygodnie po piątym wlewie u pacjenta pojawiły się zmiany spowodowane HPV na brzuchu i narządach płciowych. Pacjent był nosicielem wirusa HIV. Leczenie infliksymabem przerwano. Przypadek 3. 26-letnia kobieta, która choruje na łuszczycę od 4 lat. 3 tygodnie po piątym wlewie infliksymabu zgłosiła się do szpitala ze zmianami skórnymi spowodowanymi HPV na odbycie i narządach płciowych. Była nosicielką HIV. Terapię infliksymabem przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może powodować zakażenie HPV u osób, które są nosicielami wirusa HIV.
[329] Kawashima i wsp. 2013	Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 22-letniego mężczyzny, u którego w maju 2007 roku została zdiagnozowana choroba Crohn'a. W listopadzie rozpoczęto terapię infliksymabem. Dwa tygodnie po trzecim wlewie pacjent zaczął skarżyć się na złuszczający się rumień na dłoniach i stopach. Wystąpiły również zmiany skórne na plecach i kończynach. Tydzień później pojawiły się również na głowie. Lekarze podejrzewali wystąpienie łuszczycy związanej z podawaniem infliksymabu. Po badaniach terapię przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[330] Demitsu i wsp. 2012	Opis przypadku <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 47-letni mężczyzna z łuszczycowym zapaleniem stawów. Od dwóch lat leczony infliksymabem dożylnie w dawce 200 mg co dwa miesiące oraz od 3 lat metotreksatem doustnie w dawce 4 mg co tydzień. Zgłosił się z bólem i obrzękiem prawego kciuka. Badanie fizykalne wykazało rumieniowy i ropny obrzęk palca. Terapię infliksymabem nie została przerwana, do leczenia zostały włączone minocyklina i moksyflokscyna. Miesiąc później na przedramieniu i ramieniu ukazały się małe guzki rozłożone wzdłuż naczyń limfatycznych. Badania histologiczne wykazały zmiany ziarniakowate, w tym

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	wielojądźrzaste komórki olbrzymie ( <i>Mycobacterium marinum</i> ). Podjęto decyzję o przerwaniu terapii infliksymabem na 10 miesięcy.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może powodować zakażenia skóry prątkami, co jest bardzo rzadkie. Jednak należy kontrolować pacjentów, którzy są leczeni za pomocą tego leku.
<b>[331] Steinwurz i wsp. 2012</b>	<p style="text-align: center;"><b>PRZEGLĄD LITERATURY</b></p> <p>W przeglądzie danych literaturowych (<i>Pubmed, Medline</i> od stycznia 2000 do kwietnia 2011) zidentyfikowano 44 przypadki łuszczycy indukowanej infliksymabem u chorych na CD (choroba Crohna). 21 kobiet (47,73%) i 17 mężczyzn (38,64%); w 6 przypadkach płeć nieznana (14,63%). U 39 pacjentów terapia infliksymabem spowodowała indukcję łuszczycy. U 5 pacjentów indukcja choroby nastąpiła po podaniu infliksymabu, a następnie etanerceptu lub adalimumabu. W 19 przypadkach (43,18%) była to łuszczycza plackowata. Średni czas pojawienia się zmian skórnych: 16 miesięcy (zakres czasowy 0,5–42 miesięcy). W 30 przypadkach przerwano leczenie infliksymabem i wprowadzono inne leczenie przeciw łuszczycy: kortykosteroidy, cykloseryna, MTX, azatiopryna, fototerapia (pozytywna odpowiedź u N=25). Nawrót zmian łuszczycowych został zaobserwowany głównie w przypadkach wprowadzenia do leczenia adalimumabu oraz w jednym przypadku po wprowadzeniu etanerceptu.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1</p> <p>Pacjentka, 30 lat chora na CD od 3 lat, otrzymywała infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Po 10 miesiącach objawy CD ustąpiły oraz pojawiły się objawy łuszczycy plackowatej. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny. Po 3 miesiącach leczenia kortykosteroidami brak widocznych efektów. Po odstawieniu infliksymabu, po 2 miesiącach zmiany na skórze całkowicie ustąpiły. W ciągu następnych 2 lat nie zaobserwowano nawrotu CD oraz zmian skórnych, jednak po tym okresie nastąpiła progresja CD i wprowadzono leczenie adalimumabem w tygodniu 0 (160 mg), 2 (80 mg), a następnie co dwa tygodnie (40 mg). W ciągu następnych 12 miesięcy nie zaobserwowano zmian chorobowych zarówno w obrębie jelit, jak i skóry.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2</p> <p>Pacjentka, 25 lat chora na CD od 2 lat, otrzymywała infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Terapia infliksymabem okazała się skuteczna w leczeniu objawów CD. Po 8 miesiącach pojawiły się objawy łuszczycy plackowatej. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny. Po kilku miesiącach leczenia kortykosteroidami, zmiany na skórze zaczęły się zmniejszać. Z powodu niskiej oceny jakości życia pacjentki odstawiono infliksymab i po miesiącu zaobserwowano całkowitą redukcję zmian skórnych. Po 2 miesiącach od odstawienia infliksymabu zaobserwowano nawrót CD i wprowadzono leczenie adalimumabem w tygodniu 0 (160 mg), 2 (80 mg), a następnie co dwa tygodnie (40 mg). W ciągu następnych 14 miesięcy nie zaobserwowano zmian chorobowych zarówno w obrębie jelit, jak i skóry.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Autorzy donoszą o istnieniu 207 przypadków (2012 rok) łuszczycy indukowanej lekami przeciwko TNF- $\alpha$ lub pogorszenia już istniejących zmian skórnych pod wpływem tych leków. Wytłumaczeniem wystąpienia łuszczycy u pacjentów z chorobą zapalną jelit może być częstość występowania tych dwóch chorób jednocześnie (6 do 11% chorych na chorobę zapalną jelit cierpi na łuszczycę w porównaniu do 2-3% w populacji ogólnej). Większość przypadków zachorowań na łuszczycę u chorych na CD ujawniła się pod wpływem stosowania infliksymabu, jednak dostępne są doniesienia na temat innych dostępnych leków przeciwko TNF- $\alpha$ (adalimumab, etanercept) w indukowaniu łuszczycy u pacjentów chorych na CD.
<b>[332] Alghamdi i wsp. 2012</b>	Pacjent, 17 lat chorujący na bielactwo od 4 lat (10% pokrycia ciała). Po niesatysfakcjonującym leczeniu wprowadzono infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w 0, 2, 6 tygodniu, a następnie co 6 tygodni. Po 6 dawkach infliksymabu zaobserwowano pogorszenie objawów bielactwa. W 4 miesiącu po zakończeniu leczenia zaobserwowano na skórze objawy łuszczycy plackowatej, pojawiającej się w miejscach objętych bielactwem. Pacjent wcześniej nie chorował na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny.
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie jednocześnie łuszczycy i bielactwa zostało zaobserwowane w wielu przypadkach, sugerując genetyczne powiązanie pomiędzy tymi chorobami. W analizowanym badaniu przedstawiono pierwszy taki przypadek, gdy osoba leczona na bielactwo pod wpływem infliksymabu zaczęła odczuwać objawy typowe dla łuszczycy plackowatej. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające tę zależność, w szczególności w obszarze genetyki.
<b>[333] Capkin i wsp. 2011</b>	Pacjentka, 29 lat chorująca na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, leczona infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. W krótkim czasie uzyskano poprawę stanu zdrowia. Po 4 dawce leku zaobserwowano na skórze dłoni i stóp pacjentki wykwity grudkowe i zdiagnozowano łuszczycę. Pacjentka wcześniej nie chorowała na łuszczycę i nie wykryto historii choroby u rodziny. Odstawiono infliksymab i wprowadzono leczenie kortykosteroidami i MTX. Po 2 miesiącach zmiany skórne się zmniejszyły, jednak powrócił ból pleców. Pacjentka nie wyraziła zgodny na wznowienie leczenia innymi inhibitorami TNF- $\alpha$ (adalimumab i etanercept).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab jako skuteczny lek w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczycy może również wywoływać łuszczycę dłoni i stóp typu plackowatej lub grudkowej, nawet po wielu miesiącach leczenia.
<b>[334] Teixeira i wsp. 2011</b>	Pacjent, 60 lat chorujący na łuszczycę erytrodermalną z łuszczycowym zapaleniem stawów od 4 lat. Pacjent nie wykazywał odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami i MTX, zatem wprowadzono do leczenia infliksymab (dożylnie 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni) w połączeniu z MTX (doustnie 7.5 mg/ tydzień). Pacjent wykazywał poprawę objawów obejmujących zmiany skórne. Po 14 dawce infliksymabu u pacjenta zdiagnozowano ziarniak nabłonka, z agregatami „spienionych” makrofagów i prątkami kwasoodpornymi. Wprowadzono typowe leczenie (ryfampicyna, dapsone, klofazymina). Po 2 tygodniach pacjent wykazał poprawę zmian chorobowych; niemniej jednak badanie kliniczne wykazało reaktywację zakażenia wirusem ospy wietrznej-półpaśca (łac. <i>Varicella Zoster</i> ). Wprowadzono leczenie acyklowirem. Po miesiącu pacjent został przyjęty do szpitala z ogólnym stanem zdrowia, określonym jako zły. Wznowiono leczenie acyklowirem, odstawiono MTX ze względu na ryzyko pancytopenii. Przerwano leczenie trądu ze względu na ostrą niewydolność nerek. U pacjenta nastąpiła progresja łuszczycy i depresja przeciwko której wprowadzono leczenie. Następnego dnia przyjęto pacjenta na intensywną terapię z podejrzeniem zapalenia płuc, niewydolności oddechowej i niewydolności nadnerczy. Po 3 dniach pacjent zmarł z powodu szoku septycznego. Badania krwi wykazały zakażenie <i>Klebsiella pneumoniae</i> i <i>Candida albicans</i> .
<b>WNIOSKI</b>	W dostępnej literaturze wykazano związek inhibitorów TNF ze zwiększonym ryzykiem infekcji, takich jak posocznica, gruźlica oraz innych zakażeń oportunistycznych. Lekarze przepisujący leki anty-TNF- $\alpha$ powinni dokonać szczegółowego wywiadu wśród pacjentów na temat historii występowania trądu w rodzinie, szczególnie w rejonach, gdzie choroba ta występuje bardzo powszechnie.
<b>[335] Satriano i wsp. 2011</b>	60-letnia pacjentka, z 14-miesięczną historią reumatologicznego zapalenia stawów. Z powodu braku efektów leczenia metotreksatem, wprowadzono terapię infliksymabem (3 mg/kg, co 8 tygodni). Po 4 infuzji u pacjentki rozpoznano objawy łuszczycy plackowatej obejmujące kończyny górne, tułów i kończyny dolne. Zarówno pacjentka, jak i jej rodzina nie chorowali nigdy na łuszczycę. Po odstawieniu infliksymabu i wprowadzeniu do leczenia leków steroidowych, zmiany łuszczycowe ustąpiły.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może prowadzić do wystąpienia łuszczycy, nawet u osób bez wcześniejszej historii choroby.
<b>[336] Leger i wsp. 2011 (abstrakt)</b>	Pacjentka, 68 lat została hospitalizowana z powodu duszności, gorączki, suchego kaszlu i bólu w klatce piersiowej po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia infliksymabem w ciężkiej postaci łuszczycy. Badania krwi wykazały zespół zapalny i hipoksemię. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała nacieki śródmiąższowe podstawne dwustronne z wysiękiem w opłucnej. Wyniki z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego i innych badań mikrobiologicznych były negatywne. Leczenia amoksycyliną / kwasem klawulanowym i spiramycyną było nieskuteczne. Z powodu podejrzenia polekowego zapalenia pęcherzyków płucnych rozpoczęto terapię kortykosteroidami, po której nastąpiła znacząca poprawa.
<b>WNIOSKI</b>	Omawiane badanie przedstawiło pierwszy przypadek śródmiąższowego zapalenia płuc, które wystąpiło po leczeniu infliksymabem we wskazaniu: ciężka łuszczycy.
<b>[337] Saggini i wsp. 2011 (abstrakt)</b>	Badanie prezentuje opisy dwóch przypadków stosowania imikwimodu w nieczerniakowym raku skóry (ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> , NMSC) oraz jednocześnie infliksymabu w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy, u których wystąpiły ciężkie, nietypowe reakcje alergiczne w miejscu podania leku (ang. <i>Application Site Reactions</i> , ASR).
<b>WNIOSKI</b>	Według autorów jest to pierwszy przypadek wystąpienia negatywnej reakcji na imikwimod przy jednoczesnym stosowaniu infliksymabu. Autorzy sugerują zwrócić uwagę na opisywane działanie niepożądane, ze względu na wzrastającą częstość jednoczesnego stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ wraz z imikwimodem.
<b>[338] Lahita i wsp. 2011</b>	Pacjent, 55 lat chory na łuszczycowe zapalenie stawów. W czasie 5 letniego naprzemiennego okresu leczenia infliksymabem i etanerceptem oraz obserwacji, zdiagnozowano niedoczynność tarczycy, zgorzelinowe zapalenie skóry w obrębie nóg i dużego palca prawej stopy, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek, hipergammaglobulinemię i ginekomiastię (z wcześniejszą historią choroby).
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie zapalenia tarczycy, piodermii zgorzelinowej, zapalenia naczyń lub kłębuszkowego zapalenia nerek z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$ wydaje się mieć istotne znaczenie.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Wpływ inhibitorów TNF- $\alpha$ na poziom męskich hormonów pozostaje nieznan, jednak doniesienia literaturowe sugerują fakt istnienia korelacji, który wymaga głębszego zbadania.
[339] Tichy i wsp. 2012	Pacjent, 35 lat chorujący na CD od 7 lat i astmę i leczony infliksymabem. W rodzinie chorzy na CD (siostra) i łuszczycę (ciocia). Chory wypala 5 papierosów dziennie i sporadycznie spożywa alkohol. Po 3 dawce infliksymabu u chorego zdiagnozowano łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, co spowodowało konieczność odstawienia leku. Po zastosowaniu MTX + kortykosteroidów zmiany ustąpiły.
WNIOSKI	Nagle i intensywne hamowanie działania TNF- $\alpha$ przez infliksymab (oraz inne blokery TNF- $\alpha$ ) może prowadzić do wzmocnienia działania IFN- $\alpha$ , które następnie prowadzi do indukcji łuszczycy. Predyspozycje genetyczne powinny być również brane pod uwagę w przypadku planowania wdrożenia leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ . Występowanie łuszczycy lub CD w rodzinie znacznie zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się łuszczycy u zdrowego wcześniej pacjenta.
[340] Fabroni i wsp. 2010	Pacjent, 38 lat ze zdiagnozowaną łuszczycą pospolitą (PASI=32), chorujący od wielu lat. Po nieskutecznym leczeniu otrzymywał infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Po 1 dawce – PASI=18. Następnie pacjent spędził tygodniowe wakacje w Dubaju. Po 2 dawce pacjenta przyjęto na oddział ze zdiagnozowanym zapaleniem płuc wywołanym bakterią <i>Legionella pneumophila</i> (choroba legionistów), po czym wprowadzono leczenie antybiotykami, które okazało się skuteczne.
WNIOSKI	Jedną z funkcji TNF- $\alpha$ jest stymulacja makrofagów do produkcji tlenu azotu (ang. <i>Nitric Oxide</i> , NO) niezbędnego w zwalczaniu bakterii. Leki biologiczne przeciwko TNF- $\alpha$ hamują wspomniany efekt zwiększając podatność na infekcje wewnątrzkomórkowe, jak np. legionelloza. Czynnikiem przyspieszającym rozwój choroby mogła być częstotliwość palenia tytoniu (20 papierosów dziennie od 15 lat) oraz wakacje w ciepłych krajach ( <i>Legionella</i> rozwija się m.in. w basenach).
[341] Alkhawaja i wsp. 2010	Pacjent, 57 lat chorujący na cukrzycę, nadciśnienie, hiperlipidemię i chorobę niedokrwienną serca został zdiagnozowany i leczony (nieskutecznie) w kierunku łuszczycy od 15 lat. Rozpoczął leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Po 2 latach leczenia u pacjenta wykryto zakażenie <i>Mycobacterium marinum</i> w obrębie jamy nosowej, po czym odstawiono infliksymab.
WNIOSKI	Ryzyko wystąpienia Mykobakteriozy może być znacznie większe u osób stosujących inhibitory TNF- $\alpha$ . U pacjenta, u którego wykonano depilację woskiem w obrębie jamy nosowej doszło do uszkodzenia skóry, a następnie zakażenia bakterią poprzez zanieczyszczoną wodę lub preparat do depilacji. Powszechnie powinno się stosować edukację takich pacjentów w celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka zakażenia.
[342] Ursini i wsp. 2010 (abstrakt)	Pacjent, 45 lat z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz: nieprawidłową glikemią na czczo (ang. <i>Impaired Fasting Glycaemia</i> , IFG) i nieprawidłową tolerancją glukozy (ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i> , IGT); leczony infliksymabem. Po uzyskaniu satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej i odstawieniu leku, zbadano test tolerancji glukozy (ang. 75 g- <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> ), który wykazał 2 typ cukrzycy. Podczas leczenia zarówno dieta, jak i styl życia nie zostały zmodyfikowane.
WNIOSKI	Cukrzyca autoimmunologiczna została wykluczona przez oznaczenie przeciwciał w surowicy krwi, a masa ciała pacjenta pozostawała niezmienna, toteż za pogorszenie tolerancji glukozy może odpowiadać odstawienie infliksymabu, jak również innych leków przeciwko TNF- $\alpha$ .
[343] Vergou i wsp. 2010	Pacjent, 46 lat palący, chory na łuszczycę plackowatą od 14 r.ż. Posiada historię choroby dotyczącą hiperlipidemii i tłuszczowej infiltracji wątroby – istniały przeciwwskazania dla zastosowania konwencjonalnego leczenia łuszczycy. Po niepowodzeniu leczeniem efalizumabem, wprowadzono do leczenia infliksymab (czas trwania leczenia: 3 lata). Po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu u pacjenta rozpoznano okluzję żyły środkowej siatkówki (ang. <i>Central Retinal Vein Occlusion</i> , CRVO) w prawym oku.
WNIOSKI	Bliski związek czasowy podawania infliksymabu z ostrą utratą wzroku pacjenta może mieć duże znaczenie, chociaż pacjent miał posiadać historię medyczną dotyczącą zakrzepicy. Przypadek ten tworzy

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	możliwość istnienia korelacji między CRVO, a podawaniem infliksymabu.
[344] Xie i wsp. 2010	<p>Opisy dwóch przypadków pacjentów z Chin (29-letnia kobieta i 43-letni mężczyzna) chorujących na łuszczycowe zapalenie stawów, u których zastosowano leczenie infliksymabem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjenci dobrze zareagowali na terapię infliksymabem, wdrożoną po długoletnim leczeniu z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs), które nie przyniosło satysfakcjonujących rezultatów. U 29-letniej kobiety zaobserwowano szybką reakcję na infliksymab i natychmiastową poprawę stanu zdrowia, bez wystąpienia żadnych działań niepożądanych. Z kolei mężczyzna początkowo uzyskał pozytywne rezultaty w trakcie leczenia z wykorzystaniem rekombinowanego ludzkiego receptora TNF-<math>\alpha</math> (rhTNFR). Jednak po nawrocie choroby stwierdzono u pacjenta oporność na rhTNFR. Wdrożenie terapii infliksymabem pozwoliło na opanowanie choroby, co sugeruje że infliksymab może być lepszym lekiem niż rhTNFR.</p>
WNIOSKI	Infliksymab szybko i skutecznie łagodzi zarówno objawy osiowe jak i obwodowe łuszczycowego zapalenia stawów oraz odporne na leczenie zmiany skórne. Leczenie z wykorzystaniem infliksymabu stanowi atrakcyjną propozycję terapeutyczną, szczególnie dla pacjentów chorujących równocześnie na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów.
[345] Alabed i wsp. 2010	<p>Opis przypadku 30-letniego mężczyzny chorującego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, u którego w trakcie terapii infliksymabem zaobserwowano wystąpienie ciężkich łuszczycowych zmian skórnych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent początkowo leczony był meloxicamem, jednak ze względu na brak reakcji wprowadzono terapię infliksymabem w dawce 5mg/kg. Pacjent dobrze zareagował na leczenie infliksymabem, osiągając wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI) równy 2. Po podaniu piątej dawki infliksymabu u pacjenta wystąpił symetryczny rumień, z dużymi obszarami łuszczącymi się, zlokalizowany na dłoniach i stopach oraz liczne swędzące krostki, a także typowa łuszczycza paznokci. Leczenie infliksymabem kontynuowano, jednak zaobserwowano tylko niewielką poprawę stanu skóry. Ze względu na brak zadowalających rezultatów przerwano terapię infliksymabem i rozpoczęto leczenie z wykorzystaniem etanerceptu, który spowodował częściową redukcję zmian łuszczycowych.</p>
WNIOSKI	U pacjenta podczas leczenia infliksymabem pojawiły się zmiany łuszczycowe w obrębie skóry rąk i stóp oraz wystąpiła łuszczycza paznokci. Zaobserwowane u pacjenta zmiany mogą być działaniem niepożądanym występującym podczas stosowania infliksymabu, dlatego konieczne jest przeprowadzenie dużych badań prospektywnych, które pozwoliłyby na stwierdzenie czy istnieje zależność pomiędzy terapią opartą na stosowaniu blokerów TNF a występowaniem nowych zmian łuszczycowych.
[346] Pourciau i wsp. 2010	<p>Opis przypadku 12-letniego chłopca z chorobą Crohna, u którego wystąpiły zmiany łuszczycowe na stopach i kończynach dolnych po terapii infliksymabem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjenta po 6 miesiącach stosowania infliksymabu wystąpiły pierwsze zmiany krostkowe, zlokalizowane na lewej stopie, które następnie objęły obydwie kończyny dolne.</p>
WNIOSKI	Występowanie łuszczycy krostkowej jako działania niepożądanego podczas stosowania blokerów TNF jest dobrze udokumentowane, szczególnie u dorosłych. Przed zastosowaniem terapii opartej na blokerach TNF należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takiego efektu ubocznego.
[347] Teraki i wsp. 2010	<p>Opis przypadku wystąpienia uogólnionych zmian łuszczycowych oraz wysypki krostkowej po stosowaniu infliksymabu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Leczenie infliksymabem zastosowano u 63-letniej kobiety, chorującej na reumatoidalne zapalenie stawów. Po około dwóch tygodniach od drugiej infuzji leku na ramionach pacjentki pojawiła się wysypka krostkowa, która następnie rozprzestrzeniła się na tułów i kończyny. Pojawieniu się wysypki towarzyszyła wysoka gorączka. Wysypka krostkowa i gorączka utrzymywały się przez dwa tygodnie, ale po zastosowaniu leczenia prednizolonem objawy zaczęły ustępować. Badanie krwi wykazało u pacjentki podwyższony poziom interleukin IL-17 i IL-22 oraz limfocytów T CD8+ w okresie występowania wysypki. Wyniki sugerują, że aktywność choroby była związana z ilością migrujących do skóry komórek Th17. Pojawia się coraz więcej dowodów wskazujących, że zdolne do produkcji IL-17 i IL-22 komórki Th17 odgrywają kluczową rolę w patogenezie łuszczycy.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentki leczonej infliksymabem na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie terapii wystąpiła wysypka krostkowa, której towarzyszyła wysoka gorączka. Uzyskane w badaniu wyniki sugerują, że profil cytokin obserwowany podczas występowania zmian łuszczycopodobnych lub wysypki krostkowej, indukowanych przez inhibitory TNF- $\alpha$ jest podobny do profilu cytokin obserwowanego w przebiegu klasycznej postaci łuszczycy.
<b>[348] Fernández-Torres i wsp. 2010 (abstrakt)</b>	Opis przypadku pacjenta chorego na łuszczycę, u którego po leczeniu infliksymabem wystąpił liszaj płaski. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U chorego na łuszczycę plackowatą, 37-letniego mężczyzny zastosowano leczenie infliksymabem (w dawce 5mg/kg co 8 tygodni). Terapia przyniosła zadowalające rezultaty, jednak 11 miesięcy później u pacjenta zaobserwowano rogowaciejące grudek-pęcherzykowe krosty, rumień pęcherzykowy oraz postępującą utratę włosów.
<b>WNIOSKI</b>	Podczas leczenia infliksymabem pacjenta z łuszczycą wystąpiły zmiany skórne charakterystyczne dla liszaja płaskiego. Ponieważ leki będące blokerami TNF wykorzystywane są w leczeniu szerokiej gamy chorób reumatycznych, dermatologicznych czy chorób przewodu pokarmowego, to takie działania niepożądane jak osutka liszajowata czy inne dolegliwości skórne będą coraz częściej obserwowane w praktyce klinicznej.
<b>[349] Di Lernia i wsp. 2011</b>	Opis przypadku pacjenta u którego po leczeniu efalizumabem i infliksymabem rozwinął się rak kolczystokomórkowy skóry. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przedstawia 80-letnią pacjentkę, od ponad 50 lat chorującą na łuszczycę, u której zastosowano wiele różnych metod leczenia łuszczycy (PUVA, cyklosporyna, metotreksat, fototerapia pasmem UVB, aciterin). Następnie pacjentka otrzymywała efalizumab przez 3 lata, po czym wdrożono terapię infliksymabem (5mg/kg). Pierwsze zmiany w których stwierdzono obecność komórek raka kolczystokomórkowego skóry zaobserwowano w trakcie terapii efalizumabem, a dwa nowe guzki pojawiły się kilka miesięcy po rozpoczęciu terapii infliksymabem.
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentki chorującej na łuszczycę w trakcie leczenia z wykorzystaniem efalizumabu oraz infliksymabu stwierdzono obecność komórek raka kolczystokomórkowego. Wszystkie, stosowane przed podaniem efalizumabu i infliksymabu terapie, mogły przyczynić się do rozwoju nowotworu. Ponieważ dane uzyskane w badaniach na modelach zwierzęcych wskazują, że hamowanie TNF nie prowadzi do zwiększenia częstości występowania nowotworów złośliwych, konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań prospektywnych w celu ustalenia czy istnieje związek pomiędzy stosowaniem blokerów TNF a występowaniem nowotworów skóry u pacjentów z łuszczycą.
<b>[350] Goujon i wsp. 2010</b>	Opis przypadku wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dwóch pacjentów chorych na łuszczycę po leczeniu infliksymabem. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pierwszy przypadek dotyczył 37-letniego pacjenta chorego na łuszczycę plackowatą, u którego po podaniu trzeciej dawki infliksymabu (5mg/kg) wystąpiły bóle brzucha, bóle stawów w nadgarstkach oraz ogólne osłabienie. Hepatolog zdiagnozował u pacjenta autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Infliksymab został uznany za przyczynę wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby z trzech powodów: 1) nie zidentyfikowano żadnej innej prawdopodobnej przyczyny wystąpienia choroby, 2) ostatni wlew infliksymabu miał miejsce 10 tygodni przed uszkodzeniem wątroby, 3) u pacjenta zaobserwowano samoistny i całkowity powrót do zdrowia po zaprzestaniu podawania infliksymabu. Drugi przypadek dotyczył 51-letniego mężczyzny chorego na ciężką postać łuszczycy, u którego działania niepożądane występowały także podczas leczenia cyklosporyną oraz metotreksatem. Miesiąc po ostatniej dawce infliksymabu pacjent skarżył się na ogólne osłabienie oraz zdiagnozowano wystąpienie zapalenia stawów. Wykonana biopsja wątroby wskazywała na symptomy pierwotnej marskości żółciowej wątroby. U pacjenta zdiagnozowano równoczesne występowanie pierwotnej marskości żółciowej wątroby z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (tzw. zespół nakładania).
<b>WNIOSKI</b>	Stwierdzono wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dwóch, chorych na łuszczycę pacjentów, którzy byli leczeni infliksymabem. Pacjenci ci nie przyjmowali w tym czasie żadnych innych leków mogących prowadzić do uszkodzenia wątroby, ani nie zdiagnozowano u nich wirusowego zapalenia wątroby. Podczas leczenia infliksymabem, poza prowadzeniem okresowej obserwacji, w przypadku pojawienia się osłabienia organizmu lub zapalenia stawów, należy koniecznie wykonać próby wątrobowe ze względu na ryzyko wystąpienia trwałego uszkodzenia wątroby.
<b>[351] Kling i</b>	Opis przypadku pacjentki z łuszczycą, leczonej infliksymabem, która zmarła w wyniku zakażenia śmiertelnym wirusem grypy A/H1N1.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
wsp. 2010	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Infliksymab został wprowadzony do leczenia u kobiety chorującej na otyłość i łuszczycę, w momencie nawrotu choroby, który nastąpił po zakończeniu 3-letniej skutecznej terapii z wykorzystaniem efalizumabu. Pacjentka zmarła tydzień po podaniu pierwszej dawki infliksymabu. U kobiety stwierdzono występowanie zakażenia wirusem grypy A/H1N1.
WNIOSKI	Jest to pierwszy opis przypadku, gdzie pacjent z łuszczycą leczony infliksymabem zmarł z powodu grypy A/H1N1. Dalsze obserwacje są konieczne w celu stwierdzenia czy podanie infliksymabu mogło mieć związek z zakażeniem śmiertelnym wirusem grypy.
[352] Takahashi i wsp. 2010	Opis przypadku wystąpienia sarkoidozy u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczonego infliksymabem. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> U 35-letniego mężczyzny, po 7 miesiącach terapii infliksymabem pojawił się kaszel oraz gorączka, czemu towarzyszył rumień płaski, który pojawił się na prawym kolanie pacjenta. Wykonane badania laboratoryjne, radiografia klatki piersiowej oraz biopsja skóry potwierdziły wystąpienie u pacjenta sarkoidozy.
WNIOSKI	U pacjenta leczonego infliksymabem na chorobę Leśniowskiego-Crohna rozwinęła się sarkoidoza. Jednakże indukcja sarkoidozy mogła być spowodowana albo zmianami immunologicznymi wywołanymi przez infliksymab albo działaniem czynników o nieznanej etiologii.
[353] Racunica i wsp. 2010	Opis przypadku 29-letniej pacjentki z łuszczycowym zapaleniem stawów, u której po leczeniu infliksymabem wystąpiła gruźlica pozapłucna. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Tydzień po infuzji leku u pacjentki wystąpił ból podbrzusza oraz ból podczas oddawaniu moczu o umiarkowanym nasileniu. Podczas leczenia infliksymabem nastąpiła aktywacja utajonego zakażenia gruźlicą z dodatkowymi powikłaniami takimi jak zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie siatkówki. Przyczyną pojawienia się takich powikłań mogło być zarówno stosowanie leków przeciwgruźliczych jak i terapia infliksymabem.
WNIOSKI	W trakcie leczenia infliksymabem u pacjentki nastąpiła aktywacja utajnionej postaci gruźlicy oraz dodatkowe powikłania w obrębie narządu wzroku. Opisany przypadek pokazał jak trudne jest ustalenie przyczyn wystąpienia tego typu powikłań w oku, gdy równocześnie z terapią blokerami TNF- $\alpha$ wdrażane są leki przeciw gruźlicy. Wciąż nie jest wiadomo czy infliksymab mógł przyczynić się do wystąpienia powikłań u pacjentki.
[354] Izzi i wsp. 2010	Opis przypadku pacjenta z łuszczycą, u którego w trakcie leczenia infliksymabem wystąpiła sarkoidoza płuc. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent to 34-letni mężczyzna chorujący na łuszczycowe zapalenie stawów. Wcześniejsza terapia z wykorzystaniem metotreksatu nie przyniosła pożądanych rezultatów i dlatego wdrożono leczenie infliksymabem, które spowodowało widoczną poprawę stanu zdrowia już w 6 tygodni od rozpoczęcia terapii. Po 9 miesiącach od pierwszego wlewu infliksymabu pacjent zaczął uskarżać się na duszności oraz ból podczas wdechu. Zdiagnozowano u pacjenta sarkoidozę i wstrzymano podawanie infliksymabu.
WNIOSKI	Na chwilę obecną mechanizmy odpowiadające za pojawienie się sarkoidozy czy też łuszczycy jako działania niepożądanego leczenia blokerami TNF- $\alpha$ są wciąż nieznane. Pojawienie się sarkoidozy lub łuszczycy było obserwowane w przypadku stosowania różnych środków działających jako blokery TNF- $\alpha$ . Dlatego istnieje prawdopodobieństwo że to właśnie stosowanie leków tej klasy może być przyczyną pojawiania się takich działań niepożądanych jak sarkoidoza czy łuszczycy w trakcie terapii.
[355] Ursini i wsp. 2010	Opis przypadku pacjenta, u którego podczas leczenia infliksymabem pojawił się mięsak Kaposiego związany z zakażeniem wirusowym. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent to 49-letni mężczyzna chorujący na cukrzycę, u którego podczas leczenia metforminą zaobserwowano wystąpienie czerwonych zmian na skórze, które zdiagnozowano jako łuszczycę

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>plackowatą. Wprowadzono najpierw tradycyjne w terapii łuszczycy leczenie systemowe, które nie przyniosło żadnych rezultatów. Następnie pacjent przeszedł leczenie metotreksatem oraz celebrexem, które również nie spowodowało poprawy. Dlatego wdrożono leczenie infliksymabem (5mg/kg) i w ciągu kilku miesięcy zaobserwowano znaczną poprawę stanu zdrowia pacjenta. W trakcie leczenia u pacjenta pojawiła się czerwono-fioletowa plama na lewej łydce, a po wykonanej biopsji zdiagnozowano mięsaka Kaposiego przy równoczesnym stwierdzeniu zakażenia wirusem opryszczki. Leczenie infliksymabem zostało przerwane, a pacjent został poddany chemioterapii.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Wciąż nie jest pewne czy leczenie blokerami TNF-<math>\alpha</math> może doprowadzić do rozwoju mięsaka Kaposiego, dlatego potrzebne jest przeprowadzenie dodatkowych badań. Jednak ze względu na podejrzenie, że jest taka możliwość lekarze powinni dokładnie monitorować pacjentów leczonych blokerami TNF-<math>\alpha</math> w celu wczesnego wykrywania złośliwych zmian skórnych.</p>
<p>[356] Kishimoto i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku 4-miesięcznego chłopca z chorobą Kawasaki leczonego infliksymabem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U chłopca początkowo stosowano leczenie z wykorzystaniem gammaglobuliny i metylprednizolonem, ze względu na brak skuteczności leczenia wdrożono terapię infliksymabem. Po 13 dniach zaobserwowano ustąpienie gorączki oraz ogólną poprawę stanu zdrowia. Jednak w 23 dniu, na skórze przedramion i nóg, pojawiły się łuszczące się grudki. Dodatkowo wystąpiło typowe łuszczenie palców rąk i stóp, a następnie nadmierne rogowacenie. Biopsja skóry z przedramienia wykazała hiperkeratozę, parakeratozę nabłonka, utratę warstwy ziarnistej oraz naciek limfocytów T CD8+.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>U pacjenta w trakcie leczenia infliksymabem zaobserwowano pojawienie się na skórze zmian łuszczycowych. Chociaż wcześniejsze doniesienia wskazywały na skuteczność infliksymabu w leczeniu choroby Kawasaki, istnieje możliwość, że podawanie infliksymabu może prowadzić do modyfikacji zmian skórnych charakterystycznych dla choroby Kawasaki.</p>
<p>[357] Pyrpasopoulou i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku 53-letniego mężczyzny chorego na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, który był leczony infliksymabem.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjenta po czwartej infuzji leku wystąpiła rozległa łuszczycza krostkowa stóp i dłoni. Do leczenia włączono cyklosporynę i zmiany skórne ustąpiły. Po podaniu kolejnych trzech dawek infliksymabu u pacjenta wystąpiła reakcja anafilaktyczna.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>U pacjenta podczas leczenia infliksymabem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa wystąpiły zmiany charakterystyczne dla łuszczycy krostkowej, a także reakcja alergiczna na podawany lek. Pojawienie się zmian łuszczycowych w trakcie leczenia blokerami TNF-<math>\alpha</math> jest stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym o nieznannej etiologii, a jego pojawienia się u pacjentów nie da się przewidzieć.</p>
<p>[358] Molin i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku pacjenta z łuszczycą plackowatą, u którego podczas leczenia infliksymabem zdiagnozowano boreliozę, przy czym objawy imitowały zespół toczeniopodobny.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po podaniu infliksymabu u 51-letniego pacjenta, który od ponad 40 lat chorował na łuszczycę, zaobserwowano znaczną poprawę stanu zdrowia. Siedem tygodni po ostatniej infuzji leku pacjent zaczął skarżyć się na ból w klatce piersiowej. Zdiagnozowano wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych i podano niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jednak stan pacjenta pogorszył się, pojawiła się gorączka, złe samopoczucie, silne bóle mięśni, zapalenie wielostawowe oraz wysypka. U pacjenta zdiagnozowano boreliozę, a jego stan poprawił się po podaniu doksycyliny.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Zespół toczeniopodobny mogący wystąpić podczas terapii blokerami TNF-<math>\alpha</math> powinien być dokładnie badany w celu odróżnienia reakcji autoimmunologicznej od objawów tylko naśladujących reakcje autoimmunologiczną.</p>
<p>[359] Gori i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>37-letni mężczyzna, który choruje na łuszczycę. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po 16 tygodniach leczenia u pacjenta wystąpiły uporczywe poty wraz z gorączką i bólem głowy. Badanie RTG wykazało zmiany w lewym płucu. Badania płwociny na obecność <i>Mycobacterium tuberculosis</i> były ujemne. Po badaniu histopatologicznym zdiagnozowano gruźlicę.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może spowodować wystąpienie gruźlicy.
[360] Duparc i wsp. 2010	Brak dostępu do pełnej wersji artykułu i abstraktu.
[361] Medkour i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>32-letni mężczyzna, który od ośmiu lat cierpi na chorobę Crohna. Poddano go terapii infliksymabem w dawce 500 mg co 8 tygodni. Po 10 miesiącach leczenia na skórze dłoni i stóp pojawiły się krostki. Pomimo leczenia steroidami stan pacjenta pogarszał się. Łuszczący się rumień rozprzestrzenił się na skórę brzucha, tułowia i kończyn oraz głowy (powodując łysienie). Stwierdzono łuszczycę spowodowaną infliksymabem. Leczenie przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab, w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[362] Kamili i Menter 2010 (abstrakt)	<p>Opis przypadku.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Autorzy przedstawiają przypadek chorego, u którego po 3 latach leczenia infliksymabem w połączeniu z małymi dawkami metotreksatu oraz prednizonu zdiagnozowano histoplazmozę, hiperkalcemię oraz niewydolność nerek.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu inhibitorów TNF- $\alpha$ , przede wszystkim w momencie, kiedy stosowane są równocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi.
[363] Bauer i wsp. 2010	<p>Opis 2 przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 1.</p> <p>82-letnia kobieta z długoletnim łuszczycowym zapaleniem stawów. Podczas leczenia infliksymabem w połączeniu z metotreksatem u pacjentki wystąpił zespół cieśni nadgarstka. Infekcja zaatakowała również palec wskazujący. Terapię infliksymabem przerwano na dwa miesiące, jednak metotreksat kontynuowano. Dalsze badania wykazały również wystąpienie bakterii <i>Enterobacter cloacae</i>.</p> <p>Przypadek 2.</p> <p>65-letni mężczyzna z chorobą reumatoidalną. Na początku leczony etanerceptem. Później terapia została zastąpiona infliksymabem. 6 tygodni po ostatnim wlewie leku u pacjenta zdiagnozowano zespół cieśni nadgarstka. Podczas operacji pobrano próbki i lekarze stwierdzili zapalenie pochewki ścięgna.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu może wiązać się z wystąpieniem zespołu cieśni nadgarstka.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[364] Kelley i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>42-letni mężczyzna, który od 12 lat choruje na ciężką postać łuszczycy plackowatej. Po piątym wlewie infliksymabu pacjent zauważył ciemne plamy na lewej ręce. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niebiesko-szare łatki na grzbiecie lewej dłoni o średniej wielkości 1,5x1,2 cm. Biopsja skóry wykazała nieznaczny rozrost naskórka z licznymi przebarwieniami.</p>
WNIOSKI	Infliksymab może powodować zmiany skórne oraz przebarwienia.
[365] Vasoo i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 49-letniego mężczyzny, który od 10 lat choruje na łuszczycowe zapalenie stawów. Leczony był infliksymabem w połączeniu z metotreksatem przez 5 lat. Zgłosił się do szpitala z dyskomfortem w klatce piersiowej oraz przewlekłym bólem szyi. W szpitalu okazało się również, że ma wysoką gorączkę i łagodną sztywność odcinka szyjnego kręgosłupa. W badaniach krwi zidentyfikowano bakterie gronkowca złocistego <i>Staphylococcus aureus</i>. W nocy u pacjenta wystąpiło porażenie kończyn dolnych oraz zatrzymanie moczu. Badania wykazały ropień rozciągający się na odcinku kręgosłupa T1 do T6.</p>
WNIOSKI	Podczas stosowania infliksymabu istnieje możliwość wystąpienia infekcji bakteryjnej.
[366] Argyriou i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>38-letnia kobieta, która od dwóch lat choruje na łuszczycowe zapalenie stawów. Leczona jest infliksymabem w dawce 3 mg/kg masy ciała. Po dwóch latach trafiła do szpitala z powodu nagłego wystąpienia choroby opadającej stopy w lewej nodze. Badania wykazały niedowład lewego mięśnia piszczelowego, natomiast badania neurologiczne wykazały porażenie nerwu strzałkowego. Leczenie zostało przerwane.</p>
WNIOSKI	Autorzy zaznaczyli możliwość wystąpienia związku pomiędzy podawaniem infliksymabu i wystąpieniem neurotoksyczności.
[367] Manni i wsp. 2009 (abstrakt)	<p>Opis przypadku.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Opis przypadku 30-letniej kobiety z chorobą Crohna, która leczona jest infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po 15 tygodniach leczenia u pacjentki pojawiła się krostkowa wysypka na dłoniach i stopach, która rozprzestrzeniła się na tułów, ramiona i głowę. Leczenie przerwano.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Infliksymab, stosowany w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[368] Kluger i wsp. 2010	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 46-letniej kobiety z długoletnią historią łuszczycy odpornej na leczenie. W grudniu 2007 roku rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i 14. W 22 tygodniu leczenia u pacjenta wykryto podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej, transferazy alaninowej oraz gamma-glutamylotransferazy. Terapię infliksymabem przerwano.
WNIOSKI	Infliksymab może powodować podwyższone poziomy enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu tego leku.
[369] Nakagomi i wsp. 2009	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis przypadku 69-letniej kobiety, która choruje na reumatoidalne zapalenie stawów. Była leczona infliksymabem, jednak po 21 miesiącach wystąpiła u niej krostkowa wysypka na dłoniach i stopach. Trzy miesiące później zaczęło rozwijać się również łysienie. Badania wykazały łuszczycę, a terapię infliksymabem przerwano.
WNIOSKI	Infliksymab, stosowany w leczeniu innych chorób, może powodować łuszczycę.
[370] Papagaros i wsp. 2009	Opis przypadku. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Opis efektów podawania leków w przypadku 68-letniej kobiety, która na łuszczycowe zapalenie stawów choruje od 16-tu lat. Wcześniejsze leczenie nie było kontynuowane z powodu uciążliwych działań niepożądanych. Rozpoczęto leczenie infliksymabem dożylnie, w dawce 5 mg/kg masy ciała. Po piątym wlewie pacjentka zgłosiła bóle kręgosłupa. W surowicy krwi wykryto prawie dwukrotne zwiększenie enzymów wątrobowych. Dwa tygodnie później pacjentka zgłosiła silniejsze bóle kręgosłupa i wysoką gorączkę. Leczenie zostało przerwane.
WNIOSKI	Należy zachować ostrożność w stosowanie tego leku. Infliksymab może spowodować podwyższone poziomy enzymów wątrobowych.
[371] Bruzzese i Pepe, 2009 (abstrakt)	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Skrócony opis publikacji wskazuje na wystąpienie łuszczycy u pacjenta po leczeniu infliksymabem. Indukowaną infliksymabem łuszczycę leczono poprzez podanie pacjentowi cyklosporyny. Abstrakt publikacji jest bardzo skrócony i nie zawiera żadnych danych na temat pacjenta oraz przebiegu choroby i występujących objawów. Brak jest dostępu do pełnej wersji artykułu.
WNIOSKI	Inhibitory TNF mogą indukować wystąpienie działań niepożądanych w postaci zmian łuszczycowych u pacjentów. Brak jest danych na temat wskazania, dla którego stosowano infliksymab.
[372] Fairhurst i Sheehan-Dare,	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 22-letnia kobieta z 5-miesięczną historią łuszczycy dłoni i stóp. Zastosowano u niej terapię infliksymabem (5 mg/kg) – lek podawano w 0, 2 oraz 6 tygodniu leczenia. Po drugiej infuzji infliksymabu

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
2009	zauważono poprawę zmian łuszczycowych, jednak przed trzecią infuzją stan pacjentki nieznacznie pogorszył się; odnotowano również podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT): 78 IU/MI (norma 5-35). Stan pacjentki uległ widocznemu pogorszeniu po trzeciej dawce infliksymabu – oprócz zmian łuszczycowych pojawiły się także egzema i wysypka, w efekcie pacjentka została przyjęta do szpitala. Przerwano leczenie infliksymabem, mimo to poziom ALT nadal się podwyższał (18 dni po trzeciej infuzji infliksymabu wynosił 168 IU/MI, a przez kolejne 5 tygodni wzrósł do wartości 1663 IU/MI). Wykonano biopsję wątroby pacjentki, która potwierdziła autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
WNIOSKI	Opisywany przypadek wskazuje na możliwość wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii infliksymabem w postaci autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów z łuszczycą. Reakcja na lek była w tym przypadku bardzo szybka – zmiany parametrów funkcjonowania wątroby obserwowano już po podaniu drugiej dawki infliksymabu.
[373] English i Vender, 2009 (abstrakt)	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W publikacji opisano przypadek młodej kobiety leczonej infliksymabem z powodu choroby Crohn'a, u której w następstwie terapii wystąpiła łuszczycy krostkowa. Z powodu niedostępności pełnej wersji artykułu brak jest danych na temat stanu, objawów i przebiegu leczenia pacjentki.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu w terapii choroby Crohn'a może w niektórych przypadkach spowodować wystąpienie działań niepożądanych w postaci łuszczycy krostkowej.
[374] Balato i wsp. 2009	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 36-letni mężczyzna, od 20 lat chory na łuszczycę, był leczony infliksymabem przez 15 miesięcy przed wystąpieniem objawów w postaci: swędzącej, pęcherzykowej wysypki, osłabienia, wysokiej gorączki, bólów mięśni, braku apetytu oraz niewydolności oddechowej. Po badaniach stwierdzono u pacjenta obecność wirusa ospy wietrznej. Wdrożono leczenie acyklowirem.
WNIOSKI	Terapia infliksymabem może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci zakażenia wirusem ospy wietrznej. Inhibitory TNF mogą powodować obniżenie odporności organizmu prowadzące do rozwoju chorób infekcyjnych.
[375] Moustou i wsp. 2009	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> 60-letni mężczyzna z łuszczycą typu plackowatego był leczony infliksymabem (5 mg/kg) w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii. PASI pacjenta przed terapią wynosiło 27,0 a po trzeciej dawce infliksymabu 0,4, co oznacza, że dzięki leczeniu nastąpiła całkowita remisja choroby. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent przeszedł wcześniej inne terapie przeciw łuszczycy jednak wszystkie były przerywane z powodu występowania działań niepożądanych. Już po pierwszej dawce infliksymabu pacjent odczuwał bóle stawów (artralgia). Każda kolejna dawka leku nasilała ból. Artralgia została uznana za działanie niepożądane stosowanej terapii, a infuzje infliksymabu zostały wstrzymane. Rozpoczęto terapię etanerceptem (50 mg dwa razy w tygodniu), która spowodowała ustąpienie bólów stawowych, jak również podtrzymała remisję łuszczycy.
WNIOSKI	Leczenie łuszczycy za pomocą infliksymabu może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych w postaci nasilających się bólów stawowych. W przypadku wystąpienia artralgii podczas terapii infliksymabem, skuteczna może okazać się zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów TNF (np. etanercept).
[376] Chan i wsp. 2008	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 68-letnia kobieta przyjmowała co miesiąc infliksymab (dawkowanie nie podane) w ramach terapii przeciwko reumatoidalnemu zapaleniu stawów. U pacjentki wystąpiły reakcje skórne w postaci swędzących, zaczerwienionych plam. Zmiany skórne nasilały się po każdej kolejnej dawce infliksymabu. Badanie histologiczne skóry potwierdziło diagnozę łuszczycy u kobiety. Przerwano podawanie infliksymabu oraz zastosowano maść z propionianem halobetazolu 0,05%.
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów może wywołać działanie niepożądane w postaci łuszczycy.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
[377] Vesel i wsp. 2009	Przypadek opisuje wystąpienie reakcji nadwrażliwości syringotropowej u 17-letniego chłopca leczonego infliksymabem oraz leflunomidem (terapia łączona) z powodu łuszczycowego zapalenia stawów. Pacjent miał również wrodzoną wadę genetyczną - niedobór alfa1-antytrypsyny. Pacjent przyjmował infliksymab dożylnie co 4 tygodnie w dawce 5 mg/kg, oraz leflunomid doustnie. Po 9 miesiącach terapii pojawiły się u niego swędzące zmiany skórne na dłoniach i stopach, przypominające objawy zapalenia naczyń krwionośnych. Badanie histologiczne tych zmian wykazało nacieki limfocytów w obrębie przewodów gruczołów potowych ekrynowych. Terapię przerwano i zastąpiono innym lekiem biologicznym – etanerceptem.
WNIOSKI	W opisanym badaniu po raz pierwszy ujawniono przypadek wystąpienia syringotropowego nacieku limfocytów w przewodach gruczołów potowych, związanego z terapią infliksymabem oraz leflunomidem. Nie można jednoznacznie stwierdzić, który ze stosowanych leków wywołał działanie niepożądane, a także w jakim stopniu niekorzystny efekt terapii był związany z ogólnym złym stanem zdrowia pacjenta.
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
[378] Smith i wsp. 2008	49-letni mężczyzna z łuszczycowym zapaleniem stawów zdiagnozowanym w 1992 roku, przez 5 ostatnich lat był leczony infliksymabem (7,5 mg/kg co 8 tygodni). Pacjent zgłosił się do szpitala z bólem w klatce piersiowej, spłyconym oddechem oraz bólem w lewej części szyi. Kolejnymi objawami było drętwienie i słabość kończyn dolnych oraz trudności w chodzeniu. Wykonano obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, które ujawniło ropień zewnątrzoponowy wraz z zespołem ucisku rdzenia kręgowego w obrębie kręgow C2-T7. Ropień został usunięty operacyjnie, wdrożono również antybiotykoterapię.
WNIOSKI	Prezentowany przypadek jest pierwszym opisem wystąpienia ropnia zewnątrzoponowego jako działania niepożądanego długotrwałej terapii infliksymabem. Inhibitory TNF, takie jak infliksymab, mogą wpływać na obniżenie odporności i prowadzić do rzadkich infekcji nawet u pacjentów nie narażonych na czynniki zwiększonego ryzyka.
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
[379] Newell i wsp. 2009	58-letni mężczyzna z ostrą postacią łuszczycy był leczony za pomocą dożylnych infuzji infliksymabu (0,5 mg/kg) w 0, 2 i 4 tygodniu terapii. W przebiegu pierwszego miesiąca terapii zauważono znaczącą poprawę zmian łuszczycowych bez wystąpienia działań niepożądanych. Po 10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia u pacjenta pojawiły się nowe zmiany skórne w postaci zaczerwienionych grudek na nogach i stopach. Badanie histologiczne skóry ujawniło zmiany charakterystyczne dla przyłuszczycy przewlekłej (PLC -pityriasis lichenoides chronica). Po 5 miesiącach od przyjęcia pierwszej dawki infliksymabu łuszczycy pacjenta nadal pozostawała w remisji, jednak zmiany wywołane PLC wciąż się utrzymywały.
WNIOSKI	Terapia infliksymabem, choć jest skuteczna w leczeniu takich wskazań jak łuszczycy, może również wywołać działania niepożądane w postaci stanów zapalnych skóry. Opisywany przypadek wystąpienia przyłuszczycy przewlekłej jako efektu leczenia infliksymabem może mieć związek z ingerencją leku w poziom komórek T poprzez inhibicję TNF.
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
[380] Girard i wsp. 2008	50-letni mężczyzna od 17 lat cierpiący na rozległą łuszczycę był leczony różnymi metodami (w tym z zastosowaniem leków biologicznych: etanerceptu oraz efilizumabu), wszystkie terapie były jednak nieskuteczne. W czerwcu 2006 roku zdecydowano rozpocząć leczenie infliksymabem – 5 mg/kg podczas jednej infuzji. Ponieważ po 4 podaniach leku odpowiedź była jedynie częściowa, zwiększono dawkę do 6 mg/kg – leczenie kontynuowano od sierpnia 2006 roku do sierpnia 2007 roku z zadowalającymi efektami. Po 12 dawkach infliksymabu u pacjenta zaczęły pojawiać się działania niepożądane w postaci ucisku zmostkowego oraz dysfagii. Badania diagnostyczne wykazały obecność bakterii <i>Helicobacter pylori</i> oraz wrzodu w dolnej części żołądka. Biopsja wrzodu wykazała zaawansowane zmiany limfoepitelialne. Ostatecznie u pacjenta zdiagnozowano chłoniaka typu MALT. Przerwano terapię infliksymabem, zastępując ją doustnym metotreksatem (15 mg tygodniowo).
WNIOSKI	Pacjenci leczeni za pomocą antagonistów TNF są narażeni na działania niepożądane w postaci chorób limfoproliferacyjnych. Terapia infliksymabem w opisywanym przypadku mogła wpłynąć na rozwój chłoniaka MALT poprzez sprzyjanie infekcji <i>H. pylori</i> lub poprzez bezpośrednie indukowanie limfoproliferacji w organizmie pacjenta.



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>[381] Rosmarin i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>51-letni mężczyzna, od 22 roku życia chorował na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycza pacjenta była dobrze kontrolowana od roku 2001, kiedy rozpoczęto terapię infliksymabem (5 mg/kg co 7 tygodni). Przez ostatnie 8 miesięcy terapii u pacjenta występowały nasilające się objawy w postaci pękającej, swędzącej skóry dłoni. Stwierdzono, że są to silne reakcje alergiczne pojawiające się po kontakcie z olejami i metalami, z którymi mężczyzna miał do czynienia na co dzień w pracy. U pacjenta udało się przeprowadzić testy skórne w celu wskazania substancji wywołujących alergię mimo stosowania terapii anty-TNF.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie inhibitorów TNF nie musi wykluczać przeprowadzenia skórnych testów alergicznych, należy tylko zachować odpowiedni odstęp czasu pomiędzy podaniem leku a wykonaniem testu, tak by możliwa supresja odpowiedzi immunologicznej w kontakcie z alergenami była jak najmniejsza.</p>
<b>[382] Goulão i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>61-letni mężczyzna od 12 lat chory na łuszczycę, po wcześniejszych nieskutecznych terapiach był leczony infliksymabem (5 mg/kg) wraz z dodatkowym leczeniem profilaktycznym przeciw gruźlicy (izoniazyd+pirydoksyna). Całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych nastąpiło już po pierwszej dawce leku. Dwanaście dni później, przed podaniem drugiej dawki infliksymabu, na kończynach dolnych pacjenta pojawiły się objawy pokrzywkowego zapalenia naczyń krwionośnych wraz z bólem stawów oraz gorączką. Przerwano leczenie infliksymabem i rozpoczęto podawanie prednizolonu, co spowodowało ustąpienie objawów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Leki biologiczne, takie jak infliksymab, są bardzo skuteczną metodą leczenia ostrych i przewlekłych postaci łuszczycy, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w postaci zmian skórnych (np. pokrzywkowego zapalenia naczyń krwionośnych).</p>
<b>[383] Bosch i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przypadek 1) 42-letnia kobieta ze zdiagnozowanym seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów rozpoczęła terapię infliksymabem łącznie z leflunomidem oraz izoniazylem (stosowanym jako profilaktyka przeciw gruźlicy). Po trzeciej dawce infliksymabu u pacjentki rozwinęła się bolesna łuszczycza krostkowa na skórze dłoni i stóp. Terapię przerwano. Dwa miesiące później zmiany skórne nadal się utrzymywały, w związku z czym zastosowano etanercept, który szybko wpłynął na poprawę stanu zmian skórnych jak i zapalenia stawów. Biopsja skóry wykazała łuszczyczo-podobne zapalenie skóry.</p> <p>Przypadek 2) 76-letnia kobieta ze zdiagnozowanym seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, amyloidozą oraz polineuropatią przyjmowała infliksymab równocześnie z azatiopryną i prednizonem. Po czwartej infuzji infliksymabu na skórze nóg i rąk pacjentki pojawiły się rozległe, łuszczące się zmiany rumieniowe. Biopsja skóry wykazała łuszczyczo-podobne zapalenie skóry. Przerwanie terapii nie było konieczne.</p> <p>Przypadek 3) 83-letnia kobieta ze zdiagnozowanym seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zespołem Sjögrena rozpoczęła terapię łączoną (infliksymab oraz leflunomid). Po przyjęciu trzeciej dawki u pacjentki pojawiły się swędzące zmiany rumieniowe na dłoniach, później również na skórze głowy oraz pach. Biopsja skóry wykazała łuszczyczo-podobne zapalenie skóry. Terapię przerwano i zmiany ustąpiły. Po kilku miesiącach pacjentka rozpoczęła terapię etanerceptem i podobne działania niepożądane wystąpiły ponownie, lecz przerwanie terapii nie spowodowało remisji zapalenia skóry.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>We wszystkich trzech opisanych przypadkach krótko po rozpoczęciu terapii infliksymabem u pacjentek wystąpiły podobne objawy zapalenia skóry. Autorzy opracowania sugerują, że łuszczyczo-podobne oraz łuszczycowe stany zapalne skóry są stosunkowo częstym działaniem niepożądanym podczas stosowania inhibitorów TNF.</p>
<b>[384] Bal i wsp. 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>28-letni mężczyzna, od 10 lat chory na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, był leczony infliksymabem (5 mg/kg co 6 tygodni) oraz metotreksatem (10 mg tygodniowo). Dwa dni po 8 infuzji infliksymabu na dłoniach i stopach pacjenta pojawiły się swędzące, zaczerwienione zmiany skórne. Wykonano biopsję skóry, jednak badanie histopatologiczne nie było specyficzne, więc zastosowano u niego miejscowo sterydy oraz leczenie antyhistaminowe. Zdecydowano również o podaniu 9 dawki infliksymabu, jednak po infuzji leku odnotowano zaostrzenie zmian i rozprzestrzenienie ich na tułów i</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	kończyny mężczyzny. Kolejne badanie histopatologiczne potwierdziło łuszczycę u pacjenta. Terapię przerwano.
<b>WNIOSKI</b>	Inhibitory TNF mogą prowadzić do rozwinięcia się łuszczycy u pacjentów, jednak mechanizm, w którym dochodzi do powstania tego działania niepożądanego pozostaje nieznyany.
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
<b>[385] Costa-Romero i wsp. 2008</b>	14-letnia dziewczynka bez historii choroby łuszczycowej w rodzinie, chora na chorobę Crohn'a od 2002 roku, była leczona infliksymabem (5 mg/kg w 0, 2 oraz 6 tygodniu terapii, a następnie co 6-8 tygodni). Po przyjęciu 5 dawki leku na tułowi i kończynach pacjentki pojawiły się liczne, niewielkie, zaczerwienione i łuszczące się grudki, które zdiagnozowano jako łuszczycę kropelkową. Wdrożono leczenie miejscowe, po którym w przeciągu 3 tygodni zmiany łuszczycowe ustąpiły. Przerwanie terapii infliksymabem nie było konieczne, żadne nowe zmiany nie pojawiły się u pacjentki.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu w terapii choroby Crohn'a może prowadzić do rozwoju łuszczycy. W opisywanym przypadku zmiany udało się szybko wyeliminować leczeniem miejscowym, bez konieczności przerywania terapii infliksymabem.
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
<b>[386] El-Hag i wsp. 2008 (abstrakt)</b>	W publikacji opisano przypadek wystąpienia zapalenia pęcherzyków płucnych w następstwie stosowania terapii infliksymabem oraz azatiopryną w leczeniu łuszczycy. Z powodu niedostępności pełnej wersji artykułu brak jest danych na temat stanu, objawów i przebiegu leczenia pacjentki.
<b>WNIOSKI</b>	Terapia łączona z zastosowaniem infliksymabu oraz azatiopryny została powiązana z wystąpieniem działania niepożądanego w postaci zapalenia pęcherzyków płucnych.
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
<b>[387] Mössner i wsp. 2008</b>	W publikacji opisano 5 przypadków pacjentów (3 mężczyzn i 2 kobiety) leczonych infliksymabem z powodu łuszczycy plackowatej, u których w trakcie lub po terapii rozwinęła się krostkowica dłoni i stóp. W dwóch z pięciu opisanych przypadków pojawieniu się krostkowicy dłoni i stóp nie towarzyszyło pogorszenie zmian łuszczycowych.
<b>WNIOSKI</b>	Prezentowana publikacja po raz pierwszy opisuje przypadki wystąpienia działania niepożądanego terapii infliksymabem w postaci krostkowicy dłoni i stóp. Nie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia infliksymabem było konieczne.
	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>
<b>[388] May i Hogan, 2007</b>	54-letnia kobieta od 25 lat chora na łuszczycę oraz łuszczycowe zapalenie stawów, od 6 lat była leczona infliksymabem (3 mg/kg w 0, 2 i 6 tygodniu leczenia, od 8 tygodnia dawkę zwiększono do 5 mg/kg i kontynuowano przez 16 miesięcy, ostateczną dawką stosowaną przez ostatnie 19 miesięcy było 6 mg/kg). PASI pacjentki zmniejszyło się z 44,3 przed leczeniem do 1,8 (odnotowane podczas ostatniego badania).
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
	Opis przypadku ilustruje niezwykłą skuteczność i bezpieczeństwo w stosowaniu infliksymabu przez bardzo długi okres czasu. Przez 6 lat terapii pacjentka regularnie miała wykonywane badania kliniczne, uwzględniające funkcje wątroby i poziom białka CRP. W trakcie terapii pacjentki nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ani chorób infekcyjnych związanych z immunosupresją.
<b>WNIOSKI</b>	W publikacji opisano po raz pierwszy szczegóły długotrwałej, sześciolietniej terapii infliksymabem u pacjentki z łuszczycą, z podkreśleniem wysokiego bezpieczeństwa stosowanego leczenia w porównaniu z innymi terapiami przeciwłuszczycowymi.
	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>
<b>[389] de Oliveira i wsp. 2008</b>	36-letni mężczyzna chory na łuszczycę od 12 lat, rozpoczął terapię infliksymabem (5 mg/kg w 0 i 3 tygodniu). Wcześniejsze terapie były nieskuteczne lub źle tolerowane przez pacjenta. Dwa dni po

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	przyjęciu pierwszej dawki infliksymabu u mężczyzny wystąpiły objawy grypo-podobne: gorączka, bóle mięśni oraz stawów, a także podwyższony poziom neutrofilii ( $13,2 \times 10^9/L$ ). Zastosowano leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i objawy (oprócz bólu stawów) ustąpiły w przeciągu 3 dni. Podanie drugiej dawki infliksymabu spowodowało natychmiastową reakcję w postaci zaczerwienienia, duszności, zawrotów głowy, ucisku w klatce piersiowej, bólu gardła oraz tachykardii. Infuzja leku została zatrzymana, a kiedy objawy ustąpiły, wznowiona ponownie, ale w mniejszym tempie. Następnego dnia pacjent zgłosił się do szpitala z wysoką gorączką oraz bólami mięśniowymi i stawowymi. Liczba neutrofilii wynosiła $35,5 \times 10^9/L$ . Wszystkie pozostałe wyniki były w normie (łącznie z wskaźnikami funkcjonowania wątroby i nerek). Neutrofilia ustąpiła samoistnie po 4 dniach, jednak nie podjęto kontynuacji leczenia infliksymabem.
<b>WNIOSKI</b>	Przypadek opisuje ostrą reakcję neutrofilii, która wystąpiła po infuzji infliksymabu. Mechanizm powodowania tak wysokiego wzrostu poziomu neutrofilii przez lek pozostaje nieznan.
<b>[390] Sladden i wsp. 2007</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>37-letnia kobieta z chorobą Crohn'a zdiagnozowaną w 2005 roku była leczona infliksymabem (w sumie 3 infuzje leku po 5 mg/kg w styczniu, czerwcu i lipcu 2006 roku). Terapia przyniosła całkowite wyleczenie stanu zapalnego jelit, jednak miesiąc po jej zakończeniu u pacjentki rozwinęła się krostkowica dłoni i stóp. Miejscowe leczenie w postaci maści przyniosło poprawę stanu zmian skórnych kobiety, jednak zaprzestanie terapii infliksymabem spowodowało nawrót choroby Crohn'a.</p>
<b>WNIOSKI</b>	W publikacji po raz pierwszy opisano wystąpienie krostkowicy dłoni i stóp jako działania niepożądanego w terapii infliksymabem z powodu choroby Crohn'a. Paradoksalnie, leki anty-TNF, które docelowo są stosowane w leczeniu chorób skóry takich jak łuszczyca, mogą również objawy tej choroby wywoływać. Mechanizm reakcji nie jest znany, jednak nie wyklucza się wzajemnej regulacji pomiędzy interferonem oraz TNF.
<b>[391] Delle Sedie i wsp. 2007</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>29-letnia kobieta, chora na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, od 2003 roku była leczona infliksymabem (6 mg/kg co 6 tygodni). Terapia przyniosła znaczną poprawę choroby i ustąpienie bólów lędźwiowych, jednak po 7 infuzji infliksymabu na skórze głowy, rąk i stóp kobiety pojawiły się zaczerwienione, łuszczące się obszary zdiagnozowane jako łuszczyca. Rozpoczęto miejscową terapię sterydami, która spowodowała regresję zmian skórnych. Miesiąc później pacjentka zgłosiła się do szpitala z bolesnymi guzkami na skórze kończyn dolnych (zdiagnozowanymi jako rumień guzowaty) oraz łuszczącymi się, swędzącymi plackami na tułowiu (zdiagnozowanymi jako wyprysk pieniążkowy). Przerwano terapię infliksymabem i rozpoczęto podawanie sterydów, które doprowadziło do ustąpienia zmian skórnych. Po 11 miesiącach pacjentka odnotowała nawrót bólów lędźwiowych, w związku z czym rozpoczęto terapię etanerceptem, który jak do tej pory nie wywołał działań niepożądanych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia chorób skórnych takich jak łuszczyca, rumień guzowaty oraz wyprysk pieniążkowy, indukowanych terapią anty-TNF. Mechanizm powstawania działań niepożądanych tego typu wciąż pozostaje niewyjaśniony.
<b>[392] Tektonidou i Skopouli, 2008</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>45-letni mężczyzna przyjmował infliksymab (5 mg/kg) z powodu łuszczycowego zapalenia stawów. Po 3 latach terapii u pacjenta wystąpiły objawy w postaci wysokiej gorączki, dreszczy, powiększenia śledziony, wysokiego poziomu białek ostrej fazy oraz pancytopenii. Przepuszczalną diagnozą była leiszmanioza, po tym jak pacjent przyznał, że jego pies 5 lat wcześniej zdechł z powodu zakażenia pierwotniakami <i>Leishmania</i>. Diagnoza potwierdziła się po dodatkowych testach.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Publikacja opisuje przypadek wystąpienia leiszmaniozy u pacjenta leczonego infliksymabem. Przepuszczalnie, antagonisty TNF mógł bezpośrednio przyczynić się do rozwinęcia infekcji lub reaktywować uśpione pasożyty w organizmie mężczyzny.
<b>[393] Martínez-Morán i wsp.</b>	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>42-letnia kobieta była leczona infliksymabem (200 mg/8 tygodni) z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po 11 dawce leku (16 miesięcy od rozpoczęcia terapii)</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
2007	u pacjentki wystąpiły swędzące, łuszczące się zmiany skórne na dłoniach, które po badaniach zdiagnozowano jako łuszczycę krostkową dłoni. Zastosowano miejscową terapię kortykosteroidami, która dała zadowalające rezultaty. Kontrola zmian skórnych za pomocą terapii miejscowej pozwoliła kontynuować terapię infliksymabem.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia działań niepożądanych w postaci łuszczycowych zmian skórnych, u pacjentów leczonych infliksymabem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.
[394] Severs i wsp. 2007 (abstrakt)	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> W publikacji opisano 3 przypadki pacjentów, u których stosowano terapię infliksymabem z powodu stanów zapalnych jelit i u których terapia ta wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci łuszczycy. Z powodu braku dostępu do pełnej wersji artykułu, brak jest danych na temat przebiegu leczenia oraz rozwoju łuszczycy u tych pacjentów.
WNIOSKI	Terapia infliksymabem we wskazaniach innych niż łuszczycy (czyli np. zapalenie jelit, choroba Crohn'a, itd.) może wywołać działania niepożądane w postaci łuszczycowych zmian skórnych różnych typów. Mechanizm tej reakcji nie został poznany.
[395] Vestergaard i wsp. 2007	Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 46-letni mężczyzna rasy białej ze zdiagnozowaną nasiloną łuszczycą uogólnioną ostrozapalną i łuszczycowym zapaleniem stawów, u którego w rodzinie odnotowano przypadki łuszczycy, a także atopii i egzemy skóry dłoni, został poddany leczeniu z zastosowaniem fototerapii UVB, smoły węglowej oraz miejscowo podawanych steroidów. Następnie wprowadzono leczenie systemowe metotreksatem. Kolejnym krokiem terapii było zastosowanie cyklosporyny (3 mg/kg/dzień) z włączeniem infliksymabu (5 mg/kg) w 0, 2, 6 i 14 tygodniu terapii i powtarzaniem infuzji co 8 tygodni. Po siódmej infuzji u pacjenta rozwinął się ostry liszajec, do którego leczenia zastosowano dikloksacylinę (500 mg trzy razy dziennie przez 10 dni), jednocześnie wstrzymując terapię infliksymabem. Dwa dni po kolejnej infuzji infliksymabu u pacjenta wystąpiła ostra erytrodemia i wypryski kontaktowe na torsie, plecach, ramionach i twarzy, a także liszajec. Uzyskano pozytywny wynik testu na obecność w organizmie bakterii <i>Staphylococcus aureus</i> . Zastosowano dikloksacylinę (jak poprzednio) oraz miejscowo steroidy, zwiększono także dawkę cyklosporyny do 200 mg dziennie. Biopsje wykazały atopowe zapalenie skóry, co potwierdzono na podstawie podwyższonego poziomu przeciwciał IgE w surowicy wynoszącego 16 163 (normalne < 150). Wstrzymanie stosowania infliksymabu poskutkowało ustąpieniem egzemy oraz nawrotem łuszczycy.  68-letni mężczyzna rasy białej z silną łuszczycą krostkową i plackowatą został poddany terapii infliksymabem, po wcześniejszym leczeniu acytretyną, mykofenolanem mofetylu, hydroksymocznikiem, sulfasalazyną i alefaceptem. U pacjenta występował nawracający katar. Podczas 8 cyklu podawania infliksymabu u pacjenta rozwinęła się egzema rozprzestrzeniająca się od goleni po tors, plecy, kończyny górne – najintensywniejsza na łokciach i grzbietowej części kolan. Pojawił się liszajec, eozynofilia i wzrost poziomu białka C-reaktywnego. Biopsja wykazała zapalenie skóry. Wstrzymanie terapii infliksymabem, zastosowanie miejscowo steroidów, podawanie dikloksacyliny (500 mg trzy razy dziennie przez 10 dni), a także rozpoczęcie terapii cyklosporyną (3mg/kg/dzień) poskutkowało ustąpieniem egzemy w ciągu kilku tygodni. W niedługim czasie po zmniejszeniu dawki cyklosporyny nastąpił nawrót łuszczycy.
WNIOSKI	Opis dwóch wymienionych przypadków wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Atopowe zapalenie skóry było już wcześniej opisywane u pacjentów leczonych tym przeciwciałem. Mechanizm indukcji egzemy podczas stosowania terapii anty-TNF- $\alpha$ nie jest poznany, a zatem u pacjentów, u których wcześniej występowały problemy z atopią, należy zachować szczególną ostrożność podczas terapii infliksymabem.
[396] Uriarte i wsp. 2007	Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>41-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w wieku 14 lat nieleczoną łuszczycą plackowatą, oraz ze zdiagnozowanym w wieku 21 lat łuszczycowym zapaleniem stawów, a także z regularnie występującym bólem osiowym kręgosłupa i poważnie ograniczoną zdolnością poruszania się, został poddany leczeniu infliksymabem (5 mg/kg). Tydzień po trzecim cyklu infliksymabu u pacjenta doszło do silnego nawrotu łuszczycy, początkowo występującej na stopach i stopniowo zajmującej praktycznie całą powierzchnię ciała, z towarzyszącym świądem i obrzękiem kończyn dolnych. Po wykonaniu biopsji skóry u pacjenta rozpoznano silną dermatozę łuszczycopodobną. Zawieszono leczenie infliksymabem i podawano metotreksat (15 mg/tydzień), leki antyhistaminowe, środki zmiękczające skórę oraz miejscowo steroidy. Pacjent powrócił do swojego stanu sprzed rozpoczęcia terapii infliksymabem w ciągu 4 tygodni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Silny nawrót zmian łuszczycowych podczas stosowania terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> był już opisywany przez kilku autorów, jednak mechanizm tego zjawiska nadal nie został poznany. Opis przypadku wskazuje więc na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem.</p>
<b>[397] Takahashi i wsp. 2007</b>	<p align="center">Opis przypadków.</p> <p align="center"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p align="center">Nie analizowano.</p> <p align="center"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>21-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną chorobą Crohna został poddany leczeniu infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni). Sześć tygodni po czwartym cyklu podawania infliksymabu na torsie i kończynach pacjenta pojawiła się swędząca wysypka rumieniowata, a podczas badań laboratoryjnych wykazano nieprawidłową liczbę płytek krwi (<math>42,3 \times 10^4/\mu\text{L}</math>) oraz zwiększony poziom białka C-reaktywnego (1,22 mg/dL; normalny poziom <math>&lt;0.3</math>). Biopsja skóry wykazała jej rogowacenie, obecność nadmiernie zrogowaciałego naskórka, a także zaburzenia gospodarki wodnej komórek skóry, co wskazywało na dermatozę łuszczycopodobną. Zastosowanie miejscowe maści z kortykosteroidami poskutkowało zagojeniem się ran. Infliksymab został ponownie użyty do terapii, a powtórne pojawienie się wysypki nie miało miejsca.</p> <p>29-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna została poddana leczeniu infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni) począwszy od sierpnia 2005 roku. Cztery tygodnie po czwartym cyklu infliksymabu u pacjentki pojawiła się bolesna wysypka rumieniowata z krostami na dłoniach i podeszwach stóp, a podczas badań laboratoryjnych wykazano nieprawidłową liczbę płytek krwi (<math>39,6 \times 10^4/\mu\text{L}</math>). U pacjentki zdiagnozowano hiperplazję łuszczycopodobną z obecnością krost wypełnionych neutrofilami. Poza tym rozszerzone naczynia w brodawkach skórnych wskazywały na łuszczycę krostkową. Miejscowe stosowanie maści z kortykosteroidami oraz leczenie psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA poskutkowało gojeniem się ran. U pacjentki wykryto przeciwciała anti-infliksymab, jednak 8 tygodni po ostatnim cyklu infliksymabu zmiany ustąpiły. Nie udało się wyleczyć wysypki na dłoniach i podeszwach stóp pacjentki, jednak nie zaobserwowano nasilenia się wysypki po powtórnym rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p> <p>30-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna została poddana leczeniu infliksymabem (3 mg/kg co 6 tygodni) począwszy od czerwca 2001 roku. Trzy tygodnie po piątym cyklu infliksymabu na tułowie i pośladkach pacjentki pojawiła się swędząca wysypka rumieniowata, a podczas badań laboratoryjnych wykazano nieprawidłową liczbę krwinek białych (<math>9\ 760/\mu\text{L}</math>), nieprawidłowy poziom albuminy w surowicy (3,1 g/dL) oraz zwiększony poziom białka C-reaktywnego (1,72 mg/dL; normalny poziom <math>&lt;0.3</math>). Biopsja skóry wykazała jej rogowacenie, obecność nadmiernie zrogowaciałego naskórka, a także zaburzenia gospodarki wodnej komórek skóry, czyli objawów typowych dla zmian łuszczycowych. Zastosowanie maści kortykosteroidowej poskutkowało gojeniem się ran, jednak wysypka łuszczycopodobna pozostała na tułowie pacjentki. Jednocześnie nie zaobserwowano nasilenia się wysypki po powtórnym rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p> <p>42-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna została poddana leczeniu infliksymabem (5 mg/kg co 6 tygodni) począwszy od października 2002 roku. Trzy tygodnie po piątym cyklu infliksymabu u pacjentki wystąpiła swędząca wysypka rumieniowata na kończynach. Biopsja skóry wykazała jej rogowacenie, obecność nadmiernie zrogowaciałego naskórka, a także zaburzenia gospodarki wodnej komórek skóry, czyli objawów typowych dla zmian łuszczycowych. Zastosowanie maści kortykosteroidowej poskutkowało gojeniem się ran, jednak wysypka łuszczycopodobna pozostała na dłoniach i podeszwach stóp pacjentki. Jednocześnie nie zaobserwowano nasilenia się wysypki po powtórnym rozpoczęciu terapii infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy czterech wymienionych przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem, podobnie jak innymi rodzajami terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, są znanym działaniem niepożądanym tego typu leczenia, jednak poważne zmiany skórne takie jak opisane w tym raporcie wysypki i zmiany łuszczycopodobne, są rzadko odnotowywane. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>ściłą kontrolą lekarzy.</p>
<p>[398] Cavailles i wsp. 2007 (abstrakt)</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      39-letnia kobieta ze zdiagnozowanym kortykoido-zależnym zapaleniem powięzi (choroba Shulmana), została poddana leczeniu infliksymabem. Dwa miesiące po trzecim cyklu terapii u pacjentki pojawiła się łuszczycza zwykła oraz łuszczycza krostkowa dłoni i stóp. Zmiany łuszczycowe uległy pogorszeniu w ciągu miesiąca po kolejnym cyklu infliksymabu. Ponieważ terapia nie przynosiła korzyści w leczeniu zapalenia powięzi typu Shulmana, infliksymab został wycofany, a pacjentce podano azatioprynę, co poskutkowało po sześciu miesiącach ustąpieniem zmian łuszczycowych oraz możliwością kontroli zapalenia powięzi u pacjentki.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Infliksymab, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>omimo tego, <math>\alpha</math> jest stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Opis tego przypadku wskazuje na wystąpienie łuszczycy po zastosowaniu infliksymabu u pacjentki, u której nigdy wcześniej nie odnotowano tego typu choroby, nie wystąpiła ona również u członków rodziny pacjentki. Mechanizm odpowiedzialny za takie działanie infliksymabu nie został jeszcze poznany, a zatem wskazane jest zachowanie ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest leczone tym przeciwciałem.</p>
<p>[399] Umeno i wsp. 2007</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      38-letnia Japonka ze zdiagnozowaną w 2002 roku chorobą Crohna (typu okrężnicowego) była leczona systemowo prednizolonem (maksymalna dawka 60 mg/dziennie) oraz okresowo azatiopryną. Podczas leczenia pacjentka stała się odporna na leczenie prednizolonem, a ponadto przestała tolerować azatioprynę. Pacjentka została poddana terapii infliksymabem w październiku 2005 roku (5 mg/kg); 13 tygodni po rozpoczęciu terapii na podeszwach stóp pacjentki pojawiły się małe krosty, a następnie, po czwartym cyklu infliksymabu, na dłoniach, stopach, ramionach, nogach i pośladkach pacjentki stopniowo rozwijała się wysypka, której towarzyszyły krosty, świąd i rumień. Po biopsji u pacjentki rozpoznano hiperplazję łuszczycową z patologicznym rogowaceniem naskórka oraz poszerzeniem naczyń włosniczkowych w brodawkach skórnych, co jest typowe dla łuszczycy krostkowej. Miejscowe leczenie zmian skórnych steroidami nie przyniosło efektów, więc odstawiono terapię infliksymabem i zastosowano prednizolon. Zmiany łuszczycowe reagowały na terapię prednizolonem, jednak była to reakcja krótkotrwała i po zmniejszeniu dawki leku zmiany skórne nawracały. Pacjentkę poddano leczeniu etretynatem w połączeniu z niskimi dawkami prednizolonu, co poskutkowało ustąpieniem zmian skórnych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy choroby Crohna, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Opis tego przypadku wykazuje konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest leczone tym przeciwciałem.</p>
<p>[400] Antoniou i wsp. 2007</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>                      35-letni, nieotyły mężczyzna z nadciśnieniem, hiperurykemią i nieleczoną hipertriglicydemią, a także dwuletnim, ostrym, unieruchamiającym łuszczycowym zapaleniem stawów oraz ze zdiagnozowaną 7 lat wcześniej łuszczycą, po próbach leczenia fototerapią UVA i wąskopasmowym UVB, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także podawanym miejscowo steroidami i maścią kalcypotriolową, został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg). W drugim tygodniu terapii, przed drugim cyklem podawania infliksymabu, u pacjenta wystąpił znaczny wzrost poziomu trójglicerydów (z 384 mg/dL do 1129 mg/dL; normalny poziom &lt; 155 mg/dL), a także wzrost poziomu cholesterolu całkowitego, HDL i LDL. Terapia infliksymabem została przerwana, a po miesiącu poziom całkowitego cholesterolu był w normie, poziom trójglicerydów był zbliżony do tego sprzed rozpoczęcia leczenia infliksymabem (491 mg/dL), natomiast po 5 miesiącach również poziom cholesterolu LDL miał wartość mieszczącą</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	się w normie. Odnotowano jedynie łagodny spadek poziomu cholesterolu HDL.
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Pacjenci z łuszczycą wykazują różne zaburzenia stężeń lipidów we krwi, takie jak spadek poziomu HDL czy też wzrost poziomu LDL i trójglicerydów. Natomiast skutki leczenia infliksymabem pozostają kontrowersyjne, ponieważ istnieją badania, w których wywołuje on spadek poziomu cholesterolu czy trójglicerydów, natomiast w innych badaniach te same parametry wzrastają po zastosowaniu terapii tym przeciwciałem. Zatem, wskazana jest ostrożność w przypadkach stosowania infliksymabu, zwłaszcza u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami stężeń lipidów.
<b>[401] Jeudy i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>59-letnia kobieta chorująca od 20 lat na reumatoidalne zapalenie stawów została poddana leczeniu infliksymabem. Po 18 miesiącach od pierwszego cyklu infliksymabu u pacjentki wystąpiła nietypowa wysypka rumieniowata, której towarzyszył stan zapalny, początkowa niewydolność nerek oraz wysoki poziom przeciwciał przeciwjądrowych, w tym anti-dsDNA. Wycofanie infliksymabu spowodowało ustąpienie zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem są znanym działaniem niepożądanym terapii, a indukcja przeciwciał przeciwjądrowych, w tym anti-dsDNA jest także często opisywana u pacjentów leczonych terapiami anti-TNF- $\alpha$ . Zatem, wskazana jest ostrożność i stała obserwacja pacjenta w trakcie leczenia infliksymabem.
<b>[402] Angelucci i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>28-letni mężczyzna z przewlekłą chorobą Crohna zdiagnozowaną w 2001 roku, leczony mesalazyną (2,4 g/dziennie) i steroidami, a następnie azatiopryną, został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg w tygodniu: 0, 2, 6 a następnie kolejne infuzje co 8 tygodni – łącznie 13 cykli). Każda infuzja była poprzedzona podaniem 100 mg hydrokortyzonu. Trzy dni po 13 cyklu infliksymabu u pacjenta pojawiły się zmiany skórne w postaci czerwonych krost na nadgarstkach, skórze głowy, stopach i nogach, a następnie także na plecach i ramionach, pokrywające łącznie 75% powierzchni ciała. Początkom rozległych zmian krostkowych towarzyszyły świąd i gorączka. Na podstawie biopsji u pacjenta wykazano objawy charakterystyczne dla łuszczycy. Pacjent trzy miesiące przed wystąpieniem zmian skórnych zażywał azatioprynę. Terapię infliksymabem została wstrzymana i rozpoczęto leczenie miejscowe, które okazało się nieskuteczne. Rozpoczęto terapię steroidami (prednizon 0,7 mg/kg/dziennie) oraz azatiopryną (2 mg/kg/dziennie), co poskutkowało częściowym ustąpieniem zmian skórnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane wywołane infliksymabem, podobnie jak innymi rodzajami terapii anti-TNF- $\alpha$ są znanym działaniem niepożądanym tego typu leczenia. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy.
<b>[403] Sri i wsp. 2007 (abstrakt)</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent ze zdiagnozowaną nasiloną łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów został poddany terapii infliksymabem. Wystąpiło u niego zapalenie kości i szpiku.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anti-TNF- $\alpha$ w organizmie, ale



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane. Infliksymab zdaje się również powodować zwiększone ryzyko infekcji u pacjentów poddanych tego typu terapii.
[404] Berthelot i wsp. 2007	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>39-letni biały mężczyzna, u którego w październiku 2002 roku została zdiagnozowana łuszczycza oraz podostra postać skórna tocznia rumieniowatego, leczony przez miesiąc bezskutecznie metotreksatem (15 mg/tygodniowo), został poddany terapii infliksymabem (początkowo 3 mg/kg, następnie 5 mg/kg). Pięć dni po drugiej dawce infliksymabu u pacjenta wystąpiło silne pogorszenie zapalenia stawów wymagające hospitalizacji. Cofnięcie zmian łuszczycowych nastąpiło po zastosowaniu alefaceptu (15 mg/tygodniowo, 5 cykli), natomiast do leczenia tocznia zastosowano hydroksychlorochinę (200 mg/dziennie).</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy choroby Crohna, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. W opisanym przypadku nastąpiło natomiast zaostrzenie objawów zapalenia stawów. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy.</p>
[405] Roux i wsp. 2007	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>42-letnia kobieta ze zdiagnozowanym 16 lat wcześniej silnym, symetrycznym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, niepaląca, w której rodzinie nie było przypadków łuszczycy czy zaburzeń endokrynologicznych, została poddana 30-miesięcznej terapii infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni) i metotreksatem (10 mg/tygodniowo). W każdym 6 tygodniu cyklu infliksymabu, u pacjentki pojawiała się łuszczycza krostkowa dłoni i stóp, która ustępowała 5 dni po kolejnej dawce leku. Po 30 miesiącach terapii łuszczycza krostkowa dłoni i stóp pojawiła się ponownie, jednak po wstrzymaniu terapii infliksymabem, zmiany łuszczycowe nie ustąpiły.</p> <p>32-letnia kobieta, chorująca przez 7 lat na silne, symetryczne, reumatoidalne zapalenie stawów, paląca, w której rodzinie nie było przypadków łuszczycy ani zaburzeń endokrynologicznych, została poddana terapii infliksymabem (3 mg/kg co 8 tygodni). Po 7 miesiącach na podszewkach jej stóp rozwinęła się krostkowica oraz pojawiły się rumieniowate zmiany skórne na nogach, ramionach i tułowiu. Poziom przeciwciał przeciwjądrowych wzrósł ( z 1/1280 do 1/6400). Biopsja skóry wykazała objawy takie same jak w przypadku wyżej opisanej pacjentki. Przerwano leczenie infliksymabem i rozpoczęto podawanie etanerceptu (25 mg, dwa razy tygodniowo), co spowodowało ustąpienie zmian skórnych.</p>
WNIOSKI	<p>Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Łuszczycza krostkowa dłoni i stóp bywa jednym ze działań niepożądanych podczas stosowania terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, przy czym częściej pojawia się u osób palących, zatem u nich należy szczególnie zwracać uwagę na pojawiające się zmiany skórne podczas terapii.</p>
[406] Tosti i wsp. 2006	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>43-letni mężczyzna z łuszczycą krostkową został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg). Trzy miesiące później, po czwartym cyklu infliksymabu, u pacjenta wystąpiło ostre łysienie plackowate, pokrywające 40% powierzchni skóry głowy. Terapia infliksymabem została wstrzymana na życzenie pacjenta. Rozpoczęto leczenie miejscowe łysienia plackowatego z użyciem propionianu klobetazolu (0,05%), co spowodowało całkowite ustąpienie zmian.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anty-TNF- $\alpha$ w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane, najczęściej skórne, np. pojawienie się zmian łuszczycowych czy opisane w tym przypadku, łysienie plackowate.
[407] Malaviya i wsp. 2006 (abstrakt)	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent ze zdiagnozowaną łuszczycą został poddany terapii infliksymabem. Wystąpiła u niego apoptoza leukocytów (miejskowa oraz krwi obwodowej).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ różne działania niepożądane. W tym przypadku wykazano wpływ infliksymabu na zaburzenia układu odpornościowego
[408] Goncalves i wsp. 2006	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 61-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów została poddana leczeniu infliksymabem. Po siódmym cyklu terapii u pacjentki pojawiły się silne zmiany skórne z grudkami rumieniowatymi i rozprzestrzeniającymi się obszarami łuszczenia na rękach i stopach. Na podstawie biopsji u pacjentki rozpoznano łuszczycę krostkową z nadmiernym rogowaceniem naskórka, pęcherzami i naciekami neutrofilowymi.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy czy zapalenia stawów, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
[409] Thielen i wsp. 2006	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 63-letni mężczyzna z ostrą chroniczną łuszczycą plackowatą, leczony wcześniej efalizumabem i metotreksatem, po których nastąpiło nasilenie choroby, został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg) i metotreksatem (15 mg/tygodniowo), tydzień po wstrzymaniu leczenia efalizumabem. Po pierwszym cyklu infliksymabu łuszczycza rozprzestrzeniła się na torsie, kończynach górnych i szyi, z kolei tydzień po drugim cyklu leczenia u pacjenta zaobserwowano erytrodermię łuszczycową oraz obrzęk kończyn dolnych i gorączkę (37,9°C). Leczenie miejscowe dipropionianem betametazonu (0,05%) i kalcypotriolem (0,005%) przyniosło znaczną poprawę w ciągu 6 dni.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
[410] Sakellariou i wsp. 2007	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>52-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w 1988 roku silną łuszczycą, zdiagnozowanym w 1990 roku zapaleniem stawów obwodowych oraz zdiagnozowaną w 2002 roku nefropatią IgA, został poddany leczeniu infliksymabem (3,6 mg/kg). Nie wykazano działań niepożądanych, kontynuowano skuteczne leczenie.</p> <p>46-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w 1990 roku łuszczycą, zdiagnozowanym w 1998 roku zapaleniem stawów oraz w 2002 roku nefropatią IgA, w marcu 2003 roku został poddany terapii infliksymabem (3,9 mg/kg). W sierpniu 2004 roku łuszczycowe zapalenie stawów zaczęło się pogarszać (jednocześnie zaobserwowano wzrost ESR &gt; 30 mm/w pierwszej godzinie oraz nasilenie proteinurii – poziom białka w moczu dobowym &gt; 2 g). Zastosowanie obok infliksymabu także metotreksatu (15 mg/tygodniowo) oraz cyklosporyny (150 mg/dziennie) poskutkowało poprawą stanu pacjenta oraz spadkiem poziomu białka w moczu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli u niektórych pacjentów obserwowane są jedynie rezultaty pozytywne terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", czego skutkiem może być silniejszy nawrót choroby.</p>
<b>[411] Ruiz-Jimeno i wsp. 2006</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>47-letnia kobieta z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczona wcześniej bezskutecznie metotreksatem i leflunomidem oraz metotreksatem i kwasem foliowym, została poddana terapii infliksymabem w 2003 roku. Skutki terapii okazały się pozytywne, jednak w czerwcu 2004 roku u pacjentki wystąpiło drętwienie prawej części twarzy, a następnie pogorszenie ostrości wzroku, postępujący niedowład ciała, drętwienie w prawej górnej kończynie i niedowład w lewej górnej kończynie. U pacjentki podczas rezonansu magnetycznego wykazano uszkodzenia istoty białej i obszary hiperintensywne w mózgu oraz rdzeniu kręgowym. W rodzinie pacjentki odnotowano przypadek stwardnienia rozsianego (chorowała siostra pacjentki). Pacjentkę poddano leczeniu metyloprednizolonem oraz immunoglobulinami, jednak w styczniu 2005 roku nastąpił nawrót choroby – u pacjentki zdiagnozowano nowe zmiany w rdzeniu kręgowym. Kolejne leczenie dużymi dawkami steroidów i immunoglobulin nie przyniosło efektów. Pacjentka została poddana leczeniu mitoksantronem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, wystąpienie lub nasilenie chorób demielinizacyjnych. Zatem, należy zachować szczególną ostrożność w terapii tym przeciwciałem u osób, w których rodzinach zdarzały się przypadki chorób demielinizacyjnych.</p>
<b>[412] Yazdani-Biuki i wsp. 2006</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>33-letni mężczyzna, u którego zdiagnozowano łuszczycowe zapalenie stawów, był leczony infliksymabem. Leczenie zostało wstrzymane w kwietniu 2003 roku z powodu remisji zapalenia stawów i wznowione od października 2003 roku wskutek nawrotu choroby. W czasie przerwy w terapii infliksymabem u pacjenta nastąpił nawrót wcześniejszej cukrzycy, jednak 3 miesiące po powtórny rozpoczęciu terapii infliksymabem objawy te ustąpiły.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na pozytywne efekty działania infliksymabu nie tylko w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, ale także cukrzycy. Niezbędne są dalsze badania w tym kierunku, jednak należy zwrócić również uwagę na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, ponieważ nie zostały poznane dokładne mechanizmy jego działania w organizmie.</p>
<b>[413] Volpe i wsp. 2006</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>70-letnia kobieta ze zdiagnozowanym, opornym na leczenie reumatoidalnym zapaleniem stawów, została poddana w marcu 2000 roku terapii infliksymabem (3 mg/kg) w połączeniu z prednizonem. Po 9 cyklach leczenia na nogach pacjentki pojawiły się duże, łuszczące się zmiany, a na paznokciach zmiany typowe dla łuszczycy. Biopsja skóry wykazała hiperplazję, patologiczne rogowacenie naskórka oraz neoangiogenezę w warstwie dermalnej skóry. W październiku 2002 roku rozpoczęto terapię kalkypotriolem, a w grudniu 2002 roku odstawiono infliksymab, co w ciągu następnego tygodnia poskutkowało ustąpieniem zmian skórnych. W lipcu 2003 roku terapia infliksymabem została wznowiona, jednak po 3 cyklach leczenia zmiany łuszczycowe pojawiły się ponownie w nasilonym stopniu. Po całkowitym zaprzestaniu terapii infliksymabem w marcu 2004 roku, zmiany skórne cofnęły się.</p> <p>56-letni mężczyzna cierpiący na zdiagnozowane w wieku 50 lat HLA-B27 pozytywne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, w marcu 2004 roku rozpoczął terapię infliksymabem. Cztery miesiące później na nogach pacjenta pojawiły się rumieniowate, łuszczące się zmiany skórne. Zdiagnozowano łuszczycę. Pacjent został poddany leczeniu kalkypotriolem, bez wstrzymania infliksymabu. Nastąpiła poprawa ale nie doszło do całkowitego cofnięcia zmian skórnych.</p>
<p style="text-align: center;"><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Skórne działania niepożądane, w tym pojawienie się zmian łuszczycowych wywołanych infliksymabem to znane działania niepożądane terapii. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty leczenia, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.</p>
<p style="text-align: center;"><b>[414] Tektonidou i wsp. 2007</b></p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>60-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym 11 lat wcześniej reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczony metotreksatem, cyklosporyną, solami złota i steroidami, został poddany terapii infliksymabem (3 mg/kg) w połączeniu z metotreksatem (12,5 mg/tygodniowo) i prednizonem (10 mg/dziennie). Pięć miesięcy później u pacjenta wystąpiło osłabienie kończyn górnych i dolnych, które nasiliło się po kolejnym cyklu podawania infliksymabu – pojawiły się trudności w podnoszeniu prawego ramienia, w trzymania przedmiotów, w wykonywaniu precyzyjnych ruchów palcami, a także niezdolność chodzenia. U pacjenta wykazano zwiększoną szybkość sedymentacji erytrocytów (65 mm/h) i poziom białka C-reaktywnego (54 mg/l). Wstrzymano leczenie infliksymabem i podawano pacjentowi gamma-globulinę (1g/kg/dziennie), co po 4 miesiącach poskutkowało cofnięciem się objawów neurologicznych.</p> <p>56-letnia kobieta ze zdiagnozowanym 5 lat wcześniej reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona metotreksatem, leflunomidem i prednizonem, została poddana terapii infliksymabem (3 mg/kg). Miesiąc po trzeciej infuzji u pacjentki wystąpiło drętwienie i parestezja kończyn dolnych, a podczas badań zdiagnozowano polineuropatię aksonalną sensoryczną. Wstrzymano terapię infliksymabem, i rozpoczęto podawanie gamma-globuliny, co poskutkowało ustąpieniem zmian neurologicznych po dwóch miesiącach.</p>
<p style="text-align: center;"><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Neuropatia obwodowa jest powszechnym efektem neurotoksycznym towarzyszącym niektórym terapiom. Ze względu na słabo poznane mechanizmy powstawania neuropatii podczas stosowania terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, wskazana jest szczególna ostrożność i obserwacja pacjenta podczas leczenia infliksymabem.</p>
<p style="text-align: center;"><b>[415] Wahie i wsp. 2006</b></p>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>64-letni mężczyzna, chorujący od 45 lat na nasiloną łuszczycę, którego indeks PASI wynosił 25, cierpiący również na nadciśnienie i chorobę naczyń mózgowych, leczony wcześniej bezskutecznie psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, a także metotreksatem, hydroksymocznikiem, azatiopryną, acytretyną oraz estrami kwasu fumarowego, został poddany terapii infliksymabem (dwie infuzje leku w odstępie dwutygodniowym, dawka: 5 mg/kg). Tydzień po drugiej dawce infliksymabu poziom aminotransferazy alaninowej wzrósł u pacjenta do 569 IU/L (prawidłowy zakres: 0 – 45</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	IU/L), natomiast poziom gamma-glutamylotranspeptydazy do 77 IU/L (prawidłowa wartość: 0 – 50 IU/L). Po wstrzymaniu terapii infliksymabem, poziom aminotransferazy obniżył się do prawidłowego poziomu w ciągu 4 tygodni. Pacjent odmówił wykonania biopsji wątroby. Dalsze leczenie prowadzono z użyciem etanerceptu oraz metotreksatu.
<b>WNIOSKI</b>	Działania niepożądane związane z uszkodzeniami wątroby były już opisywane u pacjentów leczonych infliksymabem - czasami prowadziły one do konieczności przeszczepu wątroby, a nawet do śmierci. Opisany przypadek wskazuje na konieczność zachowania ostrożności oraz stałego monitorowania pacjenta w trakcie terapii infliksymabem.
<b>[416] Berthelot i wsp. 2005</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>54-letni biały mężczyzna chorujący od 37 lat na łuszczycę plackowatą, leczony przez wiele lat nieskutecznie psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, został poddany terapii efalizumabem. W maju 2003 roku u pacjenta zdiagnozowano chorobę Crohna. Pięć dni po wstrzymaniu leczenia efalizumabem pacjentowi podano infliksymab (5 mg/kg). Dziewięć dni po podaniu przeciwciała na nogach pacjenta pojawiła się silna, pogarszająca się, swędząca wysypka, rozprzestrzeniająca się na resztę ciała. Po wykonaniu biopsji u pacjenta stwierdzono nietypowe, gęste nacieki komórek T CD3+CD8+ w przestrzeniach okołonaczyniowych skóry z ogniskowym epidermotropizmem - na tej podstawie zdiagnozowano ziarniniaka grzybiastego z komórek CD8+. Wykazany został wzrost liczby komórek T CD3+CD8+ (2043/μl), stosunek CD4 do CD8 wynoszący 0,43 oraz częściowa ekspresja markera NK CD56. Miesiąc później u pacjenta nastąpiła poprawa wartości stosunku CD4-CD8 (wartość: 0,53), a miejscowe zastosowanie tramcinolonu poskutkowało ustąpieniem zmian skórnych. Pacjent otrzymał kilka kolejnych dawek infliksymabu, co poskutkowało poprawą jego stanu związanego z chorobą Crohna.</p> <p>64-letni biały mężczyzna cierpiący od 20 lat na nietypowe, wypryskowe wysypki skórne na nogach oraz chorujący od 3 lat na silne reumatoidalne zapalenie stawów został poddany terapii metotreksatem trwającej od września 2000 roku do stycznia 2003 roku. W czerwcu 2002 roku do leczenia włączono infliksymab (5 mg/kg co 8 tygodni). Po czwartym cyklu infliksymabu u pacjenta wystąpiło silne dwustronne powiększenie węzłów chłonnych pachowych i pachwinowych. Na podstawie biopsji zdiagnozowano chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów. Zastosowanie dwóch cykli chemioterapii (chlorambucyl/winblastyna/prokarbazyna/prednizon) nie przyniosło poprawy. W marcu 2003 roku u pacjenta rozpoczęto leczenie według zmodyfikowanego schematu Stanford V (mechlometamina/ doksorubicyna/ etopozyd), a we wrześniu 2003 roku kontynuowano terapię infliksymabem. Kolejna biopsja wykazała chorobę limfoproliferacyjną T-komórkową. W listopadzie 2003 roku pacjent rozpoczął terapię prednizonem, następnie trimetoprymem sulfa. Kolejnym krokiem leczenia było przeprowadzanie fotoferez pozaustrojowych w połączeniu z zastosowaniem beksarotenu. Reumatoidalne zapalenie stawów leczono natomiast z zastosowaniem sulfasalazyny i hydroksychlorochiny.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisy dwóch przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności podczas terapii infliksymabem. Działania niepożądane w postaci skórnych chłoniaków T-komórkowych CD8+ mogą wystąpić w szczególności u pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami autoimmunologicznymi - np. z łuszczycą, czy z reumatoidalnym zapaleniem stawów, czyli u pacjentów, u których infliksymab jest najczęściej stosowany.
<b>[417] Adams i wsp. 2006 (abstrakt)</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Dwaj pacjenci ze zdiagnozowanymi chorobami zapalnymi jelit, zostali poddani leczeniu infliksymabem. Biopsje wykazały, że rozwinęła się u nich łuszczycy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis wyżej wymienionych dwóch przypadków wskazuje na wystąpienie łuszczycy po zastosowaniu infliksymabu u pacjentów, u których nigdy wcześniej nie odnotowano tego typu choroby. Infliksymab, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF-α pomimo tego, że jest stosowany w leczeniu m.in. łuszczycy, może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Wskazane jest zachowanie ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest leczone tym przeciwciałem.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<p>[418] Wegscheider i wsp. 2007</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>55-letnia kobieta cierpiąca na nawracające epizody dwustronnego idiopatycznego zapalenia błony naczyniowej oka oraz owrządzenia jamy ustnej, w której rodzinie odnotowano przypadki łuszczycy, była leczona bezskutecznie cyklosporyną oraz azatiopryną. Pacjentka została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg) w połączeniu z metotreksatem (15 mg/tygodniowo). Po trzecim cyklu terapii (6 tygodni) u pacjentki zaobserwowano nadmiernie rogowaciejące zmiany rumieniowe z małymi, białymi krostami na dłoniach i stopach, a także łuszczące się zmiany rumieniowe na skórze głowy i pierścieniowate wykwyty rumieniowe na plecach oraz kończynach dolnych. Zmiany postępowały w 14 i 24 tygodniu leczenia. Na podstawie biopsji zdiagnozowano łuszczycopodobne zapalenie skóry. Wstrzymanie terapii infliksymabem poskutkowało 4-miesięcznym, powolnym ustąpieniem zmian skórnych.</p> <p>18-letnia kobieta, ze zdiagnozowanym chronicznym idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej oka, leczona bezskutecznie metotreksatem w połączeniu z mykofenolanem mofetylu, została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg - lek podany w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni) oraz metotreksatem (12,5 mg/tygodniowo). Czwarty cykl terapii został opóźniony o dwa tygodnie, ze względu na przyjmowanie przez pacjentkę leków na zapalenie zatok. W piątym tygodniu po piątej infuzji infliksymabu, u pacjentki pojawiły się małe, czerwone plamy, pęcherze, nadżerki oraz łuszczące się, stwardniałe, żółtawe zmiany o średnicy 4-10 mm, w okolicach pachwiny oraz na udach, rozprzestrzeniające się w ciągu trzech kolejnych dni w okolicach jamy ustnej. U kobiety zdiagnozowano liszajec zakaźny. Tygodniowe leczenie cefalosporiną poskutkowało cofnięciem zmian chorobowych. Kolejny cykl infliksymabu podano pięć tygodni później i nie zaobserwowano nawrotu zmian skórnych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Infliksymab w trakcie terapii często powoduje działania niepożądane w postaci zmian skórnych, jednak czasami może on powodować również tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta. Opis dwóch powyższych przypadków – pacjentów leczonych infliksymabem z powodu zapalenia błony naczyniowej oka - wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, niezależnie od typu schorzenia, które jest traktowane tym przeciwciałem.</p>
<p>[419] Pallotta i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>50-letnia kobieta chorująca od 20 lat na łuszczycę oraz od roku na asymetryczne zapalenie stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, leczona nieskutecznie cyklosporyną, psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA oraz metotreksatem, została poddana terapii infliksymabem (400 mg w tygodniu 0, 2, 6 i 14). Po trzecim cyklu terapii u pacjentki wystąpiła wysoka gorączka i silny ból klatki piersiowej spowodowany wysiękiem opłucnowym. Poprawa stanu pacjentki nastąpiła po podaniu prednizolonu i cyprofloksacyny. Po kolejnym cyklu infliksymabu u pacjentki zdiagnozowano zespół toczniopodobny i rozpoczęto terapię prednizolonem, hydroksychlorochiną oraz metotreksatem. Trzy tygodnie później stan pacjentki uległ pogorszeniu, więc rozpoczęto leczenie metyloprednizolonem w połączeniu z metotreksatem. Stopniowe ustępowanie objawów klinicznych trwało przez kilka miesięcy.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Zespół toczniopodobny wywołany infliksymabem jest jednym z możliwych działań niepożądanych tego typu leczenia. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania działań niepożądanych zarówno podczas stosowania tego przeciwciała jak i innych typów terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, pacjenci powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy.</p>
<p>[420] Chavez-Lopez i wsp. 2005 (abstrakt)</p>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>33-letnia kobieta ze zdiagnozowanym łuszczycowym zapaleniem stawów, została poddana leczeniu infliksymabem (200 mg, co dwa tygodnie). Przed każdą infuzją infliksymabu, pacjentce podawano doustnie loratadynę oraz betametazon. Dwie minuty po drugiej infuzji przeciwciała u pacjentki wystąpiła duszność, niepokój, skurcze krtani, drżenie, wymioty, niedociśnienie tętnicze, tachykardia oraz</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	hipoksemia. Objawy ustąpiły w ciągu 45 minut, po zastosowaniu hydrokortyzonu, chloropiraminy, adrenaliny oraz tlenu.
<b>WNIOSKI</b>	Wstrząsy anafilaktyczne wywołane zastosowaniem infliksymabu w terapii były już opisywane przez niektórych autorów. Sytuacje takie zdarzają się w szczególności u pacjentów leczonych z powodu choroby Crohna. Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania szczególnej ostrożności i stałej obserwacji pacjenta podczas terapii infliksymabem.
[421] Chin i wsp. 2005	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>29-letnia Wietnamka, zażywająca wcześniej narkotyki, cierpiąca na depresję oraz od wielu lat na silną łuszczycę oporną na leki podawane miejscowo, tj.: glikokortykoidy, smołę węglową oraz olej kokosowy, a także na leczenie metotreksatem i mykofenolanem mofetylu, została poddana terapii infliksymabem w marcu 2002 roku. W ciągu tygodnia po pierwszej dawce leku nastąpiła znaczna poprawa stanu pacjentki, jednak leczenie zostało przerwane z powodu ciąży - terapię wznowiono w listopadzie 2002 roku. Dawki leku wahały się w granicach 8-12 mg/kg. W ciągu miesiąca po ostatniej dawce przeciwciała, u pacjentki wystąpiły duszności związane z suchym kaszlem oraz narastający obrzęk brzucha i obrzęki wokół oczu. Zdiagnozowano ostry zespół nerczycowy i rozpoczęto leczenie prednizolonem, lekami moczopędnymi, statyną oraz inhibitorem konwertazy angiotensyny. Cztery miesiące leczenia przyniosły stopniową poprawę stanu pacjentki, natomiast dalszą terapię łuszczycy prowadzono z zastosowaniem metotreksatu i cyklosporyny.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Działania niepożądane towarzyszące terapii infliksymabem to najczęściej zmiany skórne, czasami dochodzi też do występowania lub wznawiania ostrych zmian łuszczycowych u pacjenta. W opisanym przypadku wskutek terapii infliksymabem u pacjentki wystąpił zespół nerczycowy, co wskazuje na konieczność zachowania szczególnej ostrożności i stałej obserwacji chorych podczas leczenia tym przeciwciałem.
[422] Peramiguel i wsp. 2005	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>29-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Crohna, po próbach leczenia metotreksatem, celekoksybem i azatiopryną, została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg, 9 cykli począwszy od stycznia 2002 roku). W październiku 2003 roku na tułowie pacjentki pojawiły się rumieniowate, łuszczące się na brzegach wypryski i wykwitry przypominające łupież różowy. Przez kolejne tygodnie zmiany stopniowo szerzyły się, pokrywając obszary fałdów skórnych (pachy, pachwiny, zgięcia kolan i łokci, pępek, okolice kroczka) oraz dawne blizny i skórę głowy. Zaostrzenie zmian skórnych, które z czasem wyglądały na typowe zmiany łuszczycowe, było zbieżne ze wzrostem częstości infuzji infliksymabu (co 6 tygodni). Na podstawie biopsji zdiagnozowano łuszczycę: zaobserwowano przerosty łuszczycowe z patologicznym rogowaceniem naskórka oraz wrzodami wypełnionymi neutrofilami. Rozpoczęto leczenie miejscowe kalcyptriolem i dipropionianem betametazonu, a następnie zastosowano psoralen w połączeniu z promieniowaniem UVA, co w ciągu dwóch miesięcy poskutkowało zblednięciem prawie wszystkich zmian. Terapia infliksymabem nie została przerwana – cykle leczenia były powtarzane co 4-6 tygodni, a pozostałe niewielkie wykwitry łuszczycowe oraz pojawiające się kolejne zmiany skórne były leczone miejscowo.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab stosowany w leczeniu m.in. choroby Crohna, może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
[423] Germano i wsp. 2005	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>53-letnia kobieta, ze zdiagnozowanym 4 lata wcześniej łuszczycowym zapaleniem stawów, została poddana leczeniu cyklosporyną, fluokortolonem i metotreksatem. Z powodu niezadowolających rezultatów do terapii włączono infliksymab (3 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6, 14, a następnie co 6 tygodni) i jednocześnie wycofano cyklosporynę. Po trzech tygodniach, kiedy stan pacjentki poprawił się, wstrzymano podawanie fluokortolonu, natomiast kontynuowano terapię infliksymabem i metotreksatem. Po 6 infuzji infliksymabu zaobserwowano wzrost poziomu aminotransferaz i wstrzymano podawanie metotreksatu. Po 8 cyklu leczenia poziom aminotransferaz nadal wzrastał, więc wstrzymano również leczenie infliksymabem. U pacjentki utrzymywał się wysoki poziom aminotransferazy asparaginianowej oraz alaninowej, a także nastąpiło nasilenie łuszczycowego zapalenia stawów. Biopsja wykazała ostre zapalenie wątroby. W ciągu kilku miesięcy od odstawienia infliksymabu, poziom aminotransferaz wrócił do normy. Pozostano przy leczeniu pacjentki z użyciem fluokortolonu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab może powodować uszkodzenia wątroby, co zostało opisane w powyższym przypadku, a także przedstawione przez innych autorów. Metotreksat, który jest często dołączany do terapii infliksymabem, także może powodować uszkodzenia wątroby. Ze względu na brak znajomości mechanizmów powstawania tych działań niepożądanych, pacjenci poddawani terapii infliksymabem powinni pozostawać pod stałą obserwacją i ścisłą kontrolą lekarzy. Należy również zwracać szczególną uwagę na leki łączone z infliksymabem i wynikające z tego możliwe powikłania.</p>
<b>[424] Eisendle i Fritsch 2005</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>56-letni pacjent z silną łuszczycą uogólnioną, hiperkortyzolemią jątrogenną, miopatią, osteoporozą, cukrzycą wywołaną steroidami oraz żółtaczką typu B, leczony w początkowym stadium łuszczycy miejscowo podawanymi kortykosteroidami, a następnie, po nasileniu zmian skórnych, fototerapią oraz cyklosporyną, acyetryną oraz prednizolonem. Został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg) z jednoczesnym stopniowym wycofywaniem prednizolonu, który został całkowicie wykluczony z leczenia w ciągu trzech tygodni. Po drugim cyklu infliksymabu u pacjenta nastąpił wzrost poziomu białka C-reaktywnego (26,7 mg/dL), a na podstawie prześwietlenia klatki piersiowej zdiagnozowano prawostronne zapalenie płuc. Pacjentowi podawano imipenem, jednak dwa dni później wystąpiły u niego ostre duszności, wskutek czego pacjenta trzeba było podłączyć do respiratora. Po pięciu dniach pacjent zmarł z powodu wstrząsu septycznego i uszkodzeń wielonarządowych pomimo terapii dodatkowymi antybiotykami. Na podstawie badań pośmiertnych zdiagnozowano zapalenie płuc wywołane przez pałeczki <i>Legionella</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Jednym z częstych działań niepożądanych występujących podczas terapii tym przeciwciałem są, oprócz zmian skórnych, poważne infekcje, stąd też konieczność stałego monitorowania pacjentów poddanych leczeniu.</p>
<b>[425] Starmans-Kool i wsp. 2005</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>41-letni mężczyzna chorujący od 25 lat na ostre zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, a także na trudną do leczenia postać choroby Crohna, z wyleczonym rok wcześniej zespołem Sweeta, przyjmujący stale budesonid oraz sulfasalazynę, został poddany terapii infliksymabem (3 mg/kg). Po czwartym cyklu infliksymabu na podeszwach stóp pacjenta pojawiły się krostkowe zmiany skórne, które następnie rozprzestrzeniły się na dłonie oraz ramiona. Zdiagnozowano ostrą łuszczycę krostkową, wstrzymano terapię infliksymabem i rozpoczęto leczenie miejscowe klobetazolem. Po czterech miesiącach zmiany skórne cofnęły się i ponownie rozpoczęto infuzje infliksymabu.</p> <p>62-letnia kobieta, chorująca od 10 lat na seropozytywne, erozyjne reumatoidalne zapalenie stawów, przyjmująca od kilku lat sulfasalazynę, hydroksychlorochinę oraz leki na nadciśnienie, została poddana terapii infliksymabem (3 mg/kg). Po piątej infuzji leku u pacjentki wystąpiły krostkowe zmiany skórne na dłoniach i stopach, pojawił się też obrzęk i ból dłoni oraz kolan. Zdiagnozowano łuszczycę krostkową dłoni i stóp oraz nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów. Zastosowanie klobetazolu poskutkowało prawie całkowitym cofnięciem zmian skórnych w ciągu dwóch tygodni. Dodatkowo, wdrożono leczenie kortykosteroidami i zwiększoną dawką sulfasalazyny, co złagodziło objawy zapalenia stawów. Po miesięcznej przerwie, rozpoczęto</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	ponownie terapię infliksymabem.
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anti-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
<b>[426] Dumont-Berset i wsp. 2004</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>36-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę krostkową dłoni i stóp oraz ostre zapalenie stawów, został poddany leczeniu leflunomidem oraz infliksymabem (3 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6). Cztery dni po trzeciej infuzji infliksymabu na tułowie i kończynach pacjenta pojawiła się swędząca, grudkowo-pęcherzykowa wysypka rumieniowata. Biopsja wykazała gąbczaste zapalenie skóry z obrzękiem naskórka i wysiękami limfatycznymi. Wstrzymano terapię leflunomidem i infliksymabem oraz rozpoczęto leczenie miejscowe steroidami, co spowodowało poprawę stanu skóry z ciągu dwóch tygodni. Po miesiącu pacjentowi ponownie podano infliksymab (50 mg), lecz po dwóch dniach zaobserwowano u pacjenta takie same skórne działania niepożądane jak wcześniej. Wstrzymano więc terapię infliksymabem i rozpoczęto leczenie etanerceptem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anti-TNF- $\alpha$ w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane, najczęściej skórne, np. pojawienie lub nasilenie się zmian łuszczycowych, czy opisane w tym przypadku zapalenie skóry.
<b>[427] Haerter i wsp. 2004</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>57-letnia kobieta chorująca od 10 lat na reumatoidalne zapalenie stawów, została poddana leczeniu kortykosteroidami i sulfasalazyną, następnie metotreksatem oraz od grudnia 1999 roku cyklofosfamidem i azatiopryną, do których w maju 2000 roku dołączono infliksymab (3 mg/kg, podawany co miesiąc). W marcu 2002 roku u pacjentki zaobserwowano stopniowo postępujące pogorszenie wzroku w prawym oku. Podczas badania dna oka zauważono nacieki, krwotoki oraz zmętnienie ciała szklistego. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych u pacjentki zdiagnozowano zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii (CMV) i rozpoczęto 5 miesięczną terapię gancyklowirem oraz walgacyklowirem. Pięć tygodni po zakończeniu terapii antywirusowej u pacjentki zaobserwowano silne pogorszenie wzroku w lewym oku i kolejny raz na podstawie badania dna oka oraz wyników badań laboratoryjnych zdiagnozowano zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV. Zastosowano terapię walgacyklowirem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Infliksymab w połączeniu z innymi lekami może prowadzić do silnych, niebezpiecznych infekcji – w powyższym przypadku do zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV. Przed rozpoczęciem terapii przeciwciałami anti-TNF- $\alpha$ pacjenci, szczególnie ci, u których zaobserwowano zaburzenia widzenia, kaszel i duszności czy biegunkę, powinni zostać przebadani pod kątem infekcji CMV.
<b>[428] Fu i wsp. 2004</b>	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>                      Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>39-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną w 1992 łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, leczony wcześniej psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, acytretyną, sulfasalazyną, metotreksatem, cyklosporyną oraz prednizonem z sulfasalazyną, w kwietniu 2003 roku został poddany terapii infliksymabem (5 mg/kg, w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 22) w połączeniu z metotreksatem. W 28 tygodniu terapii infliksymabem u pacjenta pojawiła się gorączka (41°C), dreszcze, bóle głowy i mięśni. Na podstawie badań laboratoryjnych zdiagnozowano infekcję</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	bakteriami <i>Salmonella typhimurium</i> . Pacjenta leczono początkowo ceftriaksonem, a następnie cyprofloksacyną, co poskutkowało wyleczeniem infekcji w ciągu 10 dni.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Podobnie jak inne terapie anty-TNF- $\alpha$ , infliksymab powoduje zwiększone ryzyko infekcji u pacjentów poddanych tego typu terapii.
[429] Adams i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>81-letnia kobieta, u której zdiagnozowano chorobę Crohna, została poddana terapii prednizonem, antybiotykami, 6-merkaptopuryną oraz infliksymabem. Cztery tygodnie po trzeciej dawce infliksymabu na tułowi i kończynach pacjentki pojawiła się ostra wysypka. Po wykonaniu biopsji i badań laboratoryjnych zdiagnozowano systemowego chłoniaka anaplastycznego wielokomórkowego. Rozpoczęto leczenie metotreksatem, jednak po dwóch tygodniach pacjentka zmarła.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnych mechanizmów działania terapii typu anty-TNF- $\alpha$ , ale zaobserwowano wiele działań niepożądanych występujących podczas tego typu leczenia, począwszy od różnego rodzaju zmian skórnych, poprzez tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta, do silnych infekcji różnego rodzaju oraz do opisanej w tym przypadku indukcji agresywnych chłoniaków. Zalecane jest stałe monitorowanie stanu pacjenta podczas terapii tym przeciwciałem, a także nie podejmowanie tego typu leczenia bez wcześniejszej diagnostyki, jeżeli u pacjenta występują niepokojące objawy o nieznanym przyczynie.
[430] Dereure i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>47-letnia biała kobieta chorująca od 20 lat na reumatoidalne zapalenie stawów, leczona krystoterapią, lekami przeciwzapalnymi, metotreksatem i steroidami, została poddana terapii infliksymabem (200 <math>\mu</math>g co 6 tygodni). Dwa miesiące później na nogach pacjentki pojawiły się zmiany skórne typowe dla łuszczycy. Badania histologiczne potwierdziły łuszczycę. Miejscowe zastosowanie steroidów oraz kwasu salicylowego poskutkowało częściową poprawą stanu skóry. Kontynuowano terapię infliksymabem.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli początkowo obserwowane są pozytywne rezultaty terapii, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
[431] Thurber i wsp. 2004 (abstrakt)	<p>Opis przypadków.  <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>            Nie analizowano.  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent z przewlekłym, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego został poddany terapii infliksymabem. Pojawiły się u niego patologiczne zmiany skórne typowe dla łuszczycy krostkowej.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Łuszczycy krostkowej bywa jednym z działań niepożądanych występujących podczas stosowania terapii anty-TNF- $\alpha$ . Nawet jeżeli początkowo obserwowane są rezultaty pozytywne leczenia, to infliksymab może powodować tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[432] Chan i wsp. 2004 (abstrakt)	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Troje pacjentów poddano terapii infliksymabem. Wystąpiły u nich wyraźne objawy atopowego zapalenia skóry.</p>
WNIOSKI	Opisy przypadków wskazują na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnie mechanizmów działania terapii anty-TNF- $\alpha$ w organizmie, ale zaobserwowano u pacjentów różne działania niepożądane, najczęściej skórne, np. pojawienie się zmian łuszczycowych czy opisane w tym przypadku atopowe zapalenie skóry.
[433] Verea i wsp. 2004	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 46-letnia kobieta ze zdiagnozowaną w 1984 roku chorobą Crohna i z przetoką jelitową, leczona wcześniej steroidami, została poddana terapii infliksymabem (5 mg/kg, w tygodniu 0, 2 i 6). Po drugim cyklu infliksymabu na łokciach i kolanach pacjentki pojawiła się swędząca wysypka grudkowa, która zniknęła po kilku dniach. Po trzecim podaniu przeciwciała u kobiety wystąpiły nasilone zmiany skórne w postaci łuszczących się, swędzących wykwitów rumieniowych na dłoniach, łokciach, nogach i pośladkach, wskazujące na łuszczycę. Zmiany ustąpiły po wstrzymaniu terapii infliksymabem i miejscowym zastosowaniu octanu metyloprednizolonu. Pacjentka zmarła 7 miesięcy później z powodu zawału niedokrwinnego.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nawet jeżeli obserwowane są pozytywne rezultaty terapii tym przeciwciałem, to infliksymab może powodować, podobnie jak inne typy terapii anty-TNF- $\alpha$ , tzw. "paradoksalny efekt uboczny", jakim jest wystąpienie lub nawrót jeszcze silniejszych zmian łuszczycowych u pacjenta.
[434] Mahe i wsp. 2003	<p>Opis przypadków.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 47-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę uogólnioną od 20 lat, leczony psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA, acytretyną, metotreksatem, cyklosporyną oraz mykofenolanem mofetylu, w styczniu 2002 roku został poddany terapii infliksymabem (6 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6 i 10), jednak ze względu na brak poprawy stanu pacjenta, leczenie infliksymabem wstrzymano po trzech infuzjach. W kwietniu rozpoczęto ponownie leczenie cyklosporyną. Trzy tygodnie później na kończynach pacjenta pojawiło się 8 purpurowych, bezbolesnych guzków o średnicy 1-5 cm. Na podstawie biopsji i dalszych badań laboratoryjnych zdiagnozowano chłoniaka T-komórkowego CD30+. Wstrzymano terapię cyklosporyną. W ciągu czterech kolejnych tygodni nastąpiło prawie całkowite cofnięcie zmian skórnych u pacjenta.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem. Nadal nie poznano dokładnych mechanizmów działania terapii typu anty-TNF- $\alpha$ , ale zaobserwowano wiele działań niepożądanych występujących podczas tego typu leczenia, w tym indukcję chłoniaków u niektórych pacjentów. Zalecane jest stałe monitorowanie stanu pacjenta podczas terapii tym przeciwciałem, a także nie podejmowanie leczenia bez wcześniejszej diagnostyki, jeżeli u pacjenta występują niepokojące objawy o nieznanym przyczynie.
[435] Liberopoulos i wsp. 2002	<p>Opis przypadku.</p> <p>56-letni mężczyzna od 12 lat chorujący na łuszczycowe zapalenie stawów, nie reagujące na konwencjonalne leczenie. Pacjent nie chorował na gruźlicę i nie był na nią ostatnio narażony, próba tuberkulinowa była ujemna, a RTG klatki piersiowej prawidłowe. U pacjenta rozpoczęto podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg, według schematu 0, 2 i 8 tygodni. Równocześnie podawano metyloprednizon (16 mg/co drugi dzień) i metotreksat (12,5 mg/tydzień).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Po trzech wlewach infliksymabu nastąpiła znacząca poprawa w odniesieniu do nasilenia zapalenia stawów oraz zmian łuszczycowych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Po 10 tygodniach terapii infliksymabem u pacjenta wystąpiły: wysoka gorączka, pocenie nocne, kaszel. Badania laboratoryjne wykazały wątrobowokomórkowe i cholestatyczne zaburzenia czynności wątroby, rozsiałą hipergammaglobulinemię, oraz wzrost OB oraz poziomu białka C-reaktywnego, ferrytyny i <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny. W tomografii komputerowej płuc wykazano liczne, małe guzki, podczas gdy tomografia jamy brzusznej zobrazowała powiększenie węzłów chłonnych i wątroby, hypodensyjne zmiany w śledzionie, oraz nacieki na nerkach i nadnerczach. Biopsja wątroby i szpiku kostnego wskazała zapalenie węzłów chłonnych i głębokie zmiany martwicze bez obecności ziarniaka. W rozmazie płwociny znaleziono prątki kwasooporne, a reakcją PCR potwierdzono zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Pacjenta leczono izoniazydem, ryfampicyną, ethambutolem, pirazynamidem i pirydoksyną. U pacjenta rozwinęła się niewydolność wielonarządowa i zmarł w 25 dniu od czasu przyjęcia do szpitala.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że mimo iż pacjent nie zaliczał się do grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania (dobre wyniki badań przesiewowych), zmarł na skutek rozsianej gruźlicy niedługo po rozpoczęciu terapii infliksymabem. Stosowane badania przesiewowe w kierunku gruźlicy, rekomendowane przed rozpoczęciem podawania antagonistów TNF-<math>\alpha</math> nie dają wobec tego wystarczającej pewności dotyczącej wyeliminowania gruźlicy jako powikłania podczas terapii.</p>
<p>[436] Taylor i wsp. 2003</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p>65-letni mężczyzna z 10-letnią historią seropozytywnego, nadżerkowego, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycy, bez efektów terapeutycznych leczony metotreksatem, sulfasalazyną i prednizonem, bez objawów gruźlicy w historii choroby i nie poddany szczepieniu przeciw gruźlicy, z negatywnym testem Heaf i prawidłowym RTG klatki piersiowej. Pacjenta objęto leczeniem infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Terapia infliksymabem znacznie zredukowała objawy choroby podstawowej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po roku od rozpoczęcia terapii, podczas jednego z wlewów infliksymabu, u pacjenta zaobserwowano reakcję alergiczną na podanie leku. Terapię biologiczną wstrzymano, a objawy choroby podstawowej powróciły w okresie 6 tygodni. Leczenie infliksymabem wznowiono, a przed wlewem podano leki antyhistaminowe i metyloprednizon. Po dwóch tygodniach od wznowienia leczenia, u pacjenta pojawiła się gorączka i suchy kaszel. Objawy leczono antybiotykami, bez uzyskania poprawy. Stan pacjenta uległ pogorszeniu, z utrzymującą się gorączką, dreszczami, zlewnymi potami i utratą wagi. RTG i tomografia komputerowa pokazały prosówkowe zaciemnienia w dolnych partiach płuc i na tej podstawie zdiagnozowano gruźlicę. Wprowadzono leczenie izoniazydem, ryfampicyną, ethambutolem i pirazynamidem, ale tydzień później stan pacjenta uległ pogorszeniu: pojawiły się epizody gorączki do 42°C, poty, dreszcze, splątanie. Do leczenia wprowadzano kolejne antybiotyki – ceftazydym, lewofloksacyna, amikcyna, amoksycylina, bez wyraźnej poprawy kondycji pacjenta. Badania mikroskopowe i posiewowe płwociny i płynu oskrzelowego nie wskazywały infekcji. Po trzech tygodniach antybiotykoterapii wykonano biopsję płuca i wykazano obecność ziarniaków nieserowaciejących, charakterystycznych dla gruźlicy. Po czwartym tygodniu leczenia gorączka zmniejszyła się i stopniowo stan pacjenta się poprawiał. Nastąpił jednak nawrót objawów zapalenia stawów i łuszczycy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisany przypadek sugeruje, że u pacjentów leczonych infliksymabem wzrasta prawdopodobieństwo infekcji gruźliczej. Dodatkowo, przyjmujący terapię anti-TNF-<math>\alpha</math> (w tym przypadku infliksymab) są szczególnie oporni na leczenie przeciwgruźlicze. Aktywność TNF-<math>\alpha</math> jest niezbędna do tworzenia ziarniaków, które zmniejszają uszkodzenia tkanek przez prątki gruźlicy podczas zakażenia. Inhibicja TNF-<math>\alpha</math> może wobec tego ułatwiać szybkie rozprzestrzenienie zakażenia i następnie powodować opóźnienie w uzyskaniu efektów terapii przeciwgruźliczej. Objawy gruźlicy u chorych poddawanych terapii anti TNF-<math>\alpha</math> mogą być nietypowe, co utrudnia postawienie prawidłowej diagnozy i rozpoczęcie leczenia.</p>
<p>[437] Safa i wsp. 2011</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p>35-letnia kobieta od 3 lat chorująca na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, nie reagujące na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, adalimumabem i etanerceptem, w wywiadzie rodzinnym wskazująca występowanie łuszczycy, z równoczesnym brakiem łuszczycy w historii swojej choroby. U pacjentki rozpoczęto podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg według schematu 0, 2, 6 i co każde 8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po piątym wlewie infliksymabu u pacjentki zaobserwowano krostkowo-rumieniową wysypkę na dłoniach i podszewach stóp, która przekształcała się w zmiany łuszczycopodobne. Kliniczne i histopatologiczne symptomy wskazywały wystąpienie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp w reakcji na infliksymab, wobec tego zrezygnowano z terapii anty-TNF-α. U pacjentki zastosowano leczenie acyetryną, oraz miejscowo – kortykosteroidami i analogami witaminy D, ale po 6 miesiącach nie zaobserwowano poprawy. Po nawrocie objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, pacjentkę objęto leczeniem z ustekinumabem, podskórnie w dawce 45 mg w schemacie 0 i 4 tygodnie. Po 2 pierwszych iniekcjach nastąpiło duże pogorszenie łuszczycowych zmian skórnych. Nie zaobserwowano również korzystnego wpływu terapii ustekinumabem na objawy choroby podstawowej. Zaprzeszto podawania ustekinumabu, a po wprowadzeniu metotreksatu w dawce 15 mg/tydzień zmiany skórne uległy znacznej redukcji w przeciągu 2 miesięcy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa infliksymabem może wpływać na indukcję zmian łuszczycowych, w szczególności łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Co więcej, terapia ustekinumabem – przeciwciałem monoklonalnym, inhibitorem interleukiny 12 i 23, powodowała nasilenie zmian łuszczycowych wywołanych infliksymabem. Należy wobec tego zachować ostrożność podczas włączania ustekinumabu jako leczenia alternatywnego do antagonistów TNF-α.</p>
<b>[438] Imafuku i wsp. 2012</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku.</p> <p>37-letnia kobieta od 15 lat chorująca na ciężką łuszczycę i zapalenie stawów, leczona wcześniej adalimumabem z dobrymi rezultatami w redukcji objawów choroby podstawowej. Na skutek terapii adalimumabem (po 6 tygodniach od rozpoczęcia) u pacjentki rozwinął się pseudochłoniak i podawanie przeciwciała zakończono. Objawy pseudochłoniaka wycofały się, ale równocześnie nastąpił nawrót choroby podstawowej. U pacjentki rozpoczęto podawanie infliksymabu (brak danych dotyczących dawki i schematu podawania).</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;">Terapia zarówno adalimumabem, infliksymabem, jak i ustekinumabem redukowała objawy choroby podstawowej.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 6 tygodniach od podania infliksymabu, mimo pozytywnych efektów terapeutycznych uzyskanych w przypadku łuszczycy i zapalenia stawów, powróciły objawy pseudochłoniaka. Podawanie infliksymabu zakończono, a pacjentkę poddano naświetlaniu promieniami UV wraz z miejscowym stosowaniem sterydów i analogów witaminy D. Leczenie trwało 6 miesięcy, podczas których objawy choroby ze strony łuszczycy i zapalenia stawów uległy pogorszeniu. Wprowadzono terapię ustekinumabem w dawce 45 mg, w standardowym schemacie podawania. Po 4 tygodniach zaobserwowano prawie całkowity zanik zmian łuszczycowych, a po 4 miesiącach ustanie bólu stawów. Objawy pseudochłoniaka nie były obserwowane.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje, że zarówno terapia anty-TNF-α jak i ta skierowana przeciw IL-12/23 wydaje się skutecznie redukować objawy łuszczycy, jednak zdarzenia niepożądane występujące na skutek obu terapii mogą się znacznie różnić. Terapia anty-TNF-α u opisywanej pacjentki z łuszczycą powodowała wystąpienie objawów pseudochłoniaka, podczas gdy zahamowanie IL-12/23 nie dawało takich konsekwencji. Jako, że IL-23 występuje w późniejszych etapach kaskady cytokin w łuszczycy niż TNF-α, terapia anty-TNF-α ma szersze spektrum immunosupresji i jest mniej wycelowana w leczenie objawów łuszczycy niż inhibitor IL-23.</p>
<b>[439] Andrisani i wsp. 2013</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku.</p> <p>26-letnia kobieta z 6-letnią historią choroby Leśniowskiego-Crohna, po resekcji krętniczno-kątnicznej, bez wskazania łuszczycy w wywiadzie rodzinnym, z nietolerancją tiopuryn, leczona mesalazyną w dawce 3,2 mg/dzień i kortykosteroidami, a następnie objęta terapią z infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 tygodni.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;">Zaobserwowano dobry efekt terapeutyczny infliksymabu na chorobę Leśniowskiego-Crohna.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W osiem tygodni po trzecim wlewie infliksymabu, mimo poprawy w objawach choroby podstawowej, pacjentka skarży się na swędzenie skóry głowy i wypadanie włosów. Badania wskazują na obecność rumieniowych, łuszczących się, plackowatych zmian skóry głowy. Biopsje skóry potwierdzają łuszczycę. Terapia infliksymabem zostaje przerwana, a pacjentka otrzymuje leczenie prednizonem, oraz miejscowo klobetazolem. Po 4 tygodniach objawy łuszczycy ulegają zaostrzeniu, wraz z rozprzestrzeniającym się łysieniem. Dodatkowe objawy pogorszenia to: biegunka, stan</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>podgorączkowy i bóle brzucha. USG jelita nie wykazuje ropni czy przetok, ale wzrost unaczynienia i grubości ścian jelita. Badania krwi potwierdzają leukocytozę oraz podwyższony poziom białka C-reaktywnego. Pacjentka rozpoczyna terapię ustekinumabem w dawce 45 mg w tygodniu 0, 4 i co 12 tygodni. Objawy łuszczycy, łysienia, jak i choroby Leśniowskiego-Crohna ulegają poprawie. Całkowita remisja łuszczycy następuje po 6 miesiącach terapii.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia infliksymabem mimo, że skutecznie redukuje objawy choroby Leśniowskiego-Crohna, może powodować rozległe zmiany łuszczycowe skóry głowy i łysienie. W związku z dużym efektem terapeutycznym infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, decyzje o zawieszeniu/przerwaniu leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. W opisywanym przypadku stan pacjentki uniemożliwił dalsze podawanie infliksymabu, ale zamiana typu terapii biologicznej na ustekinumab skutkowała poprawą stanu pacjentki i brakiem skórnych zdarzeń niepożądanych.</p>
<p><b>[440] Sfikakis i wsp. 2005</b></p>	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 33-letnia kobieta z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, leczona infliksymabem (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni).</p> <p>Pacjent 2: 65-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona adalimumabem.</p> <p>Pacjent 3: 49-letni mężczyzna z chorobą Behçeta, objęty terapią z infliksymabem (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni).</p> <p>Pacjent 4: 43-letni mężczyzna z chorobą Behçeta, objęty terapią z zastosowaniem infliksymabu (w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni).</p> <p>Pacjent 5: 48-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona infliksymabem.</p> <p>Żaden z pacjentów nie wskazał łuszczycy w wywiadzie rodzinnym.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>U wszystkich pacjentów obserwowano dobry efekt kliniczny terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> na objawy choroby podstawowej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: 9 miesięcy po rozpoczęciu leczenia infliksymabem u pacjentki pojawiły się symetryczne, rumieniowe zmiany skórne na dłoniach i stopach. Dodatkowo, na ramionach, udach i tułowiu pojawiły się łuszczące, rumieniowe pola. Biopsja zmian skórnych stóp wykazała łuszczycowy przerost naskórka, oraz okołonaczyniowe nacieki limfocytowe w skórze właściwej. Zakończono podawanie infliksymabu, a pacjentkę objęto terapią etanerceptem. Obserwowano częściową redukcję zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 2: W dziewiątym miesiącu terapii adalimumabem na dłoniach i stopach pacjentki pojawiła się symetryczna, krostkowa wysypka z rumieniową i łuszczącą się skórą. Wysypka stopniowo rozprzestrzeniła się na łokcie, uda i ramiona. Obserwowano onycholizę prawego kciuka i zmiany na głowie podobne do łojotokowego zapalenia skóry. Biopsja zmian lewej dłoni wskazała parakeratozę, rogowacenie naskórka ze zmianami krostkowymi, okołonaczyniowe nacieki limfocytów w skórze właściwej z gromadzeniem neutrofilii w brodawkach skórnych. Leczenie miejscowe dało pozytywny efekt, więc terapii adalimumabem nie przerywano.</p> <p>Pacjent 3: 6 miesięcy po pierwszym wlewie infliksymabu na skórze głowy pacjenta pojawiła się rozległa, łuszcząca się wysypka rumieniowa. Biopsja wskazała na zmiany łuszczycowe, z parakeratozą, przerostem naskórka, rozszerzeniem naczyń włosowatych w brodawkach skórnych, oraz nacieki limfocytów i komórek wielojądrzastych w skórze właściwej. Przerwano terapię infliksymabem i miejscowo zastosowano sterydy, obserwując znaczną poprawę. Nawrót zmian łuszczycowych nastąpił po przywróceniu podawania infliksymabu.</p> <p>Pacjent 4: Podczas 7 miesiąca terapii infliksymabem na dłoniach i stopach pacjenta obserwowano krostkowe, bolesne zmiany skórne. Na łokciach i kolanach obecne były łuszczące się rumieniowe plamy, podobnie na skórze głowy, a na paznokciach rąk i nóg rozwinęła się onycholiza. Leczenie infliksymabem pierwotnie przerwano, obserwując poprawę zmian łuszczycowych po stosowaniu terapii miejscowej. Ze względu na znaczne pogorszenie objawów choroby podstawowej ponownie podawano infliksymab, mimo, że nastąpił nawrót zmian łuszczycowych.</p> <p>Pacjent 5: W trakcie 6 wlewu infliksymabu u pacjentki zaobserwowano reakcję anafilaktyczną na podawany lek, w związku z czym zaprzestano jego podawania. Pacjentkę z dobrym efektem objęto terapią etanerceptem, jednak po 7 miesiącach leczenia zaczęto obserwować zdarzenia niepożądane w postaci wysypki krostkowej na podszwach stóp wraz z rumieniem. Kliniczne badania potwierdziły łuszczycę, z łagodną hiperkeratozą na łokciach i w rejonie kości piszczelowej i onychodystrofię paznokci. Obraz histologiczny wykazał łuszczycowy rozrost naskórka z parakeratozą i grudkami wypełnionymi neutrofilami, rozszerzenie naczyń włosowatych w brodawkach skórnych, oraz nacieki limfocytów i neutrofilii w skórze właściwej. Zmiany skórne leczono miejscowo, kontynuując</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	podawanie etanerceptu.
<b>WNIOSKI</b>	Opisane przypadki wskazują, że terapia anti-TNF- $\alpha$ (infliksymab, adalimumab, etanercept) przewlekłych chorób zapalnych stawów może powodować indukcję łuszczycy. Pojawienie się zmian łuszczycowych nie koreluje z rodzajem choroby podstawowej czy zastosowanym inhibitorem TNF- $\alpha$ . Typowe cechy łuszczycy obserwowane były u wszystkich opisywanych pacjentów, czterech z nich dodatkowo wykazywało cechy krostkowicy dłoni i stóp, a trzech onycholizę paznokci. Indukcja zmian łuszczycowych wydaje się być działaniem niepożądanym obserwowanym dla całej grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ , a nie specyficznym dla danego typu antagonisty.
<b>[441] Kary i wsp. 2006</b>	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów (historia choroby 5-13 lat), po nie dającej efektów terapii przynajmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi, modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p>Pacjent 1: 41-letnia kobieta leczona adalimumabem w dawce 40 mg/tydzień, a po 9 miesiącach 40 mg co dwa tygodnie.</p> <p>Pacjent 2: 69-letnia kobieta poddawana terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.</p> <p>Pacjent 3: 65-letnia kobieta poddawana terapii adalimumabem w dawce 40 mg w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień). Wcześniej przez kilka miesięcy leczona etanerceptem (w dawce 25 mg dwa razy na tydzień) bez obserwowanych zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 4: 38 letni mężczyzna leczony <b>infliksymabem</b> w dawce 3 mg/kg w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień). W wywiadzie rodzinnym wykazano, że siostra pacjenta miała zdiagnozowaną łuszczycę.</p> <p>Pacjent 5: 67-letnia kobieta poddawana terapii adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień) i metotreksatem (15 mg/dzień). W wywiadzie rodzinnym wykazano, że brat pacjentki miał zdiagnozowaną łuszczycę.</p> <p>Pacjent 6: 49-letnia kobieta leczona <b>infliksymabem</b> w dawce 200 mg co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem (15 mg/tydzień). Wcześniej pacjentka była leczona etanerceptem (w dawce 25 mg dwa razy na tydzień) bez obserwowanych zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 7: 49-letnia kobieta poddawana terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy na tydzień.</p> <p>Pacjent 8: 63-letnia kobieta poddawana terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy na tydzień.</p> <p>Pacjent 9: 40-letnia kobieta poddawana terapii adalimumabem w dawce 40 mg co dwa tygodnie w połączeniu z metotreksatem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 4: Podawanie <b>infliksymabu</b> nie dawało wystarczającego efektu terapeutycznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. U pozostałych pacjentów skuteczności nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po 14 miesiącach terapii pacjentka zauważyła pojawienie się 10 małych pęcherzyków (średnica 2 mm) na jednej z kostek. W ciągu następnych tygodni zmiany rozwinęły się w swędzące krosty i rumień na dłoniach i stopach, ramionach, skórze głowy. Objawy kliniczne i histologiczne potwierdziły łuszczycę pospolitą. Przerwano stosowanie adalimumabu, jednak zmiany łuszczycowe nie zniknęły. Po 4 miesiącach pacjentkę objęto terapią etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu, z początkowo dobrym skutkiem, jednak w trzecim tygodniu leczenia zmiany skórne powróciły. Do etanerceptu dodano doustnie metotreksat w dawce 15 mg na tydzień, oraz leczenie miejscowe. Po 6 miesiącach nie zanotowano znaczącej poprawy, więc zastosowano <b>infliksymab</b> w dawce 100 mg/wlew, co skutkowało dużą poprawą w objawach łuszczycy już po pierwszym podaniu. Drugi wlew jednak przyniósł poważne pogorszenie się zmian łuszczycowych. Pacjentka zdecydowała o przerwaniu leczenia. Po roku pogorszenie w objawach zapalenia stawów spowodowało ponowne włączenie do terapii etanerceptu oraz metotreksatu. Ograniczone zmiany łuszczycowe pozostały na dłoniach i stopach.</p> <p>Pacjent 2: Po miesiącu stosowania etanerceptu na dłoniach i stopach pacjentki pojawiły się krosty i złuszczenia. Zdiagnozowano krostkowicę dłoni i stóp. Pacjentka przed zastosowaniem leczenia miała już objawy łuszczycowe, ale obecnie nieaktywne. Etanercept początkowo przerwano, zastosowano leczenie miejscowe na łuszczycę, a następnie przywrócono etanercept w dawce 25 mg/tydzień. Zmiany łuszczycowe pojawiają się około raz w miesiącu.</p> <p>Pacjent 3: Po 4 dniach od pierwszego podania adalimumabu na kończynach pacjentki pojawiły się łuszczące zmiany o średnicy ok. 10 mm. Zdiagnozowano łuszczycę zwykłą i na 5 tygodni zaprzestano</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>terapii adalimumabem. Po poprawie objawów łuszczycy kontynuowano iniekcje z adalimumabem.</p> <p>Pacjent 4: Trzy miesiące po pierwszym podaniu <b>infliksymabu</b> pacjent zaobserwował łuszczące się zmiany skórne o średnicy 2-20 mm na kończynach i brzuchu. Zdiagnozowano łuszczycę zwykłą. Ze względu na niewystarczającą poprawę w leczeniu objawów choroby podstawowej, po 2 miesiącach zmieniono rodzaj terapii biologicznej z <b>infliksymabu</b> na etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. Zaobserwowano poprawę w zakresie zmian skórnych, ale nadal efekt terapeutyczny był niewystarczający w kontekście redukcji objawów zapalenia stawów. Dopiero terapia adalimumabem (40 mg co dwa tygodnie) spowodowała poprawę w objawach zapalenia stawów, jednak po 6 tygodniach nastąpił nawrót łuszczycy (zmiany na udach).</p> <p>Pacjent 5: Po pięciu miesiącach od pierwszego podania adalimumabu u pacjentki obserwowano wystąpienie łuszczących się zmian rumieniowych (średnica nawet do 10 cm), oraz wysypki na dłoniach, ramionach, nogach i skórze głowy. Zdiagnozowano łuszczycę krostkową, która mimo wycofania z leczenia leflunomidu nie zanikała.</p> <p>Pacjent 6: Po 8 miesiącach od wprowadzenia terapii <b>infliksymabem</b> na nogach i podszewach stóp pacjentki pojawiły się łuszczące się zmiany skórne z rumieniem i krostami (zmiany o średnicy do 10 cm). Zdiagnozowano łuszczycę krostkową i wprowadzono leczenie miejscowe, kontynuując podawanie infliksymabu. Zmiany łuszczycowe o umiarkowanym nasileniu nadal były obserwowane. Pacjentka miała bezobjawową łuszczycę jeszcze przed rozpoczęciem terapii biologicznej.</p> <p>Pacjent 7: Łuszczące się, rumieniowe zmiany skórne o średnicy do 2 cm na ramionach i nogach pacjentki zaobserwowano po miesiącu terapii etanerceptem. Zdiagnozowano łuszczycę zwykłą, obecną już przed rozpoczęciem terapii biologicznej, ale prawie nie dającą wówczas objawów. Do etanerceptu dołączono leczenie metotreksatem (15 mg/tydzień) i leczenie miejscowe zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 8: Po dwóch miesiącach stosowania etanerceptu na kończynach i tułowie pacjentki obserwowano liczne łuszczące się, rumieniowe zmiany. Zdiagnozowano łuszczycę zwykłą, którą z dobrym skutkiem leczono miejscowo, bez przerywania terapii biologicznej.</p> <p>Pacjent 9: 11 miesięcy po rozpoczęciu leczenia adalimumabem u pacjentki wystąpiły krostkowe zmiany skórne na dłoniach, stopach, uszach i na linii włosów. Po zdiagnozowaniu łuszczycy zwykłej u pacjentki zakończono podawanie adalimumabu i wprowadzono leczenie cyklosporyną A. Ze względu na niewystarczający efekt terapeutyczny cyklosporyny na stan zapalny stawów, pacjentkę objęto leczeniem z zastosowaniem <b>infliksymabu</b> w dawce 200 mg co 8 tygodni. Zmiany skórne nie uległy pogorszeniu.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Mimo, że leczenie antagonistami TNF-<math>\alpha</math> jest jedną ze stosowanych terapii u pacjentów z łuszczycą w celu redukcji objawów choroby to terapia ta w zależności od zastosowanego inhibitora, może wpływać na nasilenie bądź pojawienie się <i>de novo</i> zmian łuszczycowych. Opisane przypadki potwierdzają, że różne typy terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów skutkowały powstawaniem zmian skórnych, diagnozowanych jako łuszczycy krostkowa lub zwykła. Wycofanie /zmniejszenie dawki czy zmiana inhibitora w terapii biologicznej prowadziło do istotnej poprawy objawów skórnych tylko u niektórych pacjentów. Nie można obecnie przewidzieć, która z zastosowanych terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> okaże się skuteczna (pod względem choroby podstawowej) czy szkodliwa (wystąpienie objawów łuszczycy) u danego pacjenta.</p>
<p>[442] Deng i wsp. 2006</p>	<p>Seria przypadków.</p> <p>5 pacjentów, w tym 3 kobiety i 2 mężczyzn, w wieku 34-65 lat, poddawanych terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> (2 pacjentów przyjmowało infliksymab, 1 etanercept, 1 adalimumab i 1 lenalidomid). 3 pacjentów chorowało na reumatoidalne zapalenie stawów, jeden na łuszczycowe zapalenie stawów, oraz jeden na szpiczaka mnogiego.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U wszystkich opisywanych pacjentów zaobserwowano pojawienie się charakterystycznej wysypki po rozpoczęciu terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> (u 3 pacjentów wysypka była obecna już w okresie 1-3 miesięcy po rozpoczęciu terapii biologicznej, u 2 osób zmiany pojawiły się po ponad roku stosowania leczenia). Zmiany skórne stanowiły swędzące plamki, lub stwardniałe grudki, o średnicy 1-4 cm, zazwyczaj o pierścieniowym ułożeniu, z wyraźnym centrum i podwyższonymi brzegami. Zmiany lokalizowały się na tułowie, ramionach i rękach. Diagnozy były zróżnicowane, w tym: ziarniniak obrączkowy czy rumień wielopostaciowy. U czterech pacjentów zaprzestano terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> i u trzech z nich po zakończeniu stosowania antagonistów TNF-<math>\alpha</math> obserwowano zanik zmian skórnych, a jeden pacjent zanotował znaczną poprawę w redukcji wysypki. Biopsja zmian skórnych u pacjentów wskazywała rozproszone, śródmiąższowe, ziarniniakowe nacieki do średnich i głębokich warstw skóry właściwej.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Nacieki składały się głównie z limfocytów i histiocyty, które wraz z częściowo zdegenerowanym kolagenem tworzyły strukturę ziarniniaków. W zmianach obecne były eozynofile, rozproszone neutrofile i wielojądrowe komórki olbrzymie. Okołonaczyniowe nacieki limfocytów obserwowano u dwóch pacjentów.</p> <p>Zmiany obserwowane u pacjentów określono jako śródmiąższowe ziarniniakowe zapalenie skóry (ang. <i>Interstitial Granulomatous Dermatitis</i>, IGD).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane przypadki wskazują, że terapia anty-TNF-<math>\alpha</math> podawana pacjentom niezależnie od wskazania może powodować zmiany skórne o cechach ziarniniakowego zapalenia skóry. Zmiany te nie są specyficzne dla jednego typu terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>, a były obserwowane zarówno podczas terapii infliksymabem, etanerceptem, adalimumabem jak i lenalidomidem. Należy brać pod uwagę ziarniniakowe zapalenie skóry podczas diagnozowania zdarzeń niepożądanych powstających na skutek terapii anty-TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<p>[443] Bovenschen i wsp. 2006</p>	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 24-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, traktowana licznymi lekami przeciwzapalnymi w tym: mesalazyną, prednizolonem, czy azatiopryną.</p> <p>Pacjent 2: 27-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, traktowana licznymi lekami przeciwzapalnymi w tym: mesalazyną, prednizolonem, czy azatiopryną, w ciągu ostatnich kilku miesięcy poddana terapii <b>infliksymabem</b> w połączeniu z azatiopryną.</p> <p>Pacjent 3: 59-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę plackowatą, leczony metotreksatem, prednizolonem, fumaranami, foto- i chemioterapią, obecnie objęty terapią alefaceptem w dawce 15 mg/tydzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: U pacjentki leczonej azatiopryną zaobserwowano liczne zmiany pigmentowe w górnej części ciała, głównie na dłoniach. Znamiona miały około 2 mm średnicy i nie powodowały swędzenia ani bólu. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność licznych śródskórnych znamion melanocytowych, bez oznak dysplazji.</p> <p>Pacjent 2: W ciągu czterech lat pacjentka obserwowała pojawianie się nowych znamion głównie na dłoniach i stopach. Badanie potwierdziło obecność licznych znamion o średnicy około 2 mm.</p> <p>Pacjent 3: U pacjenta zaobserwowano liczne znamiona głównie w okolicy tułowia, ramion i górnej części nóg. Średnica znamion wahała się w granicach 1-3 mm. Po 11 miesiącach, w okresie nasilenia mian łuszczycowych, pacjent był leczony etanerceptem w dawce 50 mg co dwa tygodnie, z dobrym efektem klinicznym na objawy choroby podstawowej. Po 3 tygodniach terapii u pacjenta obserwowano tworzenie się licznych znamion (średnica 1-3 mm) na tułowiu i w górnej części nóg, później na dłoniach i stopach.</p> <p>U opisywanych pacjentów zdiagnozowano wysiewne łagodne znamiona komórkowe barwnikowe.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadków wskazuje, że występowanie wysiewnych łagodnych znamion komórkowych barwnikowych może być konsekwencją terapii immunosupresyjnej, w tym terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów anty-TNF-<math>\alpha</math>. Nie obserwuje się korelacji między lokalizacją znamion, a zastosowanym typem terapii (najczęstszym miejscem występowania w przypadku każdego leku są dłonie i stopy). Nie jest pewne czy powstawanie zmian wynika z predyspozycji genetycznych i/lub upośledzenia odporności u pacjentów, czy też jest wynikiem reakcji na podawane leki. Opisywane przypadki wskazują na konieczność wykonywania okresowych badań skóry u pacjentów leczonych biologicznie, mając na względzie potencjalne ryzyko transformacji nowotworowej pojawiających się znamion.</p>
<p>[444] Sari i wsp. 2006</p>	<p>Opis przypadku.</p> <p>30-letnia kobieta od trzech lat chorująca na reumatoidalne zapalenie stawów, nie wskazująca zdiagnozowanej łuszczycy zarówno u siebie jak i w wywiadzie rodzinnym. Od 6 miesięcy bez efektów terapeutycznych leczona hydroksychlorochiną (400 mg/dzień), metotreksatem (podskórne iniekcje 20 mg/tydzień) i leflunomidem (20 mg/dzień). Przez ostatnie 2 miesiące pacjentkę objęto terapią anty-TNF-<math>\alpha</math>, stosując etanercept w dawce 50 mg/tydzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 2 miesiącach terapii etanerceptem u pacjentki zaobserwowano łuszczące się, rumieniowe i swędzące zmiany skórne na głowie, łokciach, brzuchu i w dolnej części pleców. Równocześnie pacjentce podawano tylko prednizon w dawce 6 mg/ dzień, metotreksat (10 mg/ tydzień) i diklofenak (150 mg/dzień). Badania laboratoryjne nie wykazały obecności przeciwciał przeciwjadrowych, czynnika reumatoidalnego, czy antygeny HLA-B27. Biopsja zmian skórnych wykazała łuszczycę zwykłą. Leczenie miejscowe kortykostekoidami nie przyniosło efektów, przerwano więc terapię etanerceptem i zmiany skórne zniknęły w przeciągu 10 dni. Objawy choroby podstawowej powróciły, więc po miesiącu ponownie wdrożono terapię etanerceptem. W efekcie u pacjentki powróciły zmiany łuszczycowe. Po dwóch miesiącach zdecydowano się zamienić typ terapii biologicznej na <b>infliksymab</b>, z dobrym efektem terapeutycznym na chorobę podstawową i brak nawrotu zmian łuszczycowych w przeciągu kolejnych 7 miesięcy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek wskazuje, że choć terapia anti-TNF-<math>\alpha</math> może indukować występowanie zmian łuszczycowych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nie wszystkie jej typy powodują te same zdarzenia niepożądane u poszczególnych chorych. Wynika z tego, że jeden typ terapii skutkujący pojawieniem się zdarzeń niepożądanych w postaci łuszczycy (w tym przypadku etanercept) był z dobrym rezultatem zastąpiony innym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> (infliksymabem), nie wywołującym zmian skórnych u pacjentki. Uniknięcie rozwoju łuszczycy u predysponowanych pacjentów, przy zastosowaniu innego inhibitora nie jest jednak oczywiste, ponieważ nie w każdym przypadku rozwój zmian łuszczycowych jest zależny od typu antagonisty. Sugeruje się, że u leczonych, u których w efekcie terapii inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> wystąpiła łuszczycza, ryzyko jej nawrotu wzrasta po ponownym podjęciu terapii tym samym czynnikiem. Konieczne jest zachowanie ostrożności przy ponownym włączaniu pacjentów do terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, zwłaszcza zmieniając jej typ, ponieważ poszczególne inhibitory TNF-<math>\alpha</math> różnią się czasem potrzebnym do wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>
[445] Cohen i wsp. 2007	<p style="text-align: center;">Seria przypadków.</p> <p>Pacjenci objęci terapią biologiczną (infliksymab, etanercept), nie wskazujący łuszczycy w wywiadzie rodzinnym.</p> <p>Pacjent 1: 70-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatnim testem na obecność przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowemu peptydowi (anty-CCP) i czynnika reumatoidalnego. Dodatkowo, u pacjentki zdiagnozowano nieaktywne i nie wymagające leczenia zapalenie wątroby typu C. U pacjentki rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 3 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 i co 8 tygodni.</p> <p>Pacjent 2: 53-letnia kobieta ze spondyloartropatią i chorobą Leśniowskiego-Crohna leczona chirurgicznie resekcją jelita krętego oraz doustnie azatiopryną, włączona do terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 3: 32-letnia kobieta ze spondyloartropatią oraz chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczona infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 tygodni.</p> <p>Pacjent 4: 56-letnia kobieta ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz chorobą Leśniowskiego-Crohna, po całkowitej kolektomii, leczona infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 5: 39-letni mężczyzna z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, poddany terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 6: 63-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dodatnim czynnikiem reumatoidalnym, po endoprotezoplastykach lewego biodra i obu ramion, poddana terapii infliksymabem w dawce 3 mg/kg, a z powodu braku skuteczności terapię zamieniono na etanercept w połączeniu z metotreksatem.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Obserwowano dobry efekt leczenia infliksymabem na zapalenie stawów.</p> <p>Pacjent 2: Leczenie infliksymabem skutkowało pozytywną odpowiedzią kliniczną w chorobie podstawowej pacjentki.</p> <p>Pacjent 3: Raportowano bardzo dobry efekt leczenia infliksymabem objawów spondyloartropatii.</p> <p>Pacjent 4: Odnotowano bardzo dobrą odpowiedź na infliksymab w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Pacjent 5: Pozytywna odpowiedź na terapię infliksymabem w przypadku choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 6: Brak odpowiedzi na leczenie infliksymabem. Poprawa w objawach zapalenia stawów dopiero po zastosowaniu etanerceptu wraz z metotreksatem.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po 25 wlewach infliksymabu u pacjentki zaobserwowano rumieniowe, łuszczące się, grudkowate zmiany skórne w pachwinach, okolicach kości łonowej, pępka i na nogach. Zmiany skórne były charakterystyczne dla łuszczycy. Wprowadzono terapię miejscową sterydami, kontynuując podawanie infliksymabu. Po 30 wlewie zmiany skórne nie były już widoczne.</p> <p>Pacjent 2: Po 6 dawce infliksymabu na tułowie, plecach, pośladkach, w obszarze kości łonowej, oraz na głowie pacjentki pojawiły się pęcherzykowe zmiany skórne. Badanie histologiczne wykazało parakeratozę, rogowacenie i nacieki limfocytów w skórze właściwej, sugerując łuszczycę. Zakończenie terapii infliksymabem nie spowodowało poprawy w zmianach skórnych. Poprawę przyniosło miejscowe leczenie zmian betametazonem. Nawrót objawów spondyloartropatii spowodował rozpoczęcie terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. W ciągu 36 godzin po pierwszej</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>iniekcji etanerceptu na powiekach, szyi i udach pacjentki pojawiły się łuszczycowe zmiany. Podawanie etanerceptu kontynuowano, a zmiany skórne ustąpiły po leczeniu miejscowym. Leczenie etanerceptem przerwano 2 miesiące później z powodu braku skuteczności w redukcji objawów choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 3: Trzy tygodnie po trzeciej dawce infliksymabu u pacjentki obserwowano łuszczące się, rumieniowe zmiany skórne na dłoniach i stopach, które następnie rozprzestrzeniły się na tułów. Zaprzeszanie podawania infliksymabu spowodowało zanik zmian skórnych. Po nawrocie zapalenia stawów zdecydowano o rozpoczęciu terapii etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu. Zmiany łuszczycowe w obrębie dłoni, stóp i paznokci obserwowane były już po drugiej iniekcji etanerceptu, wobec tego terapię biologiczną przerwano, a zastosowano leczenie miejscowe i metotreksat.</p> <p>Pacjent 4: Po 7 wlewie infliksymabu u pacjentki pojawiły się zmiany łuszczycowe w rejonie spojenia łonowego i sromu. Zmiany ustępowały po leczeniu miejscowym, więc terapię infliksymabem kontynuowano.</p> <p>Pacjent 5: Po upływie 10 miesięcy terapii infliksymabem na dłoniach pacjenta obserwowano pęcherzykowe i krostkowe zmiany skórne, które po 2 miesiącach obecne były również na podszwach stóp. Terapię infliksymabem kontynuowano, a zmiany skórne z dobrym skutkiem leczono miejscowo sterydami.</p> <p>Pacjent 6: Podczas leczenia etanerceptem u pacjentki rozwinęły się rumieniowe, łuszczące się zmiany skórne na nogach i przedramionach. Ze względu na nieskuteczne leczenie miejscowe, terapię etanerceptem przerwano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadków potwierdza, że terapia anti-TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, etanercept), niezależnie od wskazania na które została wprowadzona, może powodować indukcję łuszczycy lub zmian łuszczycopodobnych. Łuszczycy zależna od inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> częściej dotyczy odmiany krostkowej, a zmiany lokalizują się w miejscach rzadko spotykanych dla typowej łuszczycy: na dłoniach, stopach czy okolicach kości łonowej. Możliwość kontynuacji terapii lub jej zmiany na inny typ inhibitora wydaje się być zależna od predyspozycji poszczególnych pacjentów.</p>
<b>[446] de Gannes i wsp. 2007</b>	<p>Do badania zakwalifikowano 15 pacjentów (11 kobiet i 4 mężczyzn), wiek 19-78 lat, u których obserwowano pojawienie się/nawrót łuszczycy podczas stosowania terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> – etanerceptu (n=6), infliksymabu (n=5) i adalimumabu (n=4). 13 pacjentów miało zdiagnozowane reumatoidalne zapalenie stawów, 1 łuszczycowe zapalenie stawów, 1 seronegatywne zapalenie stawów.</p> <p>Szczegółowo opisano następujące dwa przypadki:  Pacjent 1: 41-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona refokoksybem, leflunomidem i etanerceptem  Pacjent 2: 59-letnia kobieta z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą, leczona etidronianem, prednizonem (5 mg/dziennie), metotrksatem, acyklowirem i infliksymabem.</p> <p>Ponadto, autorzy wykonali przegląd literatury z baz <i>MEDLINE</i> (od 1966 roku) i <i>PubMed</i> (od 1950 do 2005 roku) pod względem powiązań stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> a wystąpieniem zmian skórnych jak: wysypka, łuszczycy, łuszczycy dłoni i stóp, krostkowica dłoni i stóp.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Zastosowana terapia biologiczna miała korzystny efekt na chorobę podstawową u wszystkich pacjentów.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U 13/15 biorących udział w badaniu pacjentów po raz pierwszy obserwowano zmiany łuszczycowe (6 pacjentów objętych terapią etanerceptem, 5 infliksymabem i 4 adalimumabem), podczas gdy u dwóch pacjentów nastąpił nawrót łuszczycy w trakcie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>. Czas od rozpoczęcia terapii do pojawienia się łuszczycy wahał się od 2 do 62 miesięcy. U 9/15 osób zmiany łuszczycowe miały postać krost na dłoniach i stopach. Wśród pozostałych pacjentów obserwowano: łuszczycę kropelkową i łuszczycę plackowatą na tułowiu i kończynach, oraz łuszczycę skóry głowy. 2/15 pacjentów musiało przerwać terapię inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, podczas gdy u pozostałych 13/15 leczenie kontynuowano. U 4/15 pacjentów poprawa w zmianach skórnych nastąpiła po zastosowaniu miejscowej terapii korytkosteroidami.</p> <p>Pacjent 1: 26 miesięcy po rozpoczęciu terapii etanerceptem u pacjentki pojawiły się rumieniowe, krostkowate zmiany skórne na dłoniach i stopach. Biopsja potwierdziła łuszczycę. Terapia etanerceptem i leflunomidem została zakończona, a zmiany skórne leczono miejscowo sterydami i kalcypotriolem. Z powodu pogorszenia objawów choroby podstawowej terapię etanerceptem</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>przywrócono. Nie obserwowano nawrotu zmian łuszczycowych.</p> <p>Pacjent 2: 12 miesięcy po rozpoczęciu terapii infliksymabem u pacjentki obserwowano pojawienie się kropelkowych grudek i łuszczących blaszek na tułowiu, kończynach i dolnej części pleców, oraz stopach. Biopsja potwierdziła łuszczycę. Serologiczne badania wykazały obecność przeciwciał przeciwdrożdżowych. Terapia infliksymabem została zastąpiona podawaniem etanerceptu, a zmiany skórne leczono miejscowo. Rozwój zmian łuszczycowych postępował.</p> <p>Przegląd literatury wskazał 43 przypadki indukcji lub ciężkiego zaostrzenia łuszczycy u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi przyjmującymi terapię anti-TNF-<math>\alpha</math>. Dane były dostępne dla 21 kobiet oraz 11 mężczyzn. Skórne zmiany łuszczycowe obserwowano dla pacjentów z: zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (n=9), łuszczycą plackowatą (n=2), reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=26), wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (n=2), chorobą Leśniowskiego-Crohna (n=2) i Chorobą Behçeta (n=2). Pacjenci, u których obserwowano skórne zdarzenia niepożądane byli poddawani terapii odpowiednio adalimumabem (n=8), infliksymabem (n=24) lub etanerceptem (n=11). Indukcję łuszczycy obserwowano u 21 pacjentów, podczas gdy 10 wykazywało nasilenie już istniejącej choroby (nie znana jest historia 9 pacjentów). Większość z opisywanych zmian skórnych była diagnozowana jako krostkowica dłoni i stóp (n=28). 16 pacjentów kontynuowało terapię anti-TNF-<math>\alpha</math>, u 9 pacjentów terapię zakończono, z czego u 3 osób leczenie anti-TNF-<math>\alpha</math> wdrożono ponownie bez wystąpienia zmian skórnych (dane dla 18 pacjentów nie były dostępne).</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisane przypadki, oraz dane literaturowe wskazują, że u pacjentów predysponowanych ryzyko indukcji łuszczycy wzrasta po terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> (w szczególności wystąpienie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp). Prawdopodobnie inhibicja TNF-<math>\alpha</math> skutkuje miejscowym wzrostem produkcji IFN-<math>\alpha</math>, który poprzez aktywację lokalnych limfocytów T bierze udział w tworzeniu zmian łuszczycowych. Opis przypadków wskazuje również, że u pacjentów z łuszczycą zależną od terapii TNF-<math>\alpha</math> zazwyczaj nie ma konieczności zakończenia leczenia biologicznego, a zmiany skórne z powodzeniem mogą być leczone środkami o działaniu miejscowymi.</p>
<p>[447] Ubrani i wsp. 2007</p>	<p>Brak dostępu do pełnej wersji artykułu oraz do abstraktu.</p>
<p>[448] Carter i wsp. 2008</p>	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów, bez wskazania łuszczycy w wywiadzie rodzinnym.</p> <p>Pacjent 1: 27-letnia kobieta przyjmująca adalimumab (brak danych dotyczących dawki).</p> <p>Pacjent 2: 25-letnia kobieta od 18-tu miesięcy objęta terapią <b>infliksymabem</b> (brak danych dotyczących dawki) w połączeniu z prednizonem (5 mg/dzień).</p> <p>Pacjent 3: 46-letnia kobieta leczona etanerceptem (brak danych, dotyczących dawki) w połączeniu z leflunomidem (20 mg/dzień).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: U pacjentki leczenie adalimumabem dobrze wpłynęło na objawy zapalenia stawów.</p> <p>Pacjent 2: Obserwowano dobry efekt infliksymabu na zapalenie stawów u pacjentki.</p> <p>Pacjent 3: Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: W trakcie terapii adalimumabem (po 18 miesiącach) u pacjentki zaobserwowano łagodne, rumieniowe zmiany krostkowe na lewej dłoni (okolice kłębu kciuka), oraz na lewej stopie.</p> <p>Pacjent 2: Po 10 miesiącach terapii infliksymabem u pacjentki pojawiły się rumieniowe, łuszczące się, krostkowate zmiany na podszewach obu stóp. Ponadto, pacjentka zgłaszała nawracające od dwóch miesięcy zapalenia dróg moczowych.</p> <p>Pacjent 3: Trzy miesiąc po rozpoczęciu terapii etanerceptem u pacjentki wystąpiły rumieniowe i złuszczające się zmiany krostkowe na dłoniach i między palcami stóp. Stosowanie etanerceptu przerwano, ale zmiany skórne, mimo początkowej poprawy, nadal się utrzymywały.</p> <p>U wszystkich opisywanych pacjentek wykonano biopsję skóry i pobrano próbki krwi. Próbkę pobraną ze zmian skórnych oraz jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cell, PBMC) poddano analizie z wykorzystaniem reakcji PCR na obecność genów <i>Chlamydia trachomatis</i>. Wynik dla wszystkich próbek pochodzących z biopsji był pozytywny, podczas gdy tylko u pacjentki 1 wynik testu PCR był pozytywny także dla próbki PBMC.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadków wskazuje, że u trzech pacjentek z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych różnymi inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci wysypki o lokalizacji i charakterystyce łuszczycy krostkowej. Równocześnie, pacjentki te miały pozytywne wyniki testu PCR na obecność <i>C. trachomatis</i> w biopsjach zmian skórnych. Autorzy wskazują, że wysypka obserwowana w wyniku terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> może być wynikiem nowej lub ujawnienia się bezobjawowej dotychczas infekcji <i>C. trachomatis</i> i przyjmować postać <i>keratoderma blennorrhagicum</i> (zmiany w obrębie skóry i błon śluzowych), która łatwo może być mylona z łuszczycą dłoni i stóp. Podczas wprowadzania terapii antagonistami TNF-<math>\alpha</math> konieczna jest ostrożność związana z możliwością ujawnienia się dotychczas bezobjawowych infekcji.</p>
<b>[449] Roé i wsp. 2008 (abstrakt)</b>	<p>Opis 7 pacjentów objętych terapią biologiczną z powodu łuszczycy, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane w postaci zmian skórnych (4 pacjentów leczonych efilizumabem, 2 infliksymabem, a 1 etanerceptem).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Brak danych (dostępny tylko abstrakt).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Wśród zaobserwowanych działań niepożądanych były: erytrodermie – 2 pacjentów, krostkowica dłoni i stóp – 1, łuszczycyca odwrócona – 1, egzema – 1, dermatoza neutrofilowa – 1, wykwity grudkowe – 1.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis wskazuje, że terapie biologiczne u pacjentów z łuszczycą mogą skutkować różnymi zdarzeniami niepożądanymi w postaci zmian skórnych. Niezbędna jest prawidłowa diagnoza nowopowstałych zmian skórnych, w celu podjęcia decyzji dotyczącej zaniechania bądź kontynuacji terapii biologicznej.</p>
<b>[450] Perlmutter i wsp. 2009</b>	<p>Seria przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 31-mężczyzna z oporną na leczenie łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, z ujemną próbą tuberkulinową i prawidłowym RTG klatki piersiowej, leczony etanerceptem. Pacjent 2: 54-letni mężczyzna z łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, z negatywną próbą tuberkulinową, leczony cyklosporyną (stopniowo wycofywaną), oraz etanerceptem. Pacjent 3: 65-letni mężczyzna z łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, z pozytywną próbą tuberkulinową (15 mm), prawidłowe RTG klatki piersiowej, leczony izoniazydem, a po trzech miesiącach objęty terapią etanerceptem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Pacjent 1: Nie analizowano. Pacjent 2: Nie analizowano. Pacjent 3: U pacjenta obserwowano nawrót zmian łuszczycowych w trakcie terapii etanerceptem. Skuteczności klinicznej infliksymabu nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Pacjent 1: W trakcie terapii etanerceptem, powtórzona próba tuberkulinowa u pacjenta okazała się pozytywna (15 mm), przy nadal prawidłowym RTG klatki piersiowej. Wdrożono leczenie przeciwgruźlicze izoniazydem i przerwano terapię etanerceptem. Pacjentowi podano infliksymab, jednak po 9 miesiącach terapii skarżył się on na bóle głowy, stany podgorączkowe i złe samopoczucie. Badania wykazały podwyższony poziom CRP, a w tomografii komputerowej obserwowano zgrubienia bliższej części jelita czczego, oraz tylnej części dwunastnicy. Wyniki prób wątrobowych były podwyższone, a badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wskazało na limfocytarne zapalenie opon mózgowych. Nie wykryto obecności prątków gruźlicy w rozmazie AFB (ang. <i>acid fast bacilli</i>), hodowli i teście PCR. Tomografia komputerowa śródpiersia wykazała powiększenie węzłów chłonnych, a test AFP płynów wskazał obecność prątków. Zdiagnozowano rozsianą gruźlicę i gruźlicę zapalenie opon mózgowych. Do leczenia dodano rifampicynę, pirazynamid i ethambutol.</p> <p>Pacjent 2: Po zastosowanym leczeniu u pacjenta zaobserwowano pozytywny wynik próby tuberkulinowej. Zaprzestano podawania etanerceptu. U pacjenta pojawił się uporczywy kaszel, bóle głowy i stany podgorączkowe. Bronchoskopia potwierdziła adenopatię przywęzkową i nacieki na płucach. Zdiagnozowano gruźlicę prosówkową i zastosowano leczenie izoniazydem, rifampicyną, pirazynamidem i ethambutolem.</p> <p>Pacjent 3: Po 10 miesiącach stosowania etanerceptu nastąpił nawrót łuszczycy. Terapię etanerceptem zamieniono na wlewy infliksymabu. Po trzeciej dawce infliksymabu pacjent był hospitalizowany z powodu ospałości i uporczywego kaszlu. Zastosowano profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze izoniazydem, jednak RTG klatki piersiowej wskazało na zmiany charakterystyczne dla prosówkowej gruźlicy. Biopsja zmian potwierdziła rozpoznanie, a pacjenta leczono izoniazydem, rifampicyną, pirazynamidem i ethambutolem.</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Opisane przypadki wskazują, że terapia anty-TNF- $\alpha$ , tak etanerceptem jak i infliksymabem, zwiększa ryzyko zachorowania na gruźlicę. Wdrożone rekomendacje dotyczące stosowania antagonistów TNF- $\alpha$ znacznie obniżają odsetek pacjentów chorujących na gruźlicę w efekcie terapii, jednak nie eliminują całkowicie ryzyka. Ryzyko zachorowania na gruźlicę jest większe podczas terapii infliksymabem niż w przypadku etanerceptu, prawdopodobnie ze względu na różny molekularny mechanizm działania obu inhibitorów. Autorzy zwracają szczególną uwagę na: konieczność wykonywania testów wykrywających infekcje gruźliczą przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, odpowiednią terapię profilaktyczną, monitorowanie pacjentów w trakcie podawania inhibitorów TNF- $\alpha$ oraz ostrożne ponowne wprowadzanie terapii anty-TNF- $\alpha$ u pacjentów, u których była ona przerwana z powodu zdiagnozowanej gruźlicy.
<b>[451] Kowalick i wsp. 2009</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadku.</p> <p>51-letni mężczyzna z oporną na leczenie umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą, przez okres 30 miesięcy poddawany terapii anty-TNF-<math>\alpha</math> kolejno z zastosowaniem infliksymabu (krótkie wlewy w dawce <math>\approx 5</math> mg/kg, w schemacie 0, 2, 6 i 14 tygodni), adalimumabu (w dawce 40 mg co dwa tygodnie) i etanerceptu (50 mg dwa razy w tygodniu). Przed terapią biologiczną pacjent był traktowany fumaranami przez 4 lata, cyklosporyną A przez 2 miesiące oraz metotreksatem przez 5 tygodni bez rezultatów. Stosowano również naświetlania PUVA i UVB.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Zastosowanie infliksymabu skutkowało znaczną poprawą w objawach łuszczycy, ocenianą redukcją punktacji w skali PASI (z 32,6 do 1,8 punktu) i skali DLQI (z 5 do 1 punktu). Niestety odpowiedź na leczenie była krótkotrwała i po kolejnych wlewach infliksymabu, wykonywanych co 8 tygodni, nie obserwowano znaczącego efektu terapeutycznego. Po około 17 miesiącach od rozpoczęcia terapii infliksymabem nastąpił nawrót zmian łuszczycowych.</p> <p>12-tygodniowa terapia adalimumabem nie przyniosła oczekiwanych, terapeutycznych efektów.</p> <p>Po 12 tygodniach leczenia etanerceptem u pacjenta zaobserwowano poprawę, więc leczenie kontynuowano. Jednak po kilku miesiącach (około 10 miesięcy od rozpoczęcia podawania etanerceptu) zmiany łuszczycowe powróciły.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po zakończeniu terapii etanerceptem, kliniczne badania zmian barwnikowych skóry nie wykazały nieprawidłowości. Po dwóch miesiącach pacjent zgłosił pojawienie się nowej zmiany skórnej. Badania histopatologiczne wykazały, że u pacjenta rozwinął się <i>de novo</i> złośliwy czerniak skóry, o głębokości naciekania III zgodnie ze skalą Clarka oraz 0,82 mm według skali Breslawa.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisany przypadek wskazuje, że immunosupresja podczas długotrwałej terapii TNF- $\alpha$ , u pacjentów z łuszczycą plackowatą może mieć związek z rozwojem czerniaka złośliwego. Rekomenduje się zakończenie terapii antagonistami TNF- $\alpha$ po zaobserwowaniu rozwoju czerniaka.
<b>[452] Lozeron i wsp. 2009</b>	<p style="text-align: center;">Seria przypadków.</p> <p>5 pacjentów (4 mężczyzn i 1 kobieta), średnia wieku = 47 lat.</p> <p>Pacjent 1: 39-letni mężczyzna z ropniami mnogimi pach, leczony antybiotykami bez efektu terapeutycznego, poddany terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 i co każde 6 tygodni.</p> <p>Pacjent 2: 45-letni mężczyzna chorujący na łuszczycę, leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i metotreksatem, na skutek opornego na leczenie zapalenia stawów poddany terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg i schemacie 0, 2, 6 tygodni. Ze względu na brak efektów terapeutycznych rozpoczęto leczenie etanerceptem w dawce 50 mg/tydzień. Utrata skuteczności etanerceptu w redukcji objawów zapalenia skutkowało ponowny włączeniem infliksymabu w takiej samej dawce jak poprzednio.</p> <p>Pacjent 3: 40-letni mężczyzna z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą, od 5 lat leczony terapią anty-TNF-<math>\alpha</math> (początkowo etanerceptem, później adalimumabem, a obecnie infliksymabem w dawce 5 mg/kg – co 6, a następnie co 8 tygodni)</p> <p>Pacjent 4: 60-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna i gruźliczym zapaleniem stawów, leczona także na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, poddana terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 5: 50-letni mężczyzna z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczony adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 2: Zaobserwowano początkową poprawę po terapii infliksymabem, jednak później brak było efektów terapeutycznych. Zmiana terapii na etanercept też nie przyniosła spodziewanych efektów.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 3: Nie analizowano. Pacjent 4: Nie analizowano. Pacjent 5: Początkowa poprawa objawów choroby podstawowej po zastosowaniu adalimumabu, następnie utrata korzystnego efektu terapeutycznego. Konieczność podwojenia dawki adalimumabu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Pięć godzin po piątym wlewie dożylnym z infliksymabu pacjent zgłosił osłabienie, oraz cierpienie prawej ręki i palców stóp. Terapię infliksymabem zakończono, a kolejne tygodnie nie przyniosły pogorszenia objawów. Badanie neurologiczne potwierdziło osłabienie mięśni prawej ręki, osłabienie odruchów w prawym ramieniu i zmniejszenie czucia. Badania przewodzenia nerwów wykazało wieloogniskową neuropatię ruchową z blokiem przewodzenia. Początkowo pacjent odmówił leczenia, ale po braku poprawy w ciągu następnych 5 miesięcy, zastosowano u niego wlewy dożylnie immunoglobulin (terapia IVIG) w dawce 1 g/kg. Zanotowano znaczną poprawę w objawach neuropatii.</p> <p>Pacjent 2: W trakcie wlewu infliksymabu u pacjenta obserwowano hipertermię, a następnie w przeciągu 8 tygodni jego prawa ręka stopniowo była coraz słabsza, występował zanik mięśnia międzykostnego grzbietowego śródreżca, oraz mięśni unerwianych przez nerw łokciowy. Badanie odruchów i czucia nie wskazywało odchyłań od normy. Badanie przewodnictwa nerwów wykazało wieloogniskową neuropatię ruchową z blokiem przewodzenia. Ponadto, poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym był podniesiony. Leczenie anti-TNF-<math>\alpha</math> przerwano, a zastosowano terapię IVIG w dawce 2 g/kg, oraz wymianę osocza.</p> <p>Pacjent 3: Dawkę infliksymabu podwojono do 10 mg/kg, co skutkowało zaobserwowaniem u pacjenta parestezji wszystkich kończyn i bezwładu prawej stopy. Podawanie infliksymabu zakończono. Badania potwierdziły osłabienie mięśnia piszczelowego przedniego i mięśni międzykostnych. Odruchy głębokie były nieobecne, a czucie bólu w nogach i palcach rąk zredukowane. Zdiagnozowano demielinizacyjną asymetryczną neuropatię sensomotoryczną i zastosowano terapię IVIG w dawce 1 g/kg, później 2 g/kg, obserwując znaczną poprawę. Po 5 miesiącach nastąpił nawrót neuropatii, który wymagał kolejnej terapii IVIG.</p> <p>Pacjent 4: Po 6 miesiącach terapii infliksymabem pacjentka skarżyła się na uczucie drętwienia w nogach, niestabilne chodzenie, osłabienie nóg i mrowienie w rękach. Badanie neurologiczne potwierdziło osłabienie mięśni piszczelowych przednich i prostowników krótkich palców, oraz brak odruchów głębokich we wszystkich kończynach. Obserwowano osłabienie czucia wibracji w stopach, oraz redukcję czucia bólu i temperatury do kolan. Poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym był podniesiony. Biopsja nerwu strzałkowego wskazała odcinki demielinizacji. Zdiagnozowano demielinizacyjną neuropatię czuciowo-ruchową. Zakończono terapię infliksymabem, a pacjentce podawano etanercept w dawce 50 mg/tydzień wraz z IVIG, bez efektu terapeutycznego. Dołączono prednizon w dawce 20 mg/dzień, co skutkowało poprawą stanu pacjentki. Po odstawieniu prednizonu objawy neuropatii powracały. Po 4 latach leczenia etanerceptem u pacjentki nadal stwierdzano objawy neuropatii.</p> <p>Pacjent 5: W trakcie terapii adalimumabem pacjent zgłaszał mrowienie w rękach i pieczenie w stopach. Podwojono dawkę adalimumabu, oraz wprowadzono prednizon (15 mg/dzień) z powodu braku efektu terapeutycznego. U pacjenta obserwowano nasilenie objawów neurologicznych. Badanie siły mięśni i odruchów głębokich nie wykazało odchyłań od normy, ale odczucia bólu i temperatury były zredukowane. Czucie wibracji zmniejszyło się w obu rękach, a poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym był podniesiony. Badanie przewodnictwa nerwowego i biopsja nerwu łokciowego wykazały polineuropatię demielinizacyjną. Terapię biologiczną w skojarzeniu z prednizonem kontynuowano.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisy przypadków wskazują, że neuropatie demielinizacyjne, choć rzadko stwierdzane, mogą być zdarzeniem niepożądanym w trakcie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>. Neuropatie w wyniku stosowania anti-TNF-<math>\alpha</math> wiążą się z blokiem przewodzenia. Zakończenie terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> po zdiagnozowaniu neuropatii nie zawsze jest konieczne, a objawy mogą ustąpić po standardowej dla neuropatii terapii. Co więcej, przerwane terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> nie zabezpiecza pacjenta przed wystąpieniem nawrotu neuropatii.</p>
[453] Al-Tawfiq i wsp. 2010	<p>Opis przypadku. 66-letnia kobieta z łuszczycą (trwającą od 8 lat) oraz cukrzycą typu II i nadciśnieniem tętniczym, łuszczycą zajmuje 60% powierzchni ciała, pacjentka traktowana alefaceptem w dawce 15 mg/tydzień bez wyraźnych efektów terapeutycznych, następnie infliksymabem w dawce 100 mg/tydzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Terapia infliksymabem znacząco wpłynęła na redukcję zmian łuszczycowych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii infliksymabem pacjentkę hospitalizowano z powodu gorączki 39°C, obfitego pocenia i bólu brzucha. Obwodowe węzły chłonne nie były powiększone, obserwowano kilka przebarwień skórnych i niewielkich zmian łuszczycowych. Brzuch był miękki, w lewej, górnej części bolesny. Badania laboratoryjne wykazały leukocytozę, głównie z powodu zwiększonej liczby neutrofilii, podwyższony poziom CRP 14 mg/dl, OB 104 mm/godz., poziom dehydrogenazy mleczanowej 838 mg/dl (prawidłowy zakres 321-597 mg/dl). Poziom pozostałych enzymów wątrobowych nie odbiegał od normy, próba tuberkulinowa oraz testy serologiczne na pałeczki <i>Brucella</i> były negatywne, testy na HIV również. Poziom limfocytów CD4+ we krwi był obniżony <math>0,14 \times 10^9/l</math>. Tomografia komputerowa brzucha wykazała obecność powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych i krezkowych, asymetrię nadnerczy, częściową zakrzepicę żył głębokich nerki i zmianę na śledzionie sugerującą zawał. Po podaniu naproksenu gorączka spadła, a pacjentka poczuła się lepiej. Następnie u pacjentki pojawiły się zaburzenia świadomości, które w ciągu kilku dni przeszły w głęboką śpiączkę. Tomografia komputerowa głowy wykazała liczne pierścieniowe, rozproszone zmiany z niewielkimi obrzękami. Ponowna tomografia komputerowa brzucha pokazała znaczne powiększenie nadnerczy w porównaniu do poprzedniego badania. Rezonans magnetyczny mózgu potwierdził obecność licznych, okrągłych zmian powierzchniowych i głębokich istoty białej. Kilka zmian nosiło cechy wylewu. Biopsja aspiracyjna nadnercza wykazała obecność ropy i bakterii Gram+ <i>Nocardia spp.</i> Zastosowano antybiotykoterapię, jednak mimo nieznacznej poprawy pacjentka nie odzyskała świadomości i na skutek niewydolności krążeniowo-oddechowej zmarła 2,5 miesiąca po przyjęciu do szpitala. Ostateczną diagnozę potwierdziły wyniki hodowli i wrażliwości bakterii – zakażenie <i>Nocardia farcinica</i>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek wskazuje, że u pacjentów poddawanych immunosupresyjnemu leczeniu wzrasta ryzyko nokardiozy. Mimo, że nokardiozy są rzadkim zdarzeniem niepożądanym w terapiach anti-TNF-<math>\alpha</math>, konieczne jest zachowanie ostrożności, ponieważ szybka diagnoza i prawidłowe leczenie jest niezbędne do obniżenia śmiertelności zakażonych pacjentów z niedoborami odporności.</p>
<b>[454] Carlesimo i wsp. 2012</b>	<p>Opis przypadku.</p> <p>43-letni mężczyzna z ciężką łuszczyca plackowatą, od dwóch lat bez rezultatów leczony zarówno miejscowo jak i metotreksatem, cyklosporyną A, acyetryną, etanerceptem oraz adalimumabem. Pacjenta poddano terapii infliksymabem w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, w połączeniu z metotreksatem 7,5 mg dwa razy w tygodniu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po zastosowaniu infliksymabu obserwowano poprawę w przebiegu choroby podstawowej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po 20 miesiącach leczenia infliksymabem u pacjenta zaobserwowano nietypowe znamię na szyi, jednak nie wyraził on zgody na usunięcie. Po kolejnych 4 miesiącach zmiana była już zaczerwienionym guzkiem bezbarwnikowym o wielkości 0,7 × 0,5 mm, położonym na mocno pigmentowej, zmienionej skórze. Nie wykazano powiększenia węzłów chłonnych czy organomegalii. Terapię infliksymabem zakończono. Badanie histopatologiczne wyciętej zmiany potwierdziło czerniaka guzkowego amelanotycznego powstałego ze znamienia czerniakowatego/melanocytowego, o głębokości naciekania zgodnie ze skalą Breslowa 2,2 mm. Tomografia komputerowa i badanie ultrasonograficzne nie ujawniło innych zmian.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisany przypadek wskazuje, że stosowanie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>, w szczególności infliksymabu, może mieć wpływ na patogenezę czerniaka u pacjentów z łuszczycą. Nie wiadomo czy sam infliksymab, czy też kombinacja z wcześniej stosowanym leczeniem indukowała powstałe zdarzenie niepożądane. Jasna karnacja leczonego, oraz ekspozycja na promienie słoneczne w tym przypadku również wpływała na wzrost ryzyka raka skóry. Powyższe doniesienie pokazuje jednak, że istnieje konieczność obserwacji wszystkich zmian skórnych podczas stosowania terapii blokujących działanie TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>[455] Hawryluk i wsp. 2011</b>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 21-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia infliksymabem w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni, w wywiadzie rodzinnym nie wskazano łuszczycy.</p> <p>Pacjent 2: 53-letni mężczyzna z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia infliksymabem w dawce 5 mg/kg w schemacie 0, 2, 6 i co 8 tygodni.</p> <p>Pacjent 3: 38-letni mężczyzna z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia adalimumabem w dawce 40 mg/ co 2 tygodnie przez 21 miesięcy z przerwą przez ostatnie 5 miesięcy, wcześniej kilka lat leczony infliksymabem.</p> <p>Pacjent 4: 46-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów i autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, terapia infliksymabem.</p> <p>Pacjent 5: 33-letnia kobieta z chorobą Leśniowskiego-Crohna, terapia infliksymabem w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni przez około 8 lat.</p> <p>Pacjent 6: 58-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona etanerceptem (50 mg/tydzień) przez 4 miesiące.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Odpowiedź na leczenie choroby podstawowej bardzo dobra. Po około roku terapii stan zbliżony do remisji.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 2: Poprawa w zakresie choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 3: Zarówno terapia adalimumabem, jak i wcześniejsza infliksymabem skutkowała znaczną redukcją objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Pacjent 4: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 5: Całkowita remisja choroby podstawowej.</p> <p>Pacjent 6: Całkowita remisja choroby podstawowej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: U pacjentki zmiany skórne pojawiły się zaraz po rozpoczęciu terapii i obejmowały wysypkę trwającą do 48 godzin po każdym podaniu leku. Po roku stosowania infliksymabu na ramionach, tułowi i lewym uchu pacjentki pojawiły się zmiany rumieniowe. Objawy skórne pogarszały się znacząco na tydzień po każdym wlewie infliksymabu. Obserwowano liczne rumieniowe grudki i guzki w okolicach pachowych, na piersiach, brzuchu, przyśrodkowej powierzchni ud, związane z zapaleniem mieszków włosowych. Biopsja potwierdziła ostre krostkowe zapalenie mieszków włosowych. Ze względu na poprawę objawów choroby podstawowej pacjentka nadal była leczona infliksymabem, a zmiany skórne utrzymywały się mimo antybiotykoterapii i zastosowania leczenia miejscowego. Po trzech latach terapii infliksymabem u pacjentki pojawiły się wyraźnie oddzielone, łuszczące się, rumieniowate zmiany w okolicach uszu, rozszerzające się na skórę głowy. Biopsja wskazała łuszczycę i rozpoczęto leczenie przeciwłuszczycowe. Terapię infliksymabem zastąpiono podawaniem innego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> – certolizumabu razem z cyprofloksacyną, metronidazolem i prednizonem. Zmiany skórne zniknęły, a remisja łuszczycy nastąpiła po wprowadzeniu metotreksatu w dawce 25 mg/tydzień.</p> <p>Pacjent 2: Po trzecim wlewie infliksymabu (około 7 tygodnia terapii) pacjent zgłosił wystąpienie wysypki na przedramionach. Po dokładnym badaniu fizykalnym zmiany oszacowano na ponad 100 łuszczących się, blaszkowatych, rumieniowatych zmian łuszczycopodobnych na przedramionach, proksymalnej powierzchni kończyn górnych, klatce piersiowej, plecach i łydkach. Biopsja wykazała powierzchniowe zapalenie skóry z podnaskórkowymi dermatozami pęcherzowymi, dyskeratozę, obszary martwicze naskórka z liszajopodobnymi, okołonaczyniowymi naciekami limfocytów. Zdiagnozowano rumień wielopostaciowy w reakcji nadwrażliwości na infliksymab. W efekcie terapię biologiczną zakończono, a u pacjenta zastosowano klobetazol, co spowodowało szybką redukcję zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 3: Pacjent zgłosił się z powodu gorączki, utraty masy ciała, nocnych potów i uogólnionej rozsianej wysypki, którą stanowiły liczne grudkowate i krostkowate zmiany wraz z rumieniem (na twarzy, klatce piersiowej, plecach, ramionach, nogach i głowie), grudki na mosznie, pęknięcia na języku i owrzodzenia wielu powierzchni błon śluzowych i podniebienia miękkiego. Po badaniu histologicznym u pacjenta zdiagnozowano ropnie mnogie gruczołów ekrynowych i zespół Sweeta. Zaprzeszono leczenia adalimumabem i podano prednizon oraz metotreksat, co spowodowało zanikanie zmian skórnych.</p> <p>Pacjent 4: U pacjentki asymptomatyczna wysypka obserwowana była od rozpoczęcia terapii infliksymabem. Przed zgłoszeniem się do dermatologa chora łącznie otrzymała 400 mg infliksymabu/kg w postaci 4 wlewów dożylnych. Równocześnie przyjmowała prednizon i azatioprynę. W badaniu fizykalnym wskazano różowe, grudkowate zmiany, niektóre o cechach odbarwienia czy łśnienia obecne na kończynach, pachach i tułowi. Biopsja zmian wykazała powierzchniowe zapalenie skóry, z okołonaczyniowymi naciekami limfocytów, hiperkeratozę i odkładanie się mucyny. We krwi zaobserwowano zwiększenie miana przeciwciał anty-dsDNA. Zdiagnozowano toczeń rumieniowaty układowy (polekowy). Zmieniono terapię biologiczną na tocizumab – inhibitor IL-6 i uzyskano poprawę w objawach skórnych.</p> <p>Pacjent 5: Leczona zgłosiła pojawienie się małych, wrażliwych na ucisk zmian skórnych, trwających od 4 dni. Zmiany miały postać fioletowych grudek i pęcherzyków na stopach, wraz z obrzękiem lewej stopy. Dodatkowo, na ramionach i klatce piersiowej u pacjentki występowały zmiany rumieniowate. Biopsja oraz określenie miana przeciwciał pozwoliły zdiagnozować leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry w efekcie reakcji nadwrażliwości na leki. Zmiany miejscowo leczono klobetazolem, kontynuując terapię infliksymabem. Po początkowej poprawie, w okresie dwóch tygodni nastąpił nawrót zmian skórnych, a terapię infliksymabem przerwano, zamieniając ją na certolizumab. Zmiany skórne zniknęły w ciągu czterech tygodni.</p> <p>Pacjent 6: U pacjentki wystąpiła swędząca wysypka, początkowo na rękach i nogach, a następnie na całym ciele. Miejscowe leczenie klobetazolem nie przyniosło efektów. Biopsja wykazała krostkową łuszczycę dłoni i stóp. Pacjentka kontynuowała miejscowe leczenie sterydami, dodatkowo zastosowano fototerapię i przerwano podawanie etanerceptu. Dwa miesiące po zmianie terapii zmiany łuszczycowe ustąpiły.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opisane przypadki wskazują, że terapia anty TNF- $\alpha$ może powodować zdarzenia niepożądane w postaci różnorodnych zmian skórnych, począwszy od miejscowych reakcji nadwrażliwości na podany lek

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	do zmian w postaci tocznia polekowego czy łuszczycy. Ponadto, w efekcie stosowania infliksymabu zaobserwowano zdarzenia, których nie wiązano do tej pory z reakcją nadwrażliwości na terapię biologiczną: zespół Sweeta i ropnie mnogie gruczołów ekrynowych. Mimo, że w 5/6 opisanych przypadków wskazano, że podawanie inhibitorów TNF- $\alpha$ (w tym trzech pacjentów, którym podawano infliksymab) powoduje poprawę/remisję choroby podstawowej, ze względu na zmiany skórne terapii zaprzestano lub zamieniono ją na inny typ inhibitora.
[456] Matthews i wsp. 2006	<p>Opis przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 49-letni mężczyzna z zeszywniającym zapaleniem kręgosłupa leczony infliksymabem w połączeniu z metotreksatem.  Pacjent 2: 68-letnia kobieta z łuszczycowym zapaleniem stawów leczona infliksymabem.  Pacjent 3: 54-letnia kobieta z seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów leczona adalimumabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>  Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po 8-miu miesiącach terapii na plecach pacjenta pojawiła się krostkowa, rumieniowa wysypka. Nie wykazano klinicznych i serologicznych dowodów infekcji. Badania krwi wykazały obecność przeciwciał przeciwjądrowych, a badanie histologiczne zmian pozwoliło zdiagnozować łuszczycę krostkową, którą leczono zwiększając dawkę metotreksatu.</p> <p>Pacjent 2: U leczonej rozwinęła się nowa postać – łuszczycy odwrócona ze zmianami w obrębie pach i pachwin. Zmiany poddano terapii miejscowej.</p> <p>Pacjent 3: Po 10-ciu miesiącach terapii u pacjentki pojawiły się hiperkeratocytne zmiany skórne, wskazujące na łuszczycę kropelkową. Wywiad rodzinny potwierdzał obecność w rodzinie przypadków łuszczycy plackowatej, wobec tego chorej podano przeciwluszczycowe leczenie zachowawcze.</p>
WNIOSKI	Opisy przypadków wskazują, że stosowanie terapii blokującej TNF- $\alpha$ może wpływać na wystąpienie objawów klinicznych różnych typów łuszczycy. Nieznana jest etiologia powstałych zmian, istnieje jednak możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia drobnoustrojami podczas terapii przeciwciałami monoklonalnymi (infliksymab, adalimumab) u predysponowanych i wrażliwych na infekcję pacjentów. Predyspozycja ta może być genetyczna, ponieważ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa często łączone jest z pojawieniem się objawów łuszczycy, a opisywana pacjentka z reumatoidalnym zapaleniem stawów miała w wywiadzie rodzinnym przypadek łuszczycy. Należy pamiętać, że wśród leczonych terapią anti-TNF- $\alpha$ przypadki łuszczycy nie są częste (opisano 3 przykłady z około 400 leczonych). Prawdopodobny mechanizm powstania łuszczycy wywołanej opisywanym leczeniem, opiera się na inhibicji TNF- $\alpha$ , która w połączeniu z dodatkowymi czynnikami może w niektórych przypadkach powodować zaburzenia w aktywności limfocytów T w naskórku, wzrost ich proliferacji i w efekcie powstanie zmian skórnych.
[457] Sun i wsp. 2008 (abstrakt)	<p>Pacjenci z łuszczycą traktowani inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (brak danych dotyczących liczby pacjentów, zastosowanego inhibitora, dawki leku – publikacja dostępna tylko w formie abstraktu).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>  Brak danych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U trzech pacjentów traktowanych terapią anti-TNF-<math>\alpha</math> zaobserwowano tworzenie się trądziku pospolitego.</p>
WNIOSKI	Terapia anti-TNF- $\alpha$ u pacjentów z łuszczycą może powodować powstawanie trądziku pospolitego.
[458] Papadavid i wsp. 2008	<p>Opis przypadków. Czterech pacjentów, dwie kobiety i dwóch mężczyzn w wieku 22-32 lat, ze zdiagnozowanym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (1 pacjent) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (3 pacjentów), poddano terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>. Pacjentowi z ZZSK podawano iniekcje 40 mg adalimumabu co dwa tygodnie, a chorym na chorobę Leśniowskiego-Crohna infliksymab w dawce 5 mg/kg co 6-8 tygodni.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b>  Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U wszystkich pacjentów poddawanych terapii biologicznej anti-TNF-<math>\alpha</math> pojawił się rumień oraz zmiany łuszczycowe na głowie, lub/i dłoniach i stopach. Wyniki biopsji potwierdziły diagnozę łuszczycy.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	Zaprzestanie stosowania infliksymabu spowodowało ustąpienie objawów łuszczycy, podczas gdy wycofanie adalimumabu i miejscowe zastosowanie sterydów nie przyniosło poprawy.
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadków wykazał, że podczas stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ (infliksymab, adalimumab) w czasie od 2 do 8 miesięcy od rozpoczęcia terapii, u pacjentów <i>de novo</i> rozwinęła się łuszczycy. Pojawienie się łuszczycy było prawdopodobnie zależne od zastosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ i nie było związane z podstawową chorobą autoimmunologiczną, na którą podano terapię. Istnieje prawdopodobieństwo, że u genetycznie predysponowanych pacjentów zablokowanie funkcji TNF- $\alpha$ powoduje uruchomienie alternatywnych szlaków aktywacji limfocytów T. Zachodzi konieczność zachowania ostrożności podczas terapii anty- TNF- $\alpha$ i ustalenia wytycznych postępowania przy wystąpieniu zmian łuszczycowych, jak: dodatkowe leczenie miejscowe zmian, dodatkowe leczenie immunosupresyjne, czy/i przerwane stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ .
[459] Cachacovich i wsp. 2008	<p>Opis przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 58-letni mężczyzna ze zdiagnozowaną łuszczycą (rozległość zmian skórnych wg skali BSA – 65%) i z łuszczycowym zapaleniem stawów (zajęte stawy osiowe i obwodowe), czynnik reumatoidalny i przeciwciała anty-CCP nie obserwowane, po nieskutecznym leczeniu metotreksatem (15 mg/tydzień) objęty terapią infliksymabem w dawce 3 mg/kg.</p> <p>Pacjent 2: 46-letnia kobieta z łuszczycą i zapaleniem stawów, po nieskutecznym leczeniu metotreksatem, poddana terapii adalimumabem.</p> <p>Pacjent 3: 52-letnia kobieta ze zdiagnozowaną łuszczycą (BSA&gt;25%) i łuszczycowym zapaleniem stawów, leczona metotreksatem bez widocznych efektów, objęta terapią infliksymabem w dawce 5 mg/kg.</p> <p>Pacjent 4: 55-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w wywiadzie rodzinnym nie wskazująca łuszczycy, po nieskutecznym leczeniu metotreksatem, hydroksychlorochiną, prednizonem i sulfosalazyną, poddana terapii infliksymabem w dawce 3 mg/kg.</p> <p>Pacjent 5: 55-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczona metotreksatem, kwasem foliowym i niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, z utrzymującym się zapaleniem błony maziowej małych i dużych stawów wszystkich kończyn, podwyższonym OB i CRP, poddana terapii infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: po 6-ciu miesiącach terapii obszar zmian łuszczycowych na skórze uległ zmniejszeniu (BSA&lt;10%), zmniejszyła się również aktywność łuszczycowego zapalenia stawów (zmniejszenie liczby zajętych stawów).</p> <p>Pacjent 2: Znacząca poprawa zarówno objawów skórnych jak i stawowych.</p> <p>Pacjent 3: Przez 4 miesiące terapii znaczna poprawa zarówno objawów skórnych jak i stawowych.</p> <p>Pacjent 4: Nie analizowano.</p> <p>Pacjent 5: Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Po kolejnych 6-ciu miesiącach na dłoniach i stopach zaobserwowano nowe, krostkowe zmiany łuszczycowe. Początkowo zwiększono dawkę infliksymabu do 5 mg/kg, a następnie do 7 mg/kg. Zmiany uległy pogorszeniu, a biopsja i badanie immunohistochemiczne potwierdziło łuszczycę idiopatyczną. Zaprzestano terapii infliksymabem i zwiększono dawkę metotreksatu do 25 mg/tydzień, co skutkowało zanikiem krostkowych zmian w ciągu 6 tygodni. Ze względu na pogorszenie objawów choroby podstawowej, 6 miesięcy później u pacjenta ponownie zastosowano terapię infliksymabem (5 mg/kg). Nastąpiła znacząca poprawa po podaniu dwóch pierwszych wlewów, a po osiągnięciu remisji choroby terapię infliksymabem utrzymano w 8-mio tygodniowych odstępach.</p> <p>Pacjent 2: Po 8-miu miesiącach u pacjentki zaobserwowano nowe zmiany skórne na podszewach stóp, charakterystyczne dla łuszczycy pospolitej i krostkowej. Dodatkowo, pogorszeniu uległy zmiany obserwowane już wcześniej na łokciach, nogach i plecach. Biopsja potwierdziła nawrót łuszczycy. Podawanie adalimumabu zakończono, pozostawiono tylko metotreksat w dawce 20 mg/tydzień. Zmiany na podszewach stóp zniknęły po 2 miesiącach.</p> <p>Pacjent 3: Po kolejnych 6-ciu miesiącach leczenia obserwowano pojawienie się bolesnych blaszek łuszczycowych na brzuchu i łokciach. Wysypka zaostrzyła się po zwiększeniu dawki infliksymabu do 7 mg/kg, a biopsja potwierdziła łuszczycę krostkową. Po zaprzestaniu podawania infliksymabu wysypka ustąpiła.</p> <p>Pacjent 4: W ciągu 6-ciu miesięcy terapii biologicznej na dłoniach i stopach pacjentki pojawiły się zmiany skórne. Zdiagnozowano łuszczycę krostkową. Wysypka zniknęła po zakończeniu terapii infliksymabem i nie nastąpił jej nawrót po wprowadzeniu leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Pacjent 5: Około 3 miesiące po rozpoczęciu terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> u chorej pojawiła się piekąca wysypka na nogach i tułowi, przypominająca łuszczycę krostkową. Wstrzymano terapię infliksymabem, podając prednizon do czasu zniknięcia wysypki (około 3 tygodnie). Biopsja zmian wskazała na zmiany łuszczycowe pęcherzowo-krostkowe, naciek komórek jednojądrzastych i eozynofilii, co spotykane jest czasem jako reakcja na leki. Około 4 miesiące po odstawieniu leczenia biologicznego wysypka zniknęła.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (w tym infliksymabem) pozytywnie wpływa na redukcję zmian łuszczycowych, blokując powstawanie nacieków komórkowych przez: obniżenie ekspresji cząsteczek adhezji komórkowej, hamowanie produkcji cytokin, czy aktywacji limfocytów T. Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> wpływają na wiele szlaków zapalnych m.in. na ekspresję czynnika transkrypcyjnego NF-<math>\kappa</math>B w zmianach łuszczycowych, czy indukcję apoptozy w naciekających komórkach dendrytycznych i innych komórkach jednojądrzastych. Opisane przypadki potwierdzają skuteczność terapii infliksymabem zarówno w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów jak i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Równocześnie wskazują jednak, że u wybranych pacjentów terapia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> może powodować niepożądane efekty w postaci łuszczycowych zmian (u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zmiany powstawały <i>de novo</i>, natomiast u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów w innej niż dotychczas lokalizacji – głównie na dłoniach i stopach). Badacze powołują się na statystyki mówiące, że po/w trakcie terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, zmiany łuszczycowe obserwuje się u 3% pacjentów ze spondyloartropatiami i u 2,3-5% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Jeden z opisanych pacjentów ponownie powrócił do przerwanego na skutek działań niepożądanych leczenia infliksymabem z doskonałym skutkiem klinicznym. Mechanizm powstawania zmian łuszczycowych tłumaczy się nadprodukcją IFN-<math>\alpha</math>, zaburzeniem równowagi innych cytokin, aktywacją limfocytów Th17 i tworzeniem autoprzeciwciał w trakcie terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>[460] Asarch i wsp. 2009</b>	<p>Opis przypadków.</p> <p>Pacjent 1: 55-letni mężczyzna z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą (zajęte 5% powierzchni ciała), leczony infliksymabem. Dodatkowo, z powodu nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, zaburzeń erekcji i powypadkowego bólu pleców pacjentowi podawano metoprolol, atorwastatynę, hydrokodon, sulindac, amitriptylinę, karyzoprodol i sildenafil.</p> <p>Pacjent 2: 40-letnia kobieta chorująca na łuszczycę (zajęte 20% powierzchni ciała), wcześniej bez rezultatów leczona etanerceptem, acitretinem i efalizumabem. Ponadto, w historii choroby pacjentki wskazano niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, hipercholesterolemię, astmę, dysplazję sutka, stany lękowe i depresję, a przyjmowane przez nią leki to: escitalopram i simwastatyna. Rozpoczęto terapię adalimumabem podawanym podskórnie w dawce 40 mg co dwa tygodnie.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Pacjent 1: Terapia infliksymabem powodowała redukcję bólu i opuchlizn stawowych, prowadząc do poprawy ich funkcji. Zmiany skórne również uległy znacznemu zmniejszeniu.</p> <p>Pacjent 2: Leczenie adalimumabem przez 6 miesięcy spowodowało redukcję objawów łuszczycy do 2% powierzchni ciała.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pacjent 1: Dwa miesiące po rozpoczęciu leczenia infliksymabem u pacjenta w obrębie błony śluzowej policzka pojawiły się bolesne, białe zmiany z nadżerkami. Biopsja wykazała liszajopodobne zapalenie skóry. Trzy miesiące później do objawów dołączyły nowe, swędzące zmiany zapalne skóry ręki. Zmiany po 7-miu miesiącach terapii infliksymabem obejmowały policzki, wargi, dziąsła, podniebienie twarde i język. Po obu stronach rąk biało-fioletowe grudki łączyły się w szerokie blaszki. Nadżerki pojawiły się także między pośladkami. Biopsja zmian z palca ręki oraz z okolic odbytu wykazała liszajowate zapalenie skóry z przerostem naskórka, hiperkeratozą, hipergranulozą, rozproszonymi, martwiczymi keratynocytami, zaburzeniami w warstwie podstawnej, wraz z liszajowatym wnikaniem komórek jednojądrzastych. W biopsji nie obserwowano zmian charakterystycznych dla łuszczycy. Leczenie infliksymabem przerwano, a wprowadzono cyklosporynę, prednizon, triamcinolon, oraz leczenie miejscowe. Leczenie przyniosło pozytywny skutek w przypadku zmian na rękach, jednak tylko częściowo w obszarze błon śluzowych. Po 9 miesiącach od zaprzestania terapii infliksymabem powróciły objawy łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Pacjent 2: Po 16-tu miesiącach terapii adalimumabem u pacjentki pojawiły się zmiany zapalne na skórze dłoni i stóp. Następnie zaobserwowano zmiany w jamie ustnej i wysypkę ze świądem na nadgarstkach i kostkach. Nowe zmiany w badaniu przedmiotowym nie wykazywały cech łuszczycy. Siną, grudkową wysypkę obserwowano na nadgarstkach i łydkach, białe plamy na błonie śluzowej policzków, a na dłoniach i stopach występowało nadmierne zrogowacenie i rumień. Biopsja zmian nadgarstka potwierdziła hiperkeratozę, hipergranulozę, nekrotyczne keratynocyty, ciążka koloidalne, zmiany w błonie podstawnej i liszajowate nacieki komórek jednojądrzastych natomiast biopsja zmian z dłoni wykazała liszajowate zapalenie skóry. Podawanie adalimumabu kontynuowano, dodatkowo dołączono leczenie miejscowe i zanotowano częściową poprawę.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisane przypadki wskazują, że leczenie łuszczycy inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab, adalimumab), mimo pozytywnego wpływu na redukcję objawów choroby podstawowej, może spowodować wystąpienie liszajowatego zapalenia skóry. Obserwowane zmiany określono jako liszajopodobne, aby zaznaczyć podobieństwo, ale i różnice w stosunku do objawów idiopatycznego liszaja płaskiego.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Jako, że TNF-<math>\alpha</math> jest uznawany za cytokinę biorącą udział w mechanizmie powstania liszaja płaskiego, zaobserwowanie zmian liszajopodobnych na skutek inhibicji tego czynnika było niespodziewanym działaniem niepożądanym. Wytłumaczeniem tego zjawiska może być zaburzenie równowagi w stężeniu cytokin, głównie IFN-<math>\alpha</math> i związana z nią aktywacją lokalnych limfocytów T i komórek dendrytycznych u niektórych pacjentów. Decyzja o zaprzestaniu terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> powinna być podejmowana dla każdego pacjenta indywidualnie, ponieważ zmiany skórne mogą w niektórych przypadkach ustąpić podczas terapii, lub po zmianie inhibitora.</p>
<p>[461] Conklin i wsp. 2010 (abstrakt)</p>	<p>Opis przypadku. 17-letni chłopiec z chorobą Leśniowskiego-Crohna objęty terapią infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Brak danych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjenta zaobserwowano pojawienie się łuszczycopodobnej wysypki, nie poddającej się terapii kortykosteroidami (doustnie i miejscowo) i pogarszającej się po kolejnej dawce infliksymabu. Zmiana terapii biologicznej na adalimumab również powoduje pogorszenie się zmian skórnych. Terapię anti-TNF-<math>\alpha</math> przerwano.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna na skutek terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> mogą rozwijać się zmiany łuszczycopodobne.</p>
<p>[462] Doyle i wsp. 2004 (abstrakt)</p>	<p>Opis przypadków. Trzech pacjentów objętych terapią inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (brak danych dotyczących zastosowanego inhibitora, dawki leku – publikacja dostępna tylko w formie abstraktu).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Brak danych.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> u opisywanych pacjentów obserwowano łysienie skóry głowy. U 2 z 3 pacjentów rozwinęły się również zmiany łuszczycowe poza obszarem skóry głowy. Biopsje skóry głowy wykazały zmiany podobne do łysienia plackowatego, ale ze zmianami łuszczycowymi naskórka. Nie wykazano typowych zmian łuszczycowych ze względu na obecność licznych komórek plazmatycznych i eozynofili. Biopsje innych obszarów objętych wysypką wykazały zmiany łuszczycopodobne z obecnością licznych eozynofili i komórek plazmatycznych. Dwóch pacjentów dobrze odpowiedziało na leczenie miejscowe skóry głowy.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Opisy przypadków wskazują, że zmiany skóry głowy na skutek terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> mogą naśladować zmiany łuszczycowe i łysienia plackowatego. Poprawna diagnoza oparta na badaniu histologicznym jest niezbędna do skutecznego leczenia i związanego z nim kontynuowania terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<p>[463] Iborra i wsp. 2011</p>	<p>Opis przypadku. 31-letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita krętego i okrężnicy, bez zwężeń i przetok (wg klasyfikacji montrealskiej A2 L3 B1), oraz zmianami okołoodbytniczymi, nie reagująca na konwencjonalne leczenie azatiopryną (nietolerancja), 6-merkaptopuryną (pozostała w dawce 25 mg/dziennie), po założeniu setonu, bez przypadków łuszczycy w wywiadzie rodzinnym. Rozpoczęto leczenie infliksymabem we wlewach po 5 mg/kg zgodnie z konwencjonalnym protokołem w tygodniu 0 i 2. Następnie stosowano podskórnie adalimumab w dawce początkowej 80 mg i kolejno co 2 tygodnie w dawce 40 mg.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Stosowanie infliksymabu wpłynęło pozytywnie na redukcję okołoodbytniczych zmian wynikających z choroby Leśniowskiego-Crohna oraz ograniczyło stany zapalne. Po zastosowaniu adalimumabu również obserwowano poprawę klinicznych objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po drugiej dawce infliksymabu zaobserwowano pojawienie się rumieniowatej, rozległej wysypki na podszewkach stóp i dłoni, na tułowiu i skórze głowy. Biopsja i badanie histopatologiczne potwierdziło, że zmiany mają charakter łuszczycy. Zmiany zniknęły do 4 tygodni po zaprzestaniu terapii infliksymabem i miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów. Zastosowana następnie terapia adalimumabem po 4 miesiącach skutkowała pojawieniem się rozległych, swędzących zmian rumieniowatych w tej samej lokalizacji co poprzednio. Biopsja ponownie potwierdziła, że zmiany mają charakter łuszczycy. Wycofano leczenie adalimumabem i miejscowo zastosowano kortykosteroidy, co spowodowało ustąpienie zmian skórnych w czasie kolejnych 2 miesięcy.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis powyższego przypadku pokazuje, że rozwój łuszczycy nastąpił u jednego pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna po zastosowaniu dwóch różnych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>. Powstałe zmiany skórne nie zależały bezpośrednio od reakcji na dany lek (w tym przypadku różniący się ze względu na jego pochodzenie: przeciwciała – 100% ludzkie czy też chimeryczne), ale od szlaku na który ten lek działa i predyspozycji pacjenta. Należy wobec tego zachować ostrożność przy próbie zastąpienia jednego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> innym, zwłaszcza wówczas gdy pierwsza zastosowana terapia spowodowała działania niepożądane w postaci zmian łuszczycowych. Niemniej jednak, mimo ryzyka, taką zmianę leku należy rozważyć ze względu na możliwość uzyskania dużej poprawy w leczeniu choroby podstawowej. Autorzy powołują się na statystyki mówiące, że ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego jakim jest łuszczycy w terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> wynosi dla wszystkich leczonych chorób 1,5-5%.</p>
<b>[464] Imafuku i wsp. 2012</b>	<p>Opis przypadku. 37-letnia kobieta od 15-tu lat chorująca na łuszczycę plackowatą wraz z artropatią łuszczycową, dodatkowo ze zdiagnozowaną wcześniej różą na policzku oraz martwiczym zapaleniem powięzi pośladkowej lewej. Pacjentka rozpoczęła terapię biologiczną anti-TNF-<math>\alpha</math> od zastrzyków adalimumabu, które szybko wpłynęły na poprawę przebiegu łuszczycy. Po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia na plecach i ramionach pojawiły się swędzące, czerwone guzki oraz deformacje wszystkich paznokci. Zaobserwowano również bóle palców, nadgarstków, ramion i kolan. Badania krwi wykazały wzrost liczby eozynofili (<math>0,56 \cdot 10^9/l</math>), oraz przeciwciał IgE (662 IU/l), podniesiony poziom czynnika reumatoidalnego (487 IU/l) i obecność przeciwciał anti-CCP (26,9 IU/l). Biopsja skóry wskazała niejednolite, gęste nacieki komórek limfoidalnych. Zdiagnozowano pseudochłoniaka, którego leczono steroidami, oraz zaprzestano terapii adalimumabem. Objawy kliniczne łuszczycy oraz artropatii wzmogły się, wobec tego zastosowano terapię wlewami infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po dwóch wlewach infliksymabu (całkowita dawka 800 mg) nastąpiła znacząca poprawa w przebiegu łuszczycy i artropatii łuszczycowej.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po dwóch tygodniach od drugiego wlewu infliksymabu nastąpił nawrót guzkowatych zmian o wyglądzie klinicznym i cechach histopatologicznych podobnych do zmian po stosowaniu adalimumabu. Po zaprzestaniu terapii infliksymabem zmiany zniknęły po sześciu tygodniach.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia zarówno adalimumabem jak i infliksymabem wpływała pozytywnie na redukcję objawów łuszczycy plackowatej i artropatii łuszczycowej. Zastosowanie inhibitorów TNF<math>\alpha</math> powodowało jednak wystąpienie paradoksalnych działań niepożądanych w postaci pseudochłoniaków w miejscu wcześniejszych zmian łuszczycowych. Mechanizm powstania działań niepożądanych to prawdopodobnie, w efekcie zablokowania TNF<math>\alpha</math>, zaburzenie równowagi cytokin i nadprodukcja IFN-<math>\alpha</math> przez plazmocytoidalne komórki dendrytyczne, u chorych genetycznie predysponowanych.</p>
<b>[465] Perman i wsp. 2011</b>	<p style="text-align: center;">Opis przypadków pediatrycznych.</p> <p>7-letnia dziewczynka leczona adalimumabem na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) i zapalenie błony naczyniowej oka, oraz 4 pacjentów w wieku 11-18 lat, ze zdiagnozowanymi nieswoistymi zapaleniami jelit (ang. Inflammatory Bowel Diseases, IBD) leczonych infliksymabem. Jeden z pacjentów poddanych terapii infliksymabem w wywiadzie rodzinnym potwierdził, że obie jego babcie chorowały na łuszczycę.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród wszystkich opisywanych pacjentów, w czasie 2-10 miesięcy od rozpoczęcia terapii biologicznej, zaobserwowano zmiany łuszczycowe. Zmiany stanowiła rumieniowa, łuszcząca się wysypka skóry głowy z miejscowym łysieniem. Podobnie, wszyscy leczeni mieli łagodne zmiany łuszczycowe w innych miejscach, w tym na piętach, twarzy, tułowiu i kończynach. Trzech pacjentów poddano leczeniu antybiotykiem gryzeofulwiną ze względu na podejrzaną grzybicę owłosionej skóry głowy, a czterech z nich pozytywnie zareagowało na miejscowe leczenie łuszczycy kortykosteroidami. Dziewczynka z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, po zaprzestaniu leczenia adalimumabem i nieskutecznym leczeniu zmian łuszczycowych kortykosteroidami i cyklosporyną, została objęta terapią z zastosowaniem abataceptu i po nieznacznej redukcji objawów choroby podstawowej, ale nie łuszczycy, do leczenia dołączono metotreksat w dawce 12,5 mg/tydzień. Trzech pacjentów, leczonych infliksymabem, w różnych odstępach czasu od pojawienia się zmian łuszczycowych wycofano z terapii, ze względu na pogarszającą się kondycję skóry: 2 pacjentów zaraz po zdiagnozowaniu łuszczycy, oraz pacjent, który wytworzył przeciwciała przeciwko infliksymabowi i został objęty terapią adalimumabem, przy którym nie obserwowano już powstawania zmian łuszczycowych. U jednego pacjenta, u którego kontynuowano podawanie infliksymabu, zmiany łuszczycowe ustąpiły po około 11-tu miesiącach stosowania leczenia miejscowego.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Opisane przypadki wskazują, że zmiany łuszczycowe obserwowane są także u dzieci poddawanych terapii przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab, infliksymab). U młodych pacjentów</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>leczonych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i nieswoiste zapalenia jelit łuszczycza w efekcie leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> pojawia się najintensywniej na skórze głowy, w odróżnieniu od dorosłych, u których analogiczne zmiany koncentrują się głównie na dłoniach i stopach (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp). Przegląd dokumentacji w jednostce leczącej pacjentów wykazał, że zmiany łuszczycowe na skutek terapii anti-TNF-<math>\alpha</math> rozwinęły się u 2 na 291 (0,7%) dzieci chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, oraz u 9 na 122 (7,4%) przypadków z nieswoistymi zapaleniami jelit. Prawdopodobnie takie zdarzenia niepożądane są skutkiem genetycznych predyspozycji, a kontynuacja/przerwanie leczenia anti-TNF-<math>\alpha</math> powinno być rozważane dla każdego pacjenta indywidualnie (biorąc po uwagę rozległość łuszczycy, czy korzyści w redukcji objawów choroby podstawowej), ponieważ zanik zmian skórnych może, ale nie musi wiązać się z wycofaniem leku.</p>
<p>[466] Kase i wsp. 2014</p>	<p>Opis przypadku. 40-letni mężczyzna z 30-letnią historią choroby – łuszczycy zwykłej, nieżonaty, poddany terapii infliksymabem (dawka nieokreślona).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Stopień nasilenia procesu chorobowego łuszczycy szacowanego za pomocą wskaźnika PASI (ang. Psoriasis Severity Index) obniżył się z 9,4 do 0,3 po 54 tygodniach terapii. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas leczenia pacjent wykazywał niestabilność emocjonalną oraz nadpobudliwość. Testy serologiczne na obecność <i>Treponema pallidum</i> wykazały: test przesiewowy RPR (ang. rapid plasma regain) 14,0 R.U., oraz TPPA - test aglutynacji (ang. <i>T. pallidum</i> particle agglutination assay) 23250 R.U. Obecności przeciwciał anti-HIV I/II nie stwierdzono. Po wykonaniu nakłucia łędźwiowego w płynie mózgowo-rdzeniowym zaobserwowano zwiększoną liczbę komórek 83/mm<sup>3</sup>, zwiększony poziom białka 79 mg/dl, oraz pozytywny wynik testu TPPA (4962 R.U.), oraz RPR (5,8 R.U.). Rezonans magnetyczny wskazał limbiczne zapalenie mózgu, a neuropsychologiczne testy pokazały spadek IQ, zaburzenia pamięci i percepcji wzrokowej. U pacjenta zdiagnozowano uszkodzenie mózgu na skutek kiły układu nerwowego.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że terapia infliksymabem redukuje objawy łuszczycy, równocześnie jednak infliksymab może wpływać na przyspieszenie rozwoju kiły układu nerwowego u osób zarażonych <i>T. pallidum</i>. Nie jest jasne czy opisany pacjent został zakażony przed czy podczas terapii, jednak obserwacje wskazują na konieczność wykonania badania serologicznego przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem.</p>
<p>[467] Brunasso i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku. 40-letnia kobieta chorująca na wrzodziejące zapalenie jelit. Wprowadzono leczenie infliksymabem w schemacie 0, 2, 4 tydzień, a następnie co 8 tygodni w dawce 5mg/kg.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Niewystarczająca odpowiedź na leczenie infliksymabem spowodowała konieczność wykonania całkowitej kolektomii. Powrócono do leczenia infliksymabem w opisanym powyżej schemacie.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Pierwszy wlew infliksymabu w nowej serii spowodował u pacjentki pieczenie i ból kostek, kolejny natomiast pojawienie się na kostkach nieregularnych, bolesnych owrzodzeń o sinich obrzeżach. Biopsja zmian potwierdziła zgorzelińskie zapalenie skóry. Na skutek postępującego wzrostu guzków i owrzodzeń, na prośbę pacjentki leczenie infliksymabem przerwano.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że zastosowana terapia infliksymabem może powodować powstawanie zmian łuszczycowych. Indukcja lub zaostrzenie objawów łuszczycy jest obserwowane także podczas stosowania innych terapii biologicznych, w których mechanizm działania opiera się na blokowaniu TNF-<math>\alpha</math>. Zachowania ostrożności wymaga fakt, że ta sama terapia biologiczna skuteczna w leczeniu objawów choroby autoimmunologicznej u jednego pacjenta, może powodować powstawanie objawów tej choroby u innych leczonych.</p>
<p>[468] Chan i wsp. 2010</p>	<p>Opis przypadku. 68-letni mężczyzna z zapaleniem przełyku w chorobie Leśniowskiego-Crohna, leczony wlewami dożylnymi infliksymabu w dawce 3 mg/kg (całkowita dawka wlewu 210 mg) z równoczesnym stosowaniem pentoprazolu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Podczas drugiego wlewu infliksymabu u pacjenta wystąpiło nagłe obustronne niewyraźne widzenie i zaburzenie pola widzenia. Przeprowadzone badania ostrości wzroku wskazały 20/400 OD i 20/60 OS, testy perymetryczne – obustronne ubytki w polu widzenia, badanie widzenia barwnego tablicami Ishihara – identyfikacja 10/14 OU, kataraktę w prawym oku, oraz obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego w badaniu dna oka. Terapię infliksymabem przerwano. Poprawy nie przyniosło podanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/dzień przez 3 dni. Ostrość wzroku pozostała na poziomie 20/400 OD i 20/40 OS, z obustronnym rozjaśnieniem tarczy nerwu wzrokowego (większym w oku prawym). Optyczna tomografia koherencyjna ujawniła przerzedzenie włókien nerwowych siatkówki.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku pokazuje, że podczas terapii infliksymabem może dojść do przedniej neuropatii nerwu wzrokowego. W przypadku infliksymabu tak jak i innych leków z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ podczas stosowania konieczna jest ostrożność związana z możliwością uszkodzenia wzroku.
<b>[469] Garcia Aparicio i wsp. 2007</b>	<p>Opis przypadku. 48-letni mężczyzna z 20-letnią historią choroby - zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (postać osiowa), z negatywnymi wynikami testów HCV i HBV, dwóch prób tuberkulinowych, oraz prawidłowym obrazie radiologicznym klatki piersiowej.</p> <p>Przy wskaźnikach aktywności i funkcjonalnym ZZSK – BASDAI i BASFI odpowiednio na poziomie 6 i 7, wskaźnikami stanu zapalnego OB 42 mm/1 godz. i CRP 60.8 mg/l w badaniach krwi, oraz markerów uszkodzenia wątroby na poziomie AST 30 mU/ml, ALT 32 mU/ml i GGT 32 mU/ml, pacjent rozpoczął terapię infliksymabem.</p> <p>Schemat zastosowanego leczenia to wlewy dożylnie w 0, 2 i 6 tygodniu terapii, a następnie w 8-tygodniowych odstępach czasu w dawce 5 mg infliksymabu/kg masy ciała. Przed zastosowaniem infliksymabu pacjent przyjmował tylko flogoprofen w dawce 150 mg/dzień.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Po pierwszym wlewie infliksymabu u pacjenta objawy kliniczne choroby zmniejszyły się, a wskaźniki BASDAI i BASFI obniżyły się odpowiednio do 4,2 i 6. Obserwowano poprawę w ocenie markerów stanu zapalnego OB 5 mm/1 godz. Oraz CRP 6,1 mg/l. Pozytywna odpowiedź na leczenie utrzymywała się również po drugim podaniu infliksymabu.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Po podaniu drugiego wlewu infliksymabu w surowicy pacjenta zaobserwowano niewielki wzrost aktywności transaminaz AST (45 mU/ml) i ALT (60 mU/ml). W konsekwencji zaprzestano podawania flogoprofenu. Trzeci wlew infliksymabu skutkował dalszym wzrostem markerów uszkodzenia wątroby do poziomu: AST 188 mU/ml, ALT 382 mU/ml, GGT 88 mU/ml, fosfataza alkaliczna 166 mU/ml. Przed piątym wlewem terapię infliksymabem zakończono ze względu na ciężkie uszkodzenie wątroby u pacjenta (AST 327 mU/ml, ALT 656 mU/ml, GGT 140 mU/ml, fosfataza alkaliczna 227 mU/ml). Cztery tygodnie po zaprzestaniu terapii markery uszkodzenia wątroby obniżyły się, a po 10 tygodniach nie wskazywały już odchyłań od normy, jednak równocześnie nastąpił nawrót objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności podczas terapii infliksymabem ze względu na możliwość wystąpienia dysfunkcji wątroby (hepatotoksyczność). Mimo redukcji objawów klinicznych choroby oraz wskaźników stanu zapalnego, ponad dziesięciokrotny wzrost aktywności transaminaz spowodował konieczność zakończenia terapii u pacjenta.

Tabela 104. Charakterystyka badań wtórnych dotyczących dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną</b>	
<b>[470] Garcia-Doval i wsp. 2012</b>	Opracowanie wtórne prezentuje dane na temat występowania poważnych działań niepożądanych podczas leczenia luszczycy lekami biologicznymi i za pomocą standardowych terapii (niebiologicznych) u pacjentów niezakwalifikowanych do badań RCT. W sumie wystąpiło 59 poważnych działań niepożądanych. Nie ma jednak istotnych statystycznie wyników porównujących wystąpienie działań niepożądanych w grupie osób, u których stosowana była terapia biologiczna a grupą, w której stosowane było leczenie standardowe.
<b>WNIOSKI</b>	Brak wystarczających wyników, by stwierdzić częstość występowania działań niepożądanych.
<b>[471] Weber 2004</b>	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. Jedno z badań wykazało częstsze występowanie przeciwciał przeciwjądrowych w przypadku stosowania infliksymabu z metotreksatem (53-68%) w porównaniu do samego metotreksatu (26%), oraz przeciwciał anty-dsDNA (7-10%, w grupie metotreksatu - 0). W opracowaniu wykazano również występowanie przeciwciał anty-infliksymab w wyniku zastosowania tej terapii. Leczenie infliksymabem wiąże się również z możliwością wystąpienia ostrych, łagodnych oraz ciężkich działań niepożądanych.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie infliksymabem wiąże się z możliwością wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
<b>[473] Winthrop i wsp. 2005</b>	Opracowanie wtórne prezentuje dane dotyczące wystąpienia związku pomiędzy leczeniem inhibitorami TNF- $\alpha$ a gruźlicą. W bazie <i>MedWatch</i> zostało opisanych 70 przypadków gruźlicy spowodowanych leczeniem infliksymabem. Około połowa tych przypadków charakteryzuje się gruźlicą pozapłucną, która wystąpiła po 3 wlewie leku. W badaniu ATTRACT, w którym wzięło udział 924 pacjentów, w grupie przyjmującej infliksymab wystąpiło 8 przypadków gruźlicy (w grupie przyjmującej placebo nie było takiego przypadku). W innym badaniu (START) w grupie przyjmującej infliksymab wystąpiło 6 przypadków gruźlicy.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia gruźlicy.
<b>[474] Grinblat i wsp. 2008</b>	Opracowanie wtórne prezentuje opis dwóch przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wpływu terapii biologicznej na reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów oraz chorobę Crohna. <b>Opis przypadków.</b> Przypadek 1. 37-letnia kobieta z 20-letnią historią reumatoidalnego zapalenia stawów. Po 7 wlewie infliksymabu wystąpiły u niej zmiany łuszczycowe na ramionach, nogach i głowie. Terapię przerwano i zastosowano miejscowe leczenie kortykosteroidami. Po 3 tygodniach zmiany zniknęły, jednak pojawiły się ponownie po 2 miesiącach, kiedy terapia infliksymabem została wznowiona. Przypadek 2. 61-letnia kobieta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Po 7 wlewie infliksymabu wystąpiły u niej zmiany łuszczycowe, które z powodzeniem leczone były za pomocą miejscowo stosowanych kortykosteroidów. <b>Przegląd.</b> Przegląd stanowi 50 opisów przypadków, w których leczenie biologiczne spowodowało wystąpienie zmian łuszczycowych u pacjentów. Najwięcej przypadków dotyczyło wystąpienia łuszczycy plackowatej (29 pacjentów), a następnie łuszczycy krostkowej (26 pacjentów). U kilku pacjentów zaobserwowano więcej niż jeden rodzaj łuszczycy. 66% przypadków stanowiły osoby leczone infliksymabem. U wszystkich pacjentów zmiany zniknęły po przerwaniu terapii.
<b>WNIOSKI</b>	Zmiany łuszczycowe są częstym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ .
<b>[475] Roux i wsp. 2007</b>	Opracowanie wtórne zawiera opis przypadków 3 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów, które zaszły w ciążę. Dwie z nich były leczone za pomocą infliksymabu. U obu kobiet leczenie infliksymabem zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji alergicznej i zastąpione etanerceptem.
<b>WNIOSKI</b>	Infliksymab może powodować reakcje alergiczne.
<b>[476] Collamer i wsp. 2008</b>	Opracowanie wtórne przedstawia wyniki dotyczące wpływu terapii blokerami TNF- $\alpha$ na reumatoidalne zapalenie stawów, seronegatywne zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Spośród 104 pacjentów 55 było leczonych infliksymabem, 30 – etanerceptem i 19 – adalimumabem. U 52% chorych, po terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , wystąpiła łuszczycza krostkowa, a u 49% pacjentów łuszczycza plackowata zlokalizowana w nietypowych obszarach ciała (okolice pachwin bądź narządów rozrodczych).
<b>WNIOSKI</b>	Zastosowanie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ w innych jednostkach chorobowych może spowodować wystąpienie łuszczycy.
<b>[477] Brunasso i wsp. 2011</b>	Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące wpływu leczenia za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ (infliksymab, etanercept oraz adalimumab) na choroby takie jak: łuszczycza, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna oraz inne choroby zapalne. W przeglądzie wzięto pod uwagę 153 pacjentów (każdy z nich miał odnotowane zakażenie wirusem zapalenia

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>wątroby typu C - WZWC), z czego 110 chorych było leczonych etanerceptem, 34 – infliksymabem i 9 – adalimumabem. Wśród pacjentów z łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów, tylko jedna osoba leczona była infliksymabem. Wiremia wirusa WZWC i poziom transaminaz były stabilne. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów terapia infliksymabem stosowana była u 24 osób. Podwyższony poziom wiremii wirusa WZWC oraz transaminaz wystąpił u 4 osób. W pozostałych chorobach zapalnych, u dwóch pacjentów leczonych infliksymabem zaobserwowano podwyższony poziom transaminaz, u 4 osób zmniejszenie poziomu wiremii wirusa WZWC, a 3 pacjentów zmarło (1 z powodu rozsianej aspergilozy, 2 z powodu ciężkiego zapalenia naczyń).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Leczenie infliksymabem w warunkach zakażenia wirusem WZWC było dość dobrze tolerowane przez pacjentów, jednak może ono powodować podwyższenie poziomu wiremii WZWC oraz poziomu transaminaz.</p>
<b>[478] Dendai i wsp. 2012</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje wyniki dotyczące wystąpienia łuszczycy w następstwie leczenia infliksymabem u pacjentów z zapalnymi schorzeniami jelit. W przeglądzie uwzględniono opisy 69 przypadków przedstawionych w 34 publikacjach. Wyniki wskazują, iż najczęściej (u 89,86% badanych) łuszczycą, jako działanie niepożądane stosowania infliksymabu, występowała wśród osób cierpiących na chorobę Crohna. Średni czas wystąpienia łuszczycy od pierwszego wlewu leku wynosił 14 miesięcy. Najczęściej występowała łuszczycą plackowata (u 40,58% badanych), następnie łuszczycą typu pęcherzykowego (u 8,70%). Po włączeniu dodatkowego leczenia kortykosteroidami lub zawieszeniu terapii infliksymabem u 86,66% badanych nastąpiła całkowita remisja łuszczycy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Zmiany łuszczycowe są częstym działaniem niepożądanym w przypadku stosowania terapii infliksymabem.</p>
<b>[479] Dendai i wsp. 2013</b>	<p>Opracowanie wtórne przedstawia wpływ leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> na zapalne choroby jelit. Do przeglądu zakwalifikowano 47 badań (222 pacjentów). U 78,38% pacjentów zdiagnozowano chorobę Crohna. Po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów wystąpiły zmiany łuszczycowe. U 69,37% chorych zmiany łuszczycowe spowodowała terapia infliksymabem. Remisja choroby przez leczenie zachowawcze (w przypadku gdy terapii lekami biologicznymi nie przerwano) nastąpiła u 63,96% pacjentów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Łuszczycą jest częstym działaniem niepożądanym wywołanym w skutek leczenia biologicznego. Można jej jednak zapobiec poprzez równoczesne stosowanie leczenia zapobiegawczego.</p>
<b>[480] Garcés i wsp. 2013</b>	<p>Opracowanie wtórne przedstawia wpływ występowania przeciwciał anti-lekowych na leczenie biologiczne w przypadku łuszczycy, spondyloartretyzmu, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zapalnych chorób jelit. Wyniki wskazują na to, że występowanie przeciwciał anti-lekowych zmniejsza skuteczność leczenia infliksymabem i adalimumabem o 68% (RR=0,32; 95%CI: 0,22-0,48). Jednoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny zmniejsza częstość występowania przeciwciał anti-lekowych o 47% (RR=0,53; 95%CI: 0,42-0,67). Wyniki wskazują również na duże znaczenie wielkości początkowej dawki na wystąpienie przeciwciał anti-lekowych. Pacjenci, którzy przyjmowali wyższe dawki leku na początku terapii charakteryzowali się większą częstością występowania przeciwciał.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Występowanie przeciwciał anti-lekowych zmniejsza skuteczność leczenia, jednak równoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny powoduje zmniejszenie występowania tych przeciwciał.</p>
<b>[481] Maneiro i wsp. 2013</b>	<p>Opracowanie wtórne przedstawia dane na temat wpływu występowania przeciwciał przeciwko czynnikom biologicznym (osoby seropoztywne) na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia immunologicznych chorób zapalnych. W wyniku przeglądu stwierdzono, że u osób seropoztywnych leczonych infliksymabem skuteczność leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów jest dużo mniejsza niż u osób seronegatywnych (OR=0,03; 95%CI: 0,01-0,21). Wykazano również, że poziom przeciwciał w surowicy krwi jest dużo wyższy u osób, u których stosowane jest jedynie leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Występowanie przeciwciał przeciwko czynnikom biologicznym zmniejsza skuteczność leczenia immunologicznych chorób zapalnych. Stwierdza się również wyższe stężenia tych przeciwciał u osób, u których stosowana jest wyłącznie terapia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[482] Dao i wsp. 2012 (abstrakt)	Przegląd systematyczny opracowany w celu oceny wpływu leków biologicznych (adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu) na częstość występowania infekcji (np. przeziębienia, grypy, zakażenia dróg moczowych).
WNIOSKI	Opracowanie dostępne było jedynie w postaci abstraktu dlatego wyciągnięcie wniosków było niemożliwe ze względu na ograniczoną ilość informacji.
[483] Singh i wsp. 2011	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie działań niepożądanych w związku ze stosowaniem leczenia biologicznego. Występowanie działań niepożądanych w przypadku stosowania infliksymabu jest istotnie wyższe w porównaniu do interwencji kontrolnej (OR=1,55; 95%CI: 1,01-2,35). Stosowanie infliksymabu wiązało się z istotnie większą ilością przerwanych terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=2,34; 95%CI: 1,40-4,14), a także w porównaniu do abataceptu (OR=1,92; 95%CI=1,01-3,71), etanerceptu (OR=1,72; 95%CI=1,02-2,91) oraz adalimumabu (OR=2,00; 95%CI=1,17-3,49).
WNIOSKI	Stosowanie infliksymabu wiąże się z częstym występowaniem działań niepożądanych. Terapia infliksymabem jest przerywana częściej niż inne leczenie biologiczne.
[484] Kilic i wsp. 2013	Opracowanie wtórne prezentuje dane na temat występowania działań niepożądanych u 53 osób z chorobami reumatycznymi, które były leczone inhibitorami TNF- $\alpha$ . Średni czas wystąpienia działań niepożądanych (od rozpoczęcia leczenia) wynosił 8,8 $\pm$ 9,2 miesiące. Najczęściej występującym działaniem niepożądającym była gruźlica (14 pacjentów, z czego 5 osób leczonych było infliksymabem, 2 etanerceptem, 1 adalimumabem, a u 6 osób nie było sprecyzowanej dokładnej substancji). Spośród 14 osób: 12 miało gruźlicę płuc, a 2 formę utajoną choroby. Drugim najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądającym były zmiany łuszczycowe, które wystąpiły u 8 chorych (z czego 5 pacjentów leczonych było infliksymabem). Wystąpiły również 3 przypadki chłoniaka, w tym 1 osoba poddana była terapii infliksymabem. Terapia została przerwana u 41 pacjentów.
WNIOSKI	Pacjenci, u których stosowana jest terapia inhibitorami TNF- $\alpha$ , narażeni są na częste występowanie działań niepożądanych, przede wszystkim na infekcje, gruźlicę czy zmiany łuszczycowe skóry.
[485] Toussi i wsp. 2013	Opracowanie wtórne przedstawia dane na temat występowania zakażeń u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz u dorosłych z chorobami zapalnymi jelit, u których stosowana jest terapia inhibitorami TNF- $\alpha$ . W przypadku dzieci i młodzieży, najczęściej występowały łagodne infekcje (8-97%), przede wszystkim zakażenia górnych dróg oddechowych. Ciężkie infekcje występowały rzadko (0-9%), najczęściej ciężkie zapalenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenia układu mięśniowo-szkieletowego. Stwierdzono również 5 przypadków występowania bakterii <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . W przypadku dorosłych pacjentów częstość występowania łagodnych infekcji wynosiła 3-77%, natomiast ciężkich infekcji – od 2,2% do 5%. Stwierdzono również dwa przypadki wystąpienia bakterii <i>Listeria monocytogenes</i> oraz jeden przypadek <i>Pneumocystis jirovecii</i> u pacjentów leczonych infliksymabem.
WNIOSKI	Najczęściej występującymi zakażeniami spowodowanymi stosowaniem terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ były zakażenia o lekkim przebiegu.
[486] Birnbaum i wsp. 2014	Opracowanie wtórne prezentuje opis trzech przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczące wpływu terapii infliksymabem na reumatoidalne zapalenie stawów. <b>Opis przypadków.</b> Przypadek 1. 32-letnia kobieta ze zdiagnozowanym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Rozpoczęto terapię etanerceptem, jednak z powodu braku skuteczności została ona przerwana i zastąpiona infliksymabem. Lek podawano w dawce 3 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6, a następnie zwiększono dawkę do 5 mg/kg masy ciała i podawano co 6 tygodni. Po szóstej infuzji infliksymabu u pacjentki pojawił się piekący ból stóp (bez bólu i obrzęku stawów). Leczenie infliksymabem przerwano, jednak po 8 tygodniach intensywność bólu nie zmalała. Badania wykazały możliwość wystąpienia neuropatii u leczonych. Przypadek 2. 73-letnia kobieta, która choruje na reumatoidalne zapalenie stawów. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 3 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6, a następnie zwiększoną dawkę do 6 mg/kg masy ciała co 6 tygodni. Po piątej infuzji leku u pacjentki pojawił się piekący ból twarzy i ramion. Badania wykazały neuropatię włókien cienkich. Przypadek 3.



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>55-letnia kobieta, która cierpi na reumatoidalne zapalenie stawów. Rozpoczęto terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg masy ciała co 6 tygodni. Po 5 latach leczenia u pacjentki pojawił się piekący ból twarzy, tułowia i stóp. Badania wykazały neuropatię włókien cienkich.</p> <p><b>Przegląd.</b></p> <p>Przegląd obejmuje 88 pacjentów, u których w skutek terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> wystąpiła neuropatia. Występowały przede wszystkim wieloogniskowe bądź jednoogniskowe neuropatie (21 osób), neuropatie czuciowe (8 osób), neuropatie włókien cienkich (3 osoby), poliradikulopatia sensoryczna (1 osoba), mononeuropatia sensoryczna (1 osoba), polineuropatia sensoryczna (1 osoba).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ może doprowadzić do wystąpienia neuropatii. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leczenia.
<b>[487] Cantini i wsp. 2014</b>	Opracowanie wtórne prezentuje wyniki dotyczące wpływu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ na przebieg: zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów. W przeglądzie badano wpływ tego leczenia na reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B. Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B nastąpiła u 4,2% (95% CI: 1,4-8,2) wszystkich pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ . W przypadku jawnej i przewlekłej postaci wirusowego zapalenia wątroby typu B reaktywacja nastąpiła u 15,4% (95% CI: 1,2-41,2) chorych, natomiast w przypadku utajonej postaci wirusowego zapalenia wątroby typu B reaktywacja nastąpiła u 3% (95% CI: 0,6-7,2) chorych.
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B może prowadzić do reaktywacji wirusa.
<b>[488] Emi i wsp. 2010</b>	Opracowanie wtórne przedstawia dane dotyczące występowania przeciwciał anti-infliksymab w następstwie terapii biologicznej stosowanej w leczeniu różnych chorób. Wyniki wskazują na to, iż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w wyniku terapii infliksymabem, przeciwciała pojawiły się u 12-44% badanych. W przypadku leczenia zeszywniającego zapalenia stawów, przeciwciała pojawiły się u 6-61% badanych. W leczeniu choroby Crohna przeciwciała pojawiły się u 45% badanych w ciągu 4 tygodni po pierwszym wlewie leku. Stwierdzono również, że równoczesne stosowanie metotreksatu lub azatiopryny powoduje zmniejszenie częstości występowania przeciwciał anti-infliksymab.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ może spowodować wystąpienie w surowicy krwi przeciwciał przeciwko tym lekom. Pojawienie się tych przeciwciał powoduje zmniejszenie skuteczności klinicznej terapii. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leczenia.
<b>[489] Patel i wsp. 2009</b>	Opracowanie wtórne przedstawia występowanie związku pomiędzy stosowaniem leczenia biologicznego, a ryzykiem wystąpienia nowotworu. Badania wykazały, że inhibitory TNF- $\alpha$ zaburzają wrodzoną odpowiedź immunologiczną organizmu skierowaną przeciwko komórkom rakowym. W jednym z badań, iloraz szans wystąpienia nowotworu w przypadku stosowania infliksymabu wynosił 3,3. W opracowaniu przedstawione zostały również opisy przypadków osób, u których stosowanie infliksymabu doprowadziło do wystąpienia chłoniaka.
<b>WNIOSKI</b>	Autorzy zaznaczają, iż wpływ stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ na wystąpienie nowotworów do tej pory jest słabo zbadany i niepewny.
<b>[490] Fiorino i wsp. 2009</b>	W opracowaniu wtórnym przedstawiono wyniki badań dotyczące wystąpienia łuszczycy u pacjentów leczonych lekami biologicznymi (inhibitorami TNF) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. W zestawieniu zebrano 18 przypadków łuszczycy indukowanej terapią anti-TNF, przy czym 17 z nich dotyczyło terapii infliksymabem, natomiast 1 związany był z leczeniem adalimumabem. Wykazano, że wystąpienie objawów łuszczycy najczęściej odnotowywano pomiędzy podaniem 3 i 4 dawki infliksymabu. W 16 przypadkach przerwanie terapii infliksymabem spowodowało regresję łuszczycy. U 6 pacjentów po ustąpieniu zmian łuszczycowych ponownie rozpoczęto podawanie infliksymabu, jednak u żadnego z nich objawy łuszczycy nie wystąpiły ponownie.
<b>WNIOSKI</b>	Przypadki wystąpienia łuszczycy indukowanej terapią anti-TNF u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit są rzadko obserwowane. Większość zachorowań związana jest ze stosowaniem infliksymabu, choć brak jest dostatecznej liczby danych aby móc potwierdzić to statystycznie.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>[491] Beyer i wsp. 2009</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przypadki wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (HSTCL) u pacjentów stosujących terapię anti-TNF z powodu przewlekłych chorób zapalnych (choroba Crohn'a, nieswoiste zapalenie jelit lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy). Ogółem opisano 11 przypadków, z czego 8 dotyczyło wystąpienia HSTCL po terapii infliksymabem, natomiast pozostałe 3 dotyczyły leczenia adalimumabem. W każdym z przypadków oprócz inhibitora TNF stosowano terapię towarzyszącą w postaci azatiopryny lub 6-merkaptopuryny (6MP).</p> <p>Autorzy publikacji próbują także odpowiedzieć na pytanie, czy ryzyko działań niepożądanych w postaci HSTCL występuje również w grupie pacjentów leczonych inhibitorami TNF z powodu łuszczycy. Autorzy podkreślają, że u pacjentów stosujących terapię anti-TNF w leczeniu łuszczycy, ryzyko wystąpienia HSTCL jest niskie (w porównaniu z pacjentami leczonymi z powodu chorób zapalnych jelit), głównie z uwagi na odmienne typy komórek układu odpornościowego zaangażowane w proces zapalny w każdym z tych wskazań.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia anti-TNF stosowana u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi jelit może wiązać się z ryzykiem wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (HSTCL). Według autorów opracowania, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci HSTCL podczas terapii inhibitorami TNF jest niższe u pacjentów z łuszczycą niż u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.</p>
<b>[492] Domm i wsp. 2008</b>	<p>W opracowaniu oceniono wpływ terapii antagonistami TNF (infliksymabem, adalimumabem lub/oraz etanerceptem) na przebieg choroby u pacjentów z przewlekłymi infekcjami wirusowymi (wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu C, wirus HIV, wirus opryszczki, wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirus, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz inne wirusy). Analiza dostępnych danych z tego zakresu wykazała, że w zależności od długości leczenia oraz typu infekcji wirusowej u pacjenta, inhibitory TNF mogą prowadzić do rozwoju nowych infekcji lub reaktywacji choroby wirusowej będącej w uśpieniu, jednak w większości przypadków nie powodują działań niepożądanych i nie zwiększają ryzyka rozwinięcia się infekcji.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>W niektórych przypadkach leczenie inhibitorami TNF może przyczynić się do pogorszenia stanu zdrowia pacjentów, u których stwierdzono wcześniej przewlekłe infekcje wirusowe. Zaleca się, aby pacjenci, u których planowane jest zastosowanie terapii anti-TNF przechodzili badania na obecność infekcji wirusowych przed rozpoczęciem leczenia.</p>
<b>[493] Pfohler i Ugurel 2008</b>	<p>W publikacji zebrano dane na temat występowania niepożądanych reakcji skórnych u pacjentów leczonych celowanymi terapiami molekularnymi we wskazaniach takich jak łuszczycza (alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab oraz adalimumab) oraz choroby nowotworowe. Wykazano, że terapie molekularne mogą prowadzić do działań niepożądanych w postaci wysypki, zaczerwienienia, pokrzywki skórnej oraz świądu. Opisano 3 doniesienia dotyczące reakcji skórnych występujących po podaniu infliksymabu, we wszystkich przypadkach działania niepożądane wystąpiły w trakcie dożylniej infuzji leku u pacjenta i przyjmowały postać pokrzywki skórnej i zaczerwienienia, w połączeniu z bólem głowy, hipotensją i dusznościami.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Do często opisywanych działań niepożądanych, występujących w trakcie lub po podaniu leków biologicznych takich jak inhibitory TNF, należą reakcje skórne (świąd, wysypka, zaczerwienienie). Jak do tej pory nie odnotowano zastosowania skutecznych działań profilaktycznych, które zapobiegałyby występowaniu reakcji skórnych w efekcie terapiami molekularnymi.</p>
<b>[494] Thielen i wsp. 2005</b>	<p>Celem publikacji było zaprezentowanie przeglądu przypadków występowania dermatologicznych działań niepożądanych w efekcie stosowania terapii antagonistami TNF (infliksymab, etanercept, adalimumab) w różnych wskazaniach.</p> <p>Największe zróżnicowanie działań niepożądanych wykazano dla terapii infliksymabem – wynika to jednak z faktu, iż lek ten został wprowadzony kilka lat wcześniej w leczeniu chorób takich jak reumatoidalne zapalenie stawów oraz choroba Crohn'a. Najczęstszymi skórnymi reakcjami na podanie infliksymabu były: wykwity skórne różnego rodzaju, liszaje, wysypki, tocień rumieniowaty, łuszczycza krostkowa, łuszczycza zwykła – w tym pogorszenie stanu istniejących zmian łuszczycowych, egzemy, zmiany naczyniowe, wypryski, atopowe zapalenie skóry, infekcje skórne – np. zapalenie mieszków włosowych, grzybica, chłoniaki skórne, ziarniniaki i inne.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy może wiązać się z wystąpieniem różnorodnych dermatologicznych działań niepożądanych. Wiedza na temat mechanizmów wywołujących te działania jest wciąż zbyt mała, by można było skutecznie im zapobiegać.</p>
<b>[495] Behnam i</b>	<p>W publikacji opisano dostępne badania dotyczące wpływu stosowania terapii antagonistami TNF (infliksymab oraz etanercept) u osób z zastoinową niewydolnością serca (ang. congestive heart failure,</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>wsp. 2005</b>	CHF). Badania takie były prowadzone ze względu na istniejące doniesienia o podwyższonym poziomie TNF u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca . Jednocześnie znane były przypadki pogorszenia się objawów zastoinowej niewydolności serca u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF. Analiza dostępnych danych nie wykazała podwyższonego ryzyka zachorowalności lub śmiertelności wśród pacjentów stosujących etanercept, jednakże stosowanie infliksymabu (w dawce większej niż 5 mg/kg) istotnie podwyższało ryzyko zgonów, hospitalizacji i nowych zachorowań wśród pacjentów z zastoinową niewydolnością serca.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu (w dawce większej niż 5 mg/kg) u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca może wiązać się z podwyższonym ryzykiem pogorszenia ich stanu zdrowia. Opisywane badania nie dotyczą stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu (łuszczycy).
<b>[496] Bratcher i Korelitz, 2006</b>	W opracowaniu przedstawiono wyniki badań dotyczących toksyczności infliksymabu podawanego pacjentom chorym na chorobę Crohn'a. Liczne badania wykazały, że infliksymab jest stosunkowo bezpiecznym lekiem, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas jego stosowania są skórne miejscowe reakcje na wlew, bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz nudności. Ponadto, większość z tych objawów zazwyczaj ustępowała samoistnie. Pomimo, że w większości przypadków niepożądane reakcje na infliksymab miały łagodny przebieg, odnotowywano również działania niepożądane zagrażające życiu, m. in. ciężkie zakażenia prowadzące do wstrząsu septycznego, reaktywacja gruźlicy, a także występowanie tocznia, stwardnienia rozsianego, chorób wątroby i różnego rodzaju chłoniaków. Ponadto, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca terapia infliksymabem powinna być bardzo ostrożna i stale monitorowana, z uwagi na zwiększone ryzyko powikłań i pogorszenia stanu pacjentów na skutek terapii tym lekiem.
<b>WNIOSKI</b>	Działania niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu w przeważającej liczbie przypadków są łagodne i nie wymagają dodatkowego leczenia, jednak należy pamiętać o tym, że lek ten u niektórych osób może powodować groźne dla zdrowia i życia powikłania.
<b>[497] Callen, 2007</b>	W artykule przedstawiono przegląd doniesień dotyczących powikłań i działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii lekami biologicznymi, takimi jak infliksymab , alefacept, efalizumab, etanercept oraz adalimumab. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi dla infliksymabu były miejscowe reakcje skórne oraz reakcje na wlew, do których zaliczały się: gorączka, dreszcze, świąd, pokrzywka, bóle w klatce piersiowej, niedociśnienie, nadciśnienie oraz skrócenie oddechu. Rzadziej rejestrowanymi powikłaniami terapii infliksymabem (oraz innymi inhibitorami TNF) były choroby infekcyjne, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby, choroby hematologiczne, podwyższony poziom przeciwciał przeciwjadrowych oraz choroby skórne.
<b>WNIOSKI</b>	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas terapii infliksymabem były reakcje na wlew dożylny, które zazwyczaj przebiegały łagodnie i nie miały znaczenia klinicznego. Wskazuje to na wysokie bezpieczeństwo stosowania tej terapii.
<b>[498] Wallis, 2007</b>	W publikacji oceniono rolę inhibitorów TNF (infliksymabu, adalimumabu oraz etanerceptu) w reaktywacji utajonej infekcji gruźliczej. Na podstawie przeglądu dostępnych danych oraz dodatkowych badań <i>in vitro</i> wykazano, że infliksymab i etanercept różnią się zasadniczo jeśli chodzi o ryzyko wywołania zapaleń ziarniniakowych, a w szczególności reaktywacji utajonego zakażenia <i>M. tuberculosis</i> – ryzyko reaktywacji gruźlicy jest większe w przypadku infliksymabu. Wynika to z odmiennego mechanizmu działania tych leków oraz różnego wpływu na aktywację komórek T i produkcję interferonu.
<b>WNIOSKI</b>	Immunosupresja wywołana stosowaniem antagonistów TNF może zwiększać ryzyko występowania zapaleń ziarniniakowych takich jak gruźlica. Z uwagi na odmienny mechanizm działania leków, infliksymab cechuje się wyższym ryzykiem reaktywacji uśpionej gruźlicy niż etanercept.
<b>[499] Bissonnette i wsp. 2009</b>	Publikacja porównuje tradycyjne terapie stosowane w leczeniu łuszczycy ( m.in. stosowanie cyklosporyny i metotreksatu) z terapiami nowymi lekami biologicznymi (takimi jak: alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab, adalimumab oraz ustekinumab) pod względem profilu bezpieczeństwa. Zarówno konwencjonalne terapie, jak i terapie lekami biologicznymi mogą wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych w postaci toksycznych uszkodzeń narządów, infekcji, nowotworów oraz wad wrodzonych.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
(abstrakt)	
<b>WNIOSKI</b>	Publikacja porównuje działania niepożądane związane z tradycyjnymi terapiami przeciwłuszczycowymi oraz z terapiami nowymi lekami biologicznymi, jednak z uwagi na brak dostępu do pełnej wersji artykułu, wnioski autorów nie są znane.
<b>[500] Dommasch i Gelfand, 2009</b>	W opracowaniu wtórnym przeanalizowano ryzyko wystąpienia chłoniaka jako działania niepożądanego podczas terapii lekami biologicznymi, takimi jak: infliksymab, adalimumab, etanercept, alefacept oraz efalizumab. Po analizie doniesień z tego zakresu (głównie opisów przypadków i serii przypadków) autorzy wysunęli wniosek, że aktualne dane nie są wystarczające, aby wykluczyć istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia chłoniaka u pacjentów stosujących terapie biologiczne. Krótkie i średnio-długie terapie lekami biologicznymi (do 4 lat) wydają się być wysoce bezpieczne w odniesieniu do ryzyka zachorowania na chłoniaka w efekcie leczenia.
<b>WNIOSKI</b>	Chociaż istnieją doniesienia świadczące o możliwości częstszego występowania chłoniaka u pacjentów leczonych terapiami biologicznymi, bilans korzyści i ryzyka stosowania tego typu leczenia u pacjentów z łuszczycą wydaje się być korzystny na rzecz infliksymabu.
<b>[501] Borrás-Blasco i wsp. 2009 (abstrakt)</b>	Publikacja przedstawia przegląd doniesień na temat występujących skórnych działań niepożądanych w konsekwencji stosowania terapii antagonistami TNF. Wśród pacjentów stosujących terapię anti-TNF z powodu różnych schorzeń reumatologicznych, do często występujących działań niepożądanych należała łuszczycy lub zaostrenie istniejących zmian łuszczycowych. Ponadto, stosowanie inhibitorów TNF powiązane było z występowaniem zespołu toczniopodobnego. Działania niepożądane najczęściej odnotowywano u pacjentów stosujących infliksymab lub etanercept. Ciężkie reakcje skórne, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka należały do rzadko opisywanych przypadków działań niepożądanych związanych z terapiami lekami biologicznymi.
<b>WNIOSKI</b>	U pacjentów stosujących terapie antagonistami TNF mogą wystąpić skórne działania niepożądane w postaci zmian łuszczycowych bądź też zaostrenie istniejącej łuszczycy. Inne zaburzenia dermatologiczne występują stosunkowo rzadko. Jednym z leków najczęściej powodujących działania niepożądane jest infliksymab, jednak może wynikać to ze stosunkowo większej częstości stosowania tego leku.
<b>[502] Fotiadou i wsp. 2011</b>	Publikacja opisuje doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF u pacjentów chorych jednocześnie na łuszczycę i wirusowe zapalenie wątroby typu B. W sumie zidentyfikowano 7 takich przypadków (4 kobiety i 3 mężczyzn, średnia wieku 51 lat). Trzech pacjentów stosowało adalimumab, kolejnych trzech – etanercept oraz jeden – infliksymab. Ponadto, każdy z pacjentów przyjmował lamiwudynę (100 mg dziennie). Czas obserwacji wynosił 6-24 miesięcy. Zarówno w trakcie terapii antagonistami TNF, jak i po niej, parametry funkcjonowania wątroby pacjentów pozostawały w normie. Nie obserwowano również znacznego wzrostu miana wirusów we krwi, chociaż u pacjenta stosującego infliksymab odnotowano wzrost do poziomu 600 IU/mL.
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie antagonistów TNF u pacjentów będących nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B może być bezpieczne, jeśli przebiega z jednoczesną terapią lamiwudyną i jest intensywnie monitorowane.
<b>[503] Montesu i wsp. 2011 (abstrakt)</b>	W opracowaniu wtórnym przeanalizowano dane dotyczące stosowania terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy oraz związanych z nimi działań niepożądanych. Leki biologiczne podzielono na dwie klasy pod względem mechanizmu działania. Do jednej klasy przydzielono infliksymab, adalimumab oraz etanercept, natomiast w drugiej klasie umieszczono efalizumab. Przeanalizowano przypadki 54 pacjentów leczonych lekami biologicznymi, u 19 z nich zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych, z których 9 wymagało przerwania terapii (6 po zastosowaniu efalizumabu, 3 po zastosowaniu inhibitorów TNF).
<b>WNIOSKI</b>	Terapie biologiczne mogą wiązać się z występowaniem działań niepożądanych, które mogą wymagać przerwania leczenia. Terapia antagonistami TNF wydaje się być bezpieczniejszym rozwiązaniem w leczeniu łuszczycy niż stosowanie efalizumabu. Z uwagi na brak dostępu do pełnej wersji artykułu, inne wnioski autorów dotyczące analizowanych leków nie są znane.

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[504] Nozaki i wsp. 2011	Publikacja dotyczy przypadków występowania zaburzeń neurologicznych związanych z terapią inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab, etanercept). Łącznie opisano 9 przypadków, 4 dotyczyły pacjentów stosujących terapię z powodu chorób reumatologicznych, 3 z powodu sarkoidozy, 1 z powodu łuszczycy oraz 1 z powodu choroby Crohn'a. Komplikacje neurologiczne obejmowały demielinizację neuronów centralnego i obwodowego układu nerwowego (N=5), zespół antyfosfolipidowy/tocznia centralnego układu nerwowego (N=1), zapalenie mózgu wywołane wirusem Epsteina-Barr (N=1), czuciową polineuropatię aksonalną (N=1) oraz polineuropatię małych włókien nerwowych (N=1). Terapię antagonistami TNF przerwano u 8 pacjentów, poprawę kliniczną odnotowano dla 3 spośród nich.
WNIOSKI	Wystąpienie działań niepożądanych w postaci zaburzeń neurologicznych podczas terapii anti-TNF jest rzadko odnotowywane, jednak może prowadzić do poważnych powikłań. Stan neurologiczny pacjentów poddawanych takiej terapii powinien być stale monitorowany.
[505] Cullen i wsp. 2011	Do badania włączono 128 pacjentów w wieku powyżej 18 lat leczonych na chorobę Leśniowskiego–Crohna i 22 na wrzodziejące zapalenie jelit za pomocą inhibitorów TNF- $\alpha$ (infliksymab N=118, adalimumab N=26, certolizumab pegol) u których, wskutek leczenia zdiagnozowano łuszczycę lub wysypkę, o cechach podobnych do łuszczycy. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 141 pacjentów było wcześniej leczonych na łuszczycę lub stwierdzono występowanie choroby w rodzinie; 101 pacjentów deklaroowało palenie tytoniu, 60 pacjentów odpowiedziało pozytywnie na zastosowane leczenie miejscowe. U 27 pacjentów konieczna była zmiana stosowanego inhibitora TNF- $\alpha$ na inny, a u 14 z nich konieczne było odstawienie leku. U pozostałych 9 pacjentów, mimo zmian skórnych, leczenie drugim z kolei lekiem anti-TNF- $\alpha$ było kontynuowane, ze względu na objawy schorzeń zapalnych jelit. U 64 pacjentów (43%) przerwano terapię inhibitorami TNF- $\alpha$ z powodu wystąpienia zmian skórnych.
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na zwiększone ryzyko występowania łuszczycy u pacjentów chorujących na schorzenia zapalne jelit, co może być związane z predyspozycjami genetycznymi. Większa częstotliwość zmian chorobowych występowała u kobiet.
[506] Fok i wsp. 2012	<b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> 66-letnia kobieta chora na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i leczona infliksymabem. Po 23 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u pacjentki zdiagnozowano sarkoidozę. Wprowadzono leczenie hydrokortyzonem i difenhydraminą przy jednoczesnej kontynuacji leczenia infliksymabem, co spowodowało ustąpienie zmian skórnych.
WNIOSKI	Występowanie sarkoidozy w terapii anti-TNF- $\alpha$ jest zjawiskiem rzadkim i niewyjaśnionym. Decyzja o kontynuacji leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ powinna zostać podjęta w zależności od innych, dostępnych metod leczenia nieswoistego zapalenia jelit, prowadzących do osiągnięcia remisji choroby.
[507] Cleynen i wsp. 2012 (abstrakt)	<b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ , o charakterze: - zmian łuszczycowych u osób leczonych na łuszczycę, - bóli stawów i zapalenia stawów u osób leczonych z powodu chorób reumatologicznych, - zapalenia u osób leczonych na choroby zapalne jelit.
[508] Joyau i wsp. 2012	Badanie dotyczyło przeszukania bazy <i>French Pharmacovigilance database</i> oraz dostępnej literatury dotyczącej pacjentów leczonych lekami biologicznymi anti-TNF- $\alpha$ , u których wystąpiły objawy łuszczycy. <b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p><i>French Pharmacovigilance database:</i> N=57 (infliksymab 30, adalimumab 17, etanercept 10). Kobiety stanowiły 63,2% badanych, średnia wieku: 43,9 lat. Przyczyną leczenia najczęściej było: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (24,6%), choroba Leśniowskiego-Crohna (29,2%) oraz reumatoidalne zapalenie stawów (38,6%). W opisanych przypadkach najczęstszym rodzajem zmian skórnych, powstałych wtórnie po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, były: łuszczycza krostkowa dłoni i stóp (33,3%) i łuszczycza plackowata (15,8%); 31,6% pacjentów chorowało wcześniej na łuszczycę, a 50,9% pacjentów przerwało leczenie.</p> <p><i>Dane literaturowe:</i> N=184 (infliksymab 94, adalimumab 40, etanercept 50). Kobiety stanowiły 60,9% badanych, średnia wieku: 45,7 lat. Przyczyną leczenia najczęściej było: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (21,3%), choroba zapalna jelit (16,7%) oraz reumatoidalne zapalenie stawów (46%). W opisanych przypadkach najczęstszym rodzajem zmian skórnych, powstałych wtórnie po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, były: łuszczycza krostkowa dłoni i stóp (42,9%) i łuszczycza plackowata (14,7%). Wśród badanych 20,1% pacjentów chorowało wcześniej na łuszczycę, a u 42,4% pacjentów przerwano leczenie.</p>
WNIOSKI	Na podstawie zebranych danych częstość występowania łuszczycy oszacowano na 5%. Wśród objętych analizą pacjentów łuszczycza występowała głównie u kobiet w wieku 40–50 lat, chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Przytoczone dane sugerują, że zmiany łuszczycowe wywołane inhibitorami TNF- $\alpha$ są zmianami <i>de novo</i> . Należy rozważyć, czy konieczne jest kontynuowanie terapii.
[509] Ladizinski i wsp. 2013 (abstrakt)	Ocena leków systemowych (np. cyklosporyna, metotreksat, acitretyna) i biologicznych (np. adalimumab, alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab i ustekinumab) w kontekście potencjalnego ryzyka rozwoju wieloogniskowych leukoencefalopatii i odwracalnego progresywnego zespołu leukoencefalopatii.
[510] Mocci i wsp. 2013	<p>Przegląd danych dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu chorób zapalnych jelit.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><u>Reakcja alergiczna na wlew:</u> adalimumab 20% (14% placebo), etanercept 37% (10% placebo), infliksymab 10-40%. Dane dotyczące 5 244 pacjentów wskazują 537 przypadków wystąpienia ostrej reakcji alergicznej.</p> <p><u>Bakteryjne infekcje skórne:</u> 0,1–7% pacjentów stosujących leki anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><u>Wirus półpaśca:</u> 1–5% pacjentów stosujących leki anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><u>Łuszczycza:</u> U 15% pacjentów leczonych na reumatoidalne zapalenie stawów za pomocą anti-TNF-<math>\alpha</math> nastąpił rozwój łuszczycy (częściej u kobiet).</p> <p><u>Zespół tarczniopodobny wywołany antagonistami TNF-<math>\alpha</math> (ang. <i>Alpha Antagonist-Induced Lupus-Like Syndrome, TAILS</i>):</u> U 2/3 pacjentów leczonych anti-TNF-<math>\alpha</math> wykryto przeciwciała przeciwjądrowe, przeciwciała anti-dsDNA wykryto u 70–90% leczonych (20% infliksymab).</p> <p><u>Nowotwory skóry:</u> RR dla nieczerniakowego raka skóry = 2,02. W Badaniu przeprowadzonym na 108 579 pacjentach, chorzy na schorzenia zapalne jelit byli bardziej narażeni na występowanie złośliwych i niezłośliwych nowotworów skóry (IRR 1,29 oraz 1,46).</p>
WNIOSKI	Wskutek stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ w leczeniu schorzeń zapalnych jelit, szczególnie przez dłuższy okres, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych objawów niepożądanych. Zwykle są łagodne i leczy się je za pomocą standardowych metod miejscowych bez przerywania stosowania leku anti-TNF- $\alpha$ . W cięższych przypadkach konieczne jest odstawienie leku.
[511] Tan i wsp 2013 (abstrakt)	<p>W opracowaniu przedstawiono wyniki 11 randomizowanych badań dotyczących pacjentów chorujących na łuszczycę i stosujących jeden z inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>: adalimumab, etanercept lub infliksymab. Celem opracowania było oszacowanie ryzyka wystąpienia infekcji u osób stosujących powyższe leki.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie stwierdzono istotnego związku między stosowaniem inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, a zwiększeniem ryzyka ogólnego zakażenia i poważnych infekcji.</p>
WNIOSKI	Ze względu na ograniczenia przeglądu, konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań na większej populacji z odpowiednią grupą kontrolną.
[512] Dogra i	Przegląd przedstawia zestawienie działań niepożądanych wywołanych przez leki biologiczne blokujące TNF- $\alpha$ .



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
wsp. 2013	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><u>Reakcja na wlew:</u> U 1% pacjentów występuje ostra reakcja na wlew. Równoczesne stosowanie metotreksatu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego–Crohna zmniejsza powstawanie przeciwciał przeciwko infliksymabowi, a zatem częstość występowania reakcji na wlew w porównaniu z monoterapią infliksymabem (40% vs 16%) ulega zmniejszeniu. Decyzja o kontynuacji leczenia infliksymabem zależy od stopnia nasilenia reakcji na wlew, skuteczności leczenia oraz dostępnych substytutów. W przypadku łagodnej lub umiarkowanej reakcji na wlew, zastosowanie leków immunosupresyjnych i dostosowanie harmonogramu wlewów mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji na wlew w przyszłości.</p> <p><u>Reakcja w miejscu iniekcji:</u> U 62,6 % pacjentów stosujących etanercept.</p> <p><u>Infekcje prątkami gruźlicy:</u> 42/100 pacjentów leczonych anti-TNF-<math>\alpha</math>. Największe ryzyko dotyczy pacjentów stosujących infliksymab (1,5/1000 pacjentolat) i adalimumab (0,9/1000 pacjentolat).</p> <p><u>Infekcje oportunistyczne:</u> najbardziej narażeni są pacjenci stosujący infliksymab i adalimumab w porównaniu z etanerceptem (na podstawie badań nad reumatoidalnym zapaleniem stawów)</p> <p><u>Zdarzenia neurologiczne:</u> Zarejestrowane w 17 przypadkach u pacjentów stosujących etanercept i w 2 przypadkach u pacjentów stosujących infliksymab.</p> <p><u>Zespół toczniopodobny:</u> Poziom wykrytych przeciwciał przeciwjądrowych zwiększył się z 29% do 53% podczas stosowania anti-TNF-<math>\alpha</math>; 14% leczonych infliksymabem wykazało obecność przeciwciał anti-dsDNA. W 94% przypadków objawy ustępują po odstawieniu leku.</p> <p><u>Łuszczyca:</u> Spośród 104 pacjentów, u których wystąpiły łuszczycowe zmiany skórne, u 49% rozpoznano łuszczycę plackowatą; 53% przypadków było spowodowanych stosowaniem infliksymabu, 29% etanerceptu, 18% adalimumabu. U 79% pacjentów terapia była kontynuowana.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wywołanych infliksymabem, bez jakichkolwiek objawów wystąpiło u 8% pacjentów leczonych z powodu łuszczycy.</p> <p><u>Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C:</u> Na 110 pacjentów leczonych etanerceptem, wykryto 6 przypadków podejrzenia infekcji.</p> <p><u>Nowotwory:</u> na podstawie 9 badań RCT (dotyczących pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem lub adalimumabem) iloraz szans dla nowotworów wyniósł 3,3 (95% CI 1,2–9,1). Większość nowotworów wykrytych podczas badań RCT dotyczących porównania z placebo została rozpoznana jako rak skóry niebędący czerniakiem (70,6%). Na podstawie badań dotyczących 757 pacjentów otrzymujących etanercept lub infliksymab RR dla nowotworów wyniósł 0,79, natomiast dla 800 pacjentów otrzymujących typowe leki przeciwreumatyczne, RR dla nowotworów wyniósł 1,39.</p> <p><u>Trombocytopenia:</u> 9 z 19 przypadków trombocytopenii rozpoznano u pacjentów cierpiących na łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów. Infliksymab był stosowany w 53%, etanercept w 42% i adalimumab w 10% przypadków.</p> <p><u>Neutropenia:</u> Na 111 przypadków neutropenii spowodowanej przez leki anti-TNF-<math>\alpha</math>, 83% stanowili chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, na łuszczycę chorował 1 pacjent. Etanercept był stosowany u 72,8% pacjentów, infliksymab u 18,5% i adalimumab u 9%. Ciężkie zakażenia (zapalenie szpiku i zapalenie płuc) wystąpiły u 6% pacjentów. Wstępne leczenie kontynuowano u 81% pacjentów.</p> <p><u>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa:</u> Większość przypadków stanowili pacjenci z chorobami zapalnymi jelit i reumatoidalnym zapaleniem stawów (12% każdy), natomiast łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów stanowiły 5,5% przypadków.</p> <p><u>Działanie teratogenne:</u> stwierdzono 61 wad wrodzonych u 41 noworodków. 22 matek przyjmowało etanercept, 19 infliksymab. Najczęściej występują wady serca (59%). Etanercept został wykryty w mleku matki (infliksymabu nie wykryto).</p>
WNIOSKI	Występowanie działań niepożądanych podczas stosowania infliksymabu dotyczy najczęściej reakcji na wlew, infekcji prątkami gruźlicy, infekcji oportunistycznych, wtórnego pojawienia się łuszczycy, trombocytopenii.
[513] De Simone i wsp. 2013 (abstrakt)	Temat publikacji obejmuje odpowiedź immunologiczną, wywołaną przez czynniki anti-TNF- $\alpha$ (infliksymab, adalimumab i etanercept) podczas leczenia łuszczycy. Na podstawie danych dostępnych w literaturze i doświadczenia klinicznego autorów, sugeruje się optymalne podejście do monitorowania leków. Immunogenność powinna być brana pod uwagę przy wyborze opcji terapeutycznych u pacjentów z łuszczycą. Sugerowane rozwiązania to na przykład zwiększenie dawki leku anti-TNF- $\alpha$ lub zmiana na inny, a także wybór leku o innym mechanizmie działania.
[514] Hsu i wsp. 2013	<p>Ocena ryzyka wystąpienia przeciwciał antylekowych u pacjentów otrzymujących etanercept, infliksymab, adalimumab lub ustekinumab w leczeniu łuszczycy.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Na 2 334 pacjentów leczonych etanerceptem u 270 wykryto przeciwciała antylekowe, przy czym nie miało to wpływu na skuteczność leczenia.</p> <p>Na 1 389 pacjentów leczonych infliksymabem u 412 wykryto przeciwciała antylekowe, co skutkowało zmniejszeniem efektywności klinicznej i odpowiedzi w skali PASI.</p> <p>Na 1 040 pacjentów leczonych adalimumabem u 106 wykryto przeciwciała antylekowe, co skutkowało zmniejszeniem efektywności klinicznej i odpowiedzi w skali PASI.</p> <p>Na 3 206 pacjentów leczonych ustekinumabem u 154 wykryto przeciwciała antylekowe, niekompletność wyników nie pozwalała na jednoznaczne określenie wpływu przeciwciał antylekowych na efektywność kliniczną, jednak istnieje przewaga w kierunku zmniejszenia efektywności klinicznej.</p>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
<b>WNIOSKI</b>	Osiągnięcie i utrzymanie znaczącej odpowiedzi klinicznej powinno być głównym celem leczenia biologicznego. Pojawienie się przeciwciał przeciwko badanym lekom biologicznym było związane z utratą odpowiedzi na leczenie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy. Ocena minimalnego poziomu leków i przeciwciał antylekowych w surowicy może pomóc w ustaleniu przyczyny utraty odpowiedzi na leczenie.
<b>[515] Hugh i wsp. 2014</b>	<p>Przegląd literatury dotyczył określenia wpływu różnych rodzajów terapii stosowanych w łuszczycy na działanie układu sercowo–naczyniowego.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Etanercept powodował zmniejszenie poziomu białka C-reaktywnego w surowicy u chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów po 24 tygodniach terapii. W badaniu PRISTINE nie wykazano wpływu etanerceptu na obecność biomarkerów kardiometabolicznych. Pacjenci chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycę, którzy otrzymywali leki anty-TNF-<math>\alpha</math> wykazywali mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej w porównaniu z innymi metodami leczenia.</p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów infliksymab wykazywał krótkoterminowy efekt przeciwmiażdżycowy. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math> wykazano wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości. U pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> na łuszczycowe zapalenie stawów wykazano spadek ryzyka wystąpienia miażdżycy naczyń. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycowym zapaleniem stawów wykazano wpływ anty-TNF-<math>\alpha</math> na zmniejszenie sztywności tętnic po 3 miesiącach leczenia.</p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> wykazano niższą częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Spośród 8845 pacjentów 1673 otrzymywało inhibitory TNF-<math>\alpha</math> przez 2 miesiące, 2097 otrzymywało inne leczenie systemowe lub fototerapię, 5075 nie było leczonych żadną z wymienionych wcześniej metodą. Częstość występowania zawałów serca u stosujących anty-TNF-<math>\alpha</math>=3,05; leczenie systemowe/fototerapia=3,85 i pozostała grupa pacjentów=6,73 na 1000 pacjentolat. Leczenie infliksymabem w zastoinowej niewydolności serca powodowało wzrost częstości hospitalizacji oraz zwiększenie śmiertelności dlatego nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej zastoinową niewydolnością serca. Leczenie etanerceptem nie wykazało takich efektów.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przytoczone wyniki sugerują ogólne zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo–naczyniowych u pacjentów chorych na łuszczycę i stosujących leki przeciwko TNF- $\alpha$ . Stosowanie tych leków wiązało się z (nieistotnym statystycznie) zmniejszeniem ryzyka zawału serca w porównaniu ze stosowaniem leków doustnych lub fototerapii. Ograniczenia: większość badań nierandomizowanych, o małym zasięgu. Ponadto, czynnikiem zakłócającym może być zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo–naczyniowych u chorych na łuszczycę.
<b>[516] Pompili i wsp. 2013</b>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd literatury medycznej dotyczył łącznie 216 pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C, którzy stosowali jeden lub więcej leków anty-TNF-<math>\alpha</math> (mediana czasu obserwacji: 1,2 lat). Zaobserwowano 3 przypadki wycofania leku z powodu podejrzenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C wydaje się być bezpieczne w krótkim okresie leczenia, ale nie ma wystarczających danych do oceny ich bezpieczeństwa w okresie długoterminowym. Obecność wirusa zapalenia wątroby typu C nie jest przeciwwskazaniem do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ , z wyjątkiem pacjentów z marskością wątroby. W przypadku marskości wątroby, powinien zostać oceniony stosunek korzyści do ryzyka. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ , zalecane jest monitorowanie czynności wątroby co trzy miesiące.
<b>[517] Da Silva i wsp. 2014</b>	<p>Artykuł podaje pierwszy przypadek wystąpienia zapalenia nerwu wzrokowego w Brazylii związanego ze stosowaniem leków immunobiologicznych.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>62–letnia kobieta leczona od 9 lat na łuszczycę plackowatą. Po nieskutecznym leczeniu wprowadzono terapię infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2 i 6. Po 3 dawce u pacjentki wykryto</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	zapalenie nerwu wzrokowego i wprowadzono leczenie. Po 3 latach obserwacji nie stwierdzono poprawy ostrości wzroku pacjentki.
<b>WNIOSKI</b>	Większość pacjentów u których rozpoznaje się zapalenie nerwu wzrokowego, znajduje się w starszej grupie wiekowej. Opisany powyżej przypadek jest pierwszym przypadkiem wystąpienia zapalenia nerwu wzrokowego związanym ze stosowaniem infliksymabu w leczeniu łuszczycy (w innych zarejestrowanych przypadkach stosowano etanercept i adalimumab).
<b>[518] Saougou i wsp. 2010</b>	<p>Przedstawiony raport ma na celu opisanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u hemodializowanych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wyniki ukazano na podstawie opisu przypadku oraz przeglądu opublikowanych badań dotyczących pacjentów stosujących leki anty-TNF-<math>\alpha</math> z jednocześnie rozpoznaną chorobą nerek.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Opis przypadku:</u> 52-letni mężczyzna chory na łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów od 16 roku życia oraz na niewydolność nerek od 2 lat. Ze względu na pogorszenie łuszczycy (PASI 35,1) i brak efektów terapii systemowej wprowadzono do leczenia infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Po 6 miesiącach leczenia współczynnik PASI wyniósł 0,8, co wskazuje na wysoką skuteczność kliniczną infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Brak klinicznych lub immunologicznych działań niepożądanych. W tym samym okresie czasu pacjent nadal miał przeprowadzane hemodializy. Stan nerek był stabilny, nie zgłoszono powikłań sercowo-naczyniowych lub zaburzeń elektrolitycznych. Nie stwierdzono we krwi żadnych zakażeń lub nieprawidłowości.</p> <p><u>Przeгляд literatury:</u> 36 pacjentów stosujących leki przeciwko TNF-<math>\alpha</math> (etanercept 10, infliksymab 20, adalimumab 2, etanercept + infliksymab 1), 33 pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek. Konieczność przerwania terapii tylko u 7 pacjentów (z powodu: nieskuteczności, przerwania obserwacji, rozpoczęcia hemodializy).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przedstawione w opracowaniu wyniki sugerują, że leczenie infliksymabem u pacjentów dializowanych może być bezpieczne. Konieczne jest jednak przeprowadzenie badań na większej grupie pacjentów.
<b>[519] Poulin i wsp. 2010 (abstrakt)</b>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>40-letnia pacjentka chora na łuszczycę, podczas stosowania infliksymabu zdiagnozowano u niej polekowe zapalenie wątroby, objawy tocznia oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Należy wziąć pod uwagę występowanie bardzo rzadkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu, takich jak zaburzenia czynności wątroby i pojawienie się autoprzeciwciał. Enzymy wątrobowe i poziom przeciwciał przeciwjądrowych we krwi powinny być regularnie monitorowane w przypadku pacjentów, u których stosuje się infliksymab.
<b>[520] Kelesidis i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie przedstawia opis przypadku kobiety, u której wystąpiła infekcja oportunistyczna w postaci zakażenia bakterią <i>Listeria monocytogenes</i>, pod wpływem stosowania infliksymabu. Dodatkowo dokonano przeglądu systematycznego literatury oraz bazy danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>), dotyczącego występowania przypadków zakażenia <i>Listeria monocytogenes</i> po zastosowaniu leczenia infliksymabem.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><b>Opis przypadku</b></p> <p>42-letnia kobieta chora na łuszczycowe zapalenie stawów, leczona infliksymabem od 6 miesięcy (5 mg/kg m.c.). Pacjentka była wcześniej leczona metotreksatem, adalimumabem i etanerceptem. Po 5 wlewie infliksymabu zdiagnozowano u niej infekcyjne zapalenie wsierdzia i zakażenie bakterią <i>Listeria monocytogenes</i>.</p> <p><b>Przeгляд bazy danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>)</b></p> <p>Przeгляд obejmuje 92 opisy przypadków zakażenia bakterią <i>Listeria monocytogenes</i> u pacjentów stosujących infliksymab. W 69 przypadkach (75%) zdiagnozowano zapalenie opon mózgowych, w 20 (21,7%) przypadkach posocznicy, w 3 (3,3%) przypadkach listeriozę. W 14/69 (20,3%) przypadkach zapalenia opon mózgowych rozpoznano również zapalenie mózgu, a w 4/69 (5,8%) przypadkach dodatkowo listeriozę i posocznicy. Kobiety stanowiły 51,7% pacjentów, średnia wieku wynosiła 48,6 lat (12–80 lat). Śmiertelność wynosiła 17,4% (16/92 przypadki); 15/16 (93,8%) osób zmarło z powodu zapalenia opon mózgowych i 1 z powodu posocznicy.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p style="text-align: center;"><b>Przegląd</b></p> <p>Przegląd obejmuje 24 opisy przypadków zakażenia bakterią <i>Listeria monocytogenes</i> u pacjentów stosujących infliksymab. 13 pacjentów (54,2%) leczono na reumatoidalne zapalenie stawów, 10 pacjentów (41,7%) leczono na chorobę Leśniowskiego-Crohna i 1 pacjenta na reumatoidalne zapalenie stawów. W 14 (58.3%) przypadkach rozpoznano zapalenie opon mózgowych, bakteriemie w 6 (25%) przypadkach, zapalenie pęcherzyka żółciowego jako skutek bakteriemii w 2 przypadkach oraz septyczne zapalenie stawów w 2 przypadkach. Średnia liczba wlewów infliksymabu, po których wystąpiła infekcja wynosiła 2,5 (dane z 21 przypadków). Prawie wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie inne terapie immunosupresyjne (kortykosteroidy, azatiopryna lub 6-merkaptopuryna).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia infliksymabem może stanowić istotne ryzyko rozwoju listeriozy. Wyniki przeglądu literatury dotyczące liczby wlewów, po których wystąpiło zakażenie bakterią <i>Listeria monocytogenes</i> są zgodne z tymi znanymi w bazie danych FDA. Wydaje się, że nie występuje korelacja pomiędzy liczbą wlewów infliksymabu, a częstością występowania zakażeń.</p>
<b>[521] Mancini i wsp. 2010</b>	<p style="text-align: center;">Opracowanie wtórne przedstawia opis przypadku oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia hepatotoksyczności wywołanej infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Opis przypadku.</b></p> <p>33-letni mężczyzna leczony na łuszczycę za pomocą infliksymabu przez 8 tygodni (3 dawki). Po 3 dawce we krwi pacjenta wykryto podwyższony poziom transaminaz. Kilka dni później pacjenta przewieziono na szpitalny oddział ratunkowy z podejrzeniem uszkodzenia wątroby. Po wprowadzeniu terapii steroidami wyniki krwi pacjenta uległy poprawie. Po 12 miesiącach obserwacji nie wykazano u pacjenta żadnych objawów uszkodzenia wątroby, ani łuszczycy.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przegląd.</b></p> <p>Przegląd stanowi 17 opisów przypadków pacjentów (12 kobiet i 5 mężczyzn, średnia wieku: 43 lat) leczonych infliksymabem (dawka 3–5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 4, a następnie co 8 tygodni), u których wystąpiło uszkodzenie wątroby (zdiagnozowane średnio po 4 wlewie). Hepatotoksyczność ustalano na podstawie poziomu: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), bilirubiny i fosfatazy we krwi oraz wyniku biopsji wątroby (u 11/17 pacjentów).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Niewielkie podwyższenie poziomu aminotransferaz we krwi jest częstym zjawiskiem u osób leczonych infliksymabem, ale może być również spowodowane przez zażywanie innych leków. Zapalenie wątroby jest rzadko występującym zdarzeniem niepożądanym wywołanym stosowaniem infliksymabu. Może przypominać swoim przebiegiem zapalenie wątroby typu I lub prowadzić do uszkodzenia wątroby.</p>
<b>[522] Tampoia i wsp. 2009</b>	<p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>33-letni pacjent chory od 12 lat na umiarkowaną do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej, leczony za pomocą infliksymabu. Pacjent dodatkowo chorował na nadciśnienie tętnicze i był w tym kierunku leczony. Przed wprowadzeniem terapii biologicznej wykonano niezbędne badania i wszystkie wyniki były w normie, z wyjątkiem poziomu przeciwciał przeciwdrożdżowych – w surowicy wykryto autoprzeciwciała NuMA-2 (przeciwciała skierowane przeciwko białku wrzeciona mitotycznego) o mianie 1: 640. W czasie 48-tygodniowego okresu leczenia infliksymabem uzyskano znaczącą poprawę. Po tym czasie powtórzono badania krwi i nie zaobserwowano żadnych zmian w stosunku do wyników badań wykonanych przed terapią infliksymabem. Nie wykazano również żadnych symptomów chorób autoimmunizacyjnych.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Obecność przeciwciał anti-NuMA-2 w surowicy krwi pacjenta wydaje się nie mieć wpływu na bezpieczeństwo terapii anti-TNF-<math>\alpha</math>. Podczas leczenia infliksymabem miano anti-NuMA-2 pozostało bez zmian, jak również nie pojawiły się inne działania niepożądane.</p>
<b>[523] Puig i wsp. 2010</b>	<p style="text-align: center;">Opracowanie wtórne przedstawia profil bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentek w ciąży na podstawie opisu przypadku oraz przeglądu systematycznego.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Opis przypadku</b></p> <p>28-letnia kobieta w 34 tygodniu ciąży, chora na łuszczycę plackowatą od 8 r.ż, zgłosiła się do lekarza z powodu pogorszenia objawów choroby (PASI=19,5; BSA=60%). Ponieważ leczenie miejscowe i</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>systemowe okazało się nieskuteczne, rozpoczęto terapię infliksymabem (dawka 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 4 i co 8 tygodni). Pięć miesięcy przed rozpoczęciem leczenia biologicznego pacjentka urodziła zdrowe dziecko, wszystkie wyniki krwi były w normie. Pomiedzy 1, a 2 wlewem infliksymabu pacjentka poinformowała, że jest w kolejnej ciąży. Ponieważ leczenie okazało się bardzo skuteczne (redukcja PASI do 5 po 1 infuzji), zdecydowano się kontynuować terapię. Pacjentka była pod obserwacją ginekologa, nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych, oprócz jednorazowej infekcji układu moczowego i podwyższenia poziomu przeciwciał przeciwjądrowych (z 1/40 do powyżej 1/320 w ciągu 14 miesięcy). Dziecko urodziło się zdrowe, pacjentka nadal otrzymywała infliksymab (co 8 tygodni) i jednocześnie karmiła piersią.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przeгляд</b></p> <p>Przeгляд stanowi 219 opisów przypadków kobiet, u których w czasie ciąży stosowano infliksymab (na podstawie 5 badań); 172 pacjentki leczone na choroby zapalne jelit, 47 na choroby reumatologiczne; w 108 przypadkach dziecko urodziło się zdrowe (brak danych dla jednego z badań), poronienia stwierdzono u 60 pacjentek. W mleku matek nie stwierdzono obecności infliksymabu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie infliksymabu podczas ciąży wydaje się być bezpieczne, zarówno dla zdrowia matki jak i płodu.
[524] De Leonardis i wsp. 2009	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadku oraz przeгляд systematyczny dotyczący zachorowania na leiszmaniozę trzewną u osób stosujących infliksymab.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Opis przypadku</b></p> <p>63-letni mężczyzna z 16-letnią historią łuszczycowego zapalenie stawów, przyjmował leczenie w postaci infliksymabu (3 mg/kg m.c. co 8 tygodni) i metotreksatu, z pozytywnym skutkiem. Po 3 latach od rozpoczęcia leczenia pacjenta przyjęto do szpitala i zdiagnozowano leiszmaniozę trzewną; odstawiono leki przeciwko łuszczycowemu zapaleniu stawów i wprowadzono specjalistyczne leczenie leiszmaniozy. Po 3 tygodniach stwierdzono ustąpienie choroby.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przeгляд literatury</b></p> <p>Przeгляд stanowi 345 opisów przypadków pacjentów (163 mężczyzn, 182 kobiet; średnia wieku: 57,5 lat) chorych na leiszmaniozę w wyniku stosowania leków anty-TNF-<math>\alpha</math>. 163 pacjentów chorowało na łuszczycowe zapalenie stawów, 182 na reumatoidalne zapalenie stawów. Infliksymab otrzymywało 216 pacjentów (3–5 mg/kg m.c.), 129 pacjentów otrzymywało etanercept lub adalimumab.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ zwiększa możliwość wystąpienia zakażeń oportunistycznych. Powyższe wyniki ukazują zwiększone ryzyko zachorowania na leiszmaniozę pod wpływem infliksymabu, jednak częstość występowania tej choroby, jako działania niepożądanego jest stosunkowo rzadka.
[525] Steels i wsp. 2009	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadku oraz przeгляд systematyczny dotyczący wystąpienia trądziku pod wpływem stosowania infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Opis przypadku</b></p> <p>20-letni mężczyzna chory na ciężką postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, leczony infliksymabem (infuzje infliksymabu w tygodniu 0, 2, 6, 14). Po 3 wlewach u pacjenta wystąpił trądzik na twarzy i plecach, a także wczesne zmiany łuszczycowe na dłoniach. Po częściowo skutecznym leczeniu minocykliną i kortykosteroidami zdecydowano się na podanie czwartej dawki infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><b>Przeгляд</b></p> <p>Przeгляд stanowi 3 opisy przypadków wystąpienia trądziku po zastosowaniu infliksymabu.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 1.</p> <p>32-letni mężczyzna leczony na chorobę Leśniowskiego-Crohna od 4 lat, objawy trądziku wystąpiły po 5 miesiącach leczenia infliksymabem.</p> <p style="text-align: center;">Przypadek 2.</p> <p>30-letni mężczyzna leczony na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa od 3 lat, objawy trądziku wystąpiły po 15 dniach leczenia infliksymabem.</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Przypadek 3. 40-letnia kobieta leczona na chorobę Leśniowskiego-Crohna od roku, objawy trądziku wystąpiły po kilku tygodniach leczenia infliksymabem.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Stosowanie infliksymabu może prowadzić do powstania zmian trądzikowych, przy czym czas ich pojawienia waha się od kilkunastu dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ze względu na małą ilość zarejestrowanych przypadków można sądzić, że występowanie zmian trądzikowych pod wpływem stosowania infliksymabu jest stosunkowo rzadkim działaniem niepożądanym.</p>
<b>[526] Goiriz i wsp. 2007</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis 8 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy lub zmiany typu istniejącej już łuszczycy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><b>Opis przypadków</b></p> <p>Spośród przedstawionych 8 przypadków: 1 dotyczył stosowania infliksymabu (32-letni mężczyzna leczony na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, po 5 miesiącach od rozpoczęcia przyjmowania infliksymabu pojawiły się u niego objawy łuszczycy krostkowej); 6 przypadków dotyczyło stosowania etanerceptu i przekształcenia łuszczycy plackowatej, krostkowej i erytrodermicznej w łuszczycę grudkową (zakres czasowy pojawienia się zmian: 15 dni–18 miesięcy); 1 przypadek dotyczył stosowania adalimumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów; po 20 miesiącach zdiagnozowano u pacjenta łuszczycę krostkową dłoni i stóp.</p> <p><b>Przegląd</b></p> <p>Przegląd stanowi 14 opisów przypadków. Spośród nich, 9 dotyczyło stosowania infliksymabu (reumatoidalne zapalenie stawów – 2 przypadki, wrzodziejące zapalenie jelita grubego – 1 przypadek, spondyloartropatie – 3 przypadki, zeszytniające zapalenie kręgosłupa – 1 przypadek, choroba Adamantiadesa-Behçeta – 2 przypadki). Zakres czasowy pojawienia się zmian łuszczycowych wynosił 3–9,5 miesiąca. Łuszczycę krostkową pojawiła się w 4 przypadkach, łuszczycę plackowatą w 3 przypadkach, łuszczycę plackowatą połączoną z łuszczycą krostkową w 2 przypadkach. Pozostali pacjenci (5 osób) leczeni byli etanerceptem (N=2 + 1 osoba chora na łuszczycę) i adalimumabem (N=2). Po zastosowaniu powyższych leków stwierdzono wystąpienie następujących objawów: łuszczycę plackowatą połączoną z łuszczycą krostkową (N=2), łuszczycę krostkową (N=1), łuszczycę plackowatą połączoną z łuszczycą grudkową (N=1) lub łuszczycę grudkową (N=1).</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Większość zgłoszonych przypadków dotyczyła pojawienia się łuszczycy krostkowej z lub bez towarzyszącej jej łuszczycy plackowatej. Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> mogą wpływać na zmianę równowagi pomiędzy różnymi cytokinami w krwi, powodując pojawienie się objawów łuszczycy lub zmianę jej rodzaju u pacjentów już leczonych na łuszczycę.</p>
<b>[527] Wollina i wsp. 2008</b>	<p>W ramach opracowania wtórnego przedstawiono opis 6 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący pojawienia się zmian skórnych pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przedstawiono opis 114 przypadków zidentyfikowanych na podstawie przeglądu literatury medycznej (72 kobiety i 36 mężczyzn; w kilku przypadkach nie określono płci pacjentów) oraz 6 opisów przypadków (3 kobiety i 3 mężczyzn), u których pojawiły się zmiany skórne podczas leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, z przedziału wiekowego 13–78 lat (średnia wieku: 42,3 lat). Schorzenia, na które leczeni byli omawiani pacjenci, to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=61), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=21), łuszczycę (N=10), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=8), zespół SAPHO (N=3), łuszczycowe zapalenie stawów (N=2), inne (N=15). Najczęściej pojawiającym się działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leków przeciwko TNF-<math>\alpha</math> była: łuszczycę (N=73), łuszczycę krostkową dłoni i stóp (N=37) oraz łuszczycę paznokci (N=6). U 25 pacjentów występowała już wcześniej łuszczycę (brak danych na temat 7 pacjentów), a występowanie choroby w rodzinie stwierdzono u 8 pacjentów (brak danych dotyczących 46 pacjentów). Pierwszy wysyp łuszczycy polekowej rozpoznano u 74 chorych, natomiast zaostrzenie lub nasilenie wcześniej istniejącej łuszczycy odnotowano u 25 pacjentów. Infliksymab stosowało 63 pacjentów, etanercept – 37 i adalimumab – 26 pacjentów. Kilku pacjentów leczono za pomocą więcej niż jednego inhibitora TNF-<math>\alpha</math>. Średni czas do pojawienia się zmian skórnych dla wszystkich badanych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> wynosił 9,5 miesiąca.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Jednym z działań niepożądanych wywołanych przez inhibitory TNF-<math>\alpha</math> może być pojawienie się różnych rodzajów zmian skórnych, do których zalicza się: wysyp zmian łuszczycowych (zarówno alergicznych jak i niealergicznych), zaostrzenie istniejącej już łuszczycy z lub bez zmiany jej morfologii, indukcja łuszczycy u pacjentów, którzy nie wykazywali wcześniej symptomów choroby. Wyniki te potwierdzają prawdopodobieństwo istnienia różnych szlaków indukcji łuszczycy polekowej.</p>
<b>[528] Collamer i</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy pod wpływem leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math>.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
wsp. 2010	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd stanowi 104 opisy przypadków; 9 pacjentów leczono z powodu łuszczycy, 17 z powodu chorób zapalnych jelit, 23 z powodu chorób zwyrodnieniowych stawów, 49 z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, 6 z powodu innych chorób. Kobiety stanowiły 70% chorych. Infliksymab stosowano u 53% chorych, etanercept u 29%, adalimumab u 18%. Nowe przypadki łuszczycy po stosowaniu inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> zdiagnozowano u 87% badanych, a u 13% zaobserwowano zaostrzenie choroby (pacjenci z łuszczycowym i reumatoidalnym zapaleniem stawów). Łuszczycy plackowata, jako działanie niepożądane stanowiła 49% wszystkich przypadków (łuszczycy grudkowa – 15%, łuszczycy krostkowa – 52%).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Wystąpienie łuszczycy, jak również zaostrzenie już obecnego schorzenia, może pojawić się pod wpływem stosowania infliksymabu oraz innych leków przeciwko TNF- $\alpha$ . Częstość występowania tych objawów może wiązać się z predyspozycjami genetycznymi pacjentów. Więcej przypadków wystąpienia łuszczycy polekowej obserwowano u kobiet.
[529] Collamer i wsp. 2008	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy pod wpływem leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd zawiera 207 opisów przypadków. U 43% pacjentów zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów, u 26% choroby zwyrodnieniowe stawów, u 20% choroby zapalne jelit. Średnia wieku wynosiła 45 lat, 65% badanych stanowiły kobiety; 59% było leczonych infliksymabem, 22% adalimumabem, 19% etanerceptem. Łuszczycy plackowata jako działanie niepożądane stanowiła 50% wszystkich przypadków (łuszczycy krostkowa – 56%, łuszczycy grudkowa – 12%); u 15% badanych zdiagnozowano więcej niż 1 rodzaj łuszczycy. Nie stwierdzono występowania żadnych statystycznie istotnych czynników predysponujących do rozwoju nowych przypadków łuszczycy. U 66% pacjentów możliwa była kontynuacja leczenia antagonistami TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Występowanie łuszczycy u chorych leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ jest szeroko opisanym działaniem niepożądanym. Jednocześnie brak jest znanych czynników opisujących predyspozycje do jej wystąpienia u konkretnych osób. Więcej przypadków wystąpienia łuszczycy polekowej obserwowano u kobiet.
[530] Ko i wsp. 2009	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia łuszczycy pod wpływem leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd stanowi 127 opisów przypadków. U 55,1% pacjentów stosowano infliksymab (N=70); u 27,6% etanercept (N=35); u 17,3% adalimumab (N=22). Kobiety stanowiły 58% przypadków; średnia wieku wynosiła 45,8 lat, a czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zmian chorobowych wyniósł średnio 10,5 miesięcy. Schorzenia, które stanowiły podstawę leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, to: reumatoidalne zapalenie stawów (50,4%), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (16,1%), choroba Leśniowskiego-Crohna (13%), łuszczycy (6,9%). Najczęściej pojawiającym się zdarzeniem niepożądanym była łuszczycy krostkowa dłoni i stóp (40,5% przypadków) oraz łuszczycy plackowata (33,1%). Najczęściej stosowaną metodą leczenia tych zmian było zastosowanie miejscowo kortykosteroidów (poprawa u 26,8% pacjentów). Zmiana na inny lek przeciwko TNF-<math>\alpha</math> prowadziła do poprawy objawów w 15,4% przypadkach, a najskuteczniejsze było zaprzestanie leczenia przeciwko TNF-<math>\alpha</math> (poprawa u 64,3% chorych).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie terapii przeciwko TNF- $\alpha$ może prowadzić do wystąpienia łuszczycy. Ponieważ zmiana na inny inhibitor TNF- $\alpha$ nie okazała się skuteczna w ustąpieniu objawów łuszczycy, możliwe jest, że za ten efekt odpowiedzialna jest cała klasa czynników anty TNF- $\alpha$ .
[531] Massara i wsp. 2010	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis 2 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia sarkoidozy pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><b>Opis przypadków</b> Pacjent 1</p> <p>45-letni mężczyzna z 10-letnią historią łuszczycowego zapalenia stawów. Po dwóch latach leczenia infliksymabem (5 mg/kg m.c. co 6 tygodni, a następnie co 8 tygodni) u pacjenta zdiagnozowano</p>

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>sarkoidozę.</p> <p>Pacjent 2 30-letnia kobieta z 3-letnią historią łuszczycowego zapalenia stawów. Po dwóch latach leczenia adalimumabem u pacjentki zdiagnozowano sarkoidozę.</p> <p><b>Przegląd.</b> Przegląd stanowi 13 opisów przypadków pacjentów chorych na sarkoidozę wywołaną stosowaniem inhibitorów TNF-α (10 kobiet i 3 mężczyzn). Pacjenci przyjmowali terapię anti-TNF-α najczęściej z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (N=6). Infliksymab stosowano w 5 przypadkach, a etanercept w 8 przypadkach.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia przeciwko TNF-α może prowadzić do zachorowania na sarkoidozę, przy czym większość przypadków dotyczyła kobiet.</p>
<b>[532] Dhaille i wsp. 2010</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis dwóch przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na sarkoidozę pod wpływem stosowania terapii przeciwko TNF-α.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><b>Opis przypadków.</b> Przypadek 1. 47-letni mężczyzna chory na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów od 20 r.ż.; stosujący wcześniej leczenie miejscowe i adalimumab, bez poprawy. Wprowadzono do leczenia infliksymab i po 5 wlewie rozpoznano objawy skórnej sarkoidozy.</p> <p>Przypadek 2. 56-letnia pacjentka chora na wielostawowe młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów od 13 r.ż.; po otrzymaniu 6 dawek adalimumabu rozpoznano objawy skórnej sarkoidozy.</p> <p><b>Przegląd.</b> Przegląd stanowi 19 opisów przypadków wystąpienia objawów skórnej sarkoidozy u pacjentów stosujących inhibitory TNF-α. W 6 przypadkach stosowano infliksymab, w 1 przypadku adalimumab, w 12 przypadkach etanercept. Schorzenia, na które leżeni byli omawiani pacjenci, to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=10), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=4), wielostawowe młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (N=1), polimialgia reumatyczna (N=1), łuszczycowe zapalenie stawów (N=3). Przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia do pojawienia się zmian skórnych wahał się od 1 miesiąca do 5 lat.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia przeciwko TNF-α może prowadzić do sarkoidozy skórnej lub sarkoido-podobnych zmian trzewnych.</p>
<b>[533] Javot i wsp. 2011 (abstrakt)</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis przypadków wystąpienia sarkoidozy pod wpływem czynników anti-TNF-α, zebranych w bazie danych <i>French Pharmacovigilance system database</i> i w literaturze (przegląd systematyczny).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano. <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Zidentyfikowano 7 przypadków w <i>French Pharmacovigilance system database</i> i 39 przypadków w literaturze, dotyczących stosowania infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu. Sarkoidoza została potwierdzona histologicznie u 22 pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i u 16 chorych na spondyloartropatię.</p>
<b>WNIOSKI</b>	<p>Terapia przeciwko TNF-α może prowadzić do zachorowania na sarkoidozę, przy czym efekt ten wydaje się być spowodowany przez całą klasę inhibitorów TNF-α, bez względu na mechanizm działania pojedynczego leku (białko fuzyjne vs przeciwciała monoklonalne).</p>



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[534] Mahil i wsp. 2013	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd stanowi 65 opisów przypadków (18 mężczyzn i 47 kobiet). Najwięcej pacjentów znajdowało się w grupie wiekowej 35–45 lat (23 osoby) oraz 45–55 lat (20 osób). Wcześniejsze objawy demielinizacji zadeklarowało 2 pacjentów. Choroby, na które leczeni byli pacjenci za pomocą inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, to: łuszczyca (N=3), reumatoidalne zapalenie stawów (N=27), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=5), łuszczycowe zapalenie stawów (N=10), młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (N=8), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=6), inne (N=6). Etanercept stosowano u 41 pacjentów, infliksymab u 14, adalimumab u 10 pacjentów. Najwięcej przypadków wystąpienia działania niepożądanego w postaci demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego, zaobserwowano w przedziale czasowym od 2 do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (27 przypadków). Zdiagnozowane objawy to: symptomy związane z kończynami (zaburzenia czucia, osłabienie, drętwienie, trudności w chodzeniu) (N=36); zaburzenia mowy (N=2); zapalenia nerwu wzrokowego (N=17); inne zaburzenia widzenia (N=9); osłupienie (N=1). W 54 przypadkach konieczne było odstawienie leku przeciwko TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stwierdzono ryzyko występowania demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF- $\alpha$ . Najwięcej przypadków dotyczyło kobiet i było związane ze stosowaniem etanerceptu.
[535] Cathcart i wsp. 2012 (abstrakt)	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący zachorowania na sarkoidozę pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Przegląd stanowi 34 opisy przypadków wystąpienia sarkoidozy, głównie u pacjentów leczonych na choroby reumatologiczne. Odstawienie leku skutkowało całkowitym ustąpieniem objawów sarkoidozy (za wyjątkiem jednego przypadku). Średni czas pomiędzy rozpoczęciem leczenia a wystąpieniem objawów niepożądanych wynosił 22 miesiące. Średni czas do ustąpienia objawów po odstawieniu leku wynosił 5,2 miesiący.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Sarkoidoza jest jednym z możliwych działań niepożądanych występujących podczas stosowania leków anti-TNF- $\alpha$ i prawdopodobnie najczęściej dotyka chorych leczonych z powodu chorób reumatologicznych.
[536] Famenini i wsp. 2013 (abstrakt)	Przegląd przedstawia opis jednego przypadku oraz przegląd systematyczny (142 opisów przypadków) dotyczących wystąpienia łuszczycy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ (infliksymab, adalimumab, etanercept) z powodu chorób reumatologicznych i schorzeń zapalnych jelit.
<b>WNIOSKI</b>	Opracowanie dostępne było jedynie w postaci abstraktu dlatego wyciągnięcie wniosków było niemożliwe ze względu na ograniczoną ilość informacji.
[537] Osório i wsp. 2012	<p>Opracowanie wtórne prezentuje opis 5 przypadków oraz przegląd systematyczny dotyczący pojawienia się wykwitów łuszczycy z ostrym zajęciem głowy połączonym z łysieniem, pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Wśród opisanych 15 przypadków, 11 stanowiły kobiety. 12 pacjentów leczono z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, 1 pacjenta z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, 1 pacjenta z powodu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, 1 pacjenta z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Infliksymab stosowano, podobnie jak adalimumab, u 7 pacjentów, a u 1 pacjenta stosowano terapię kolejno: infliksymab–adalimumab–infliksymab. U 13 pacjentów konieczne było odstawienie leku i wprowadzenie innej terapii (głównie leczenie miejscowe i metotreksat); u 3 z nich ponownie wprowadzono leczenie anti-TNF-<math>\alpha</math>.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ może prowadzić do pojawienia się łuszczycy, również w rejonie owłosionej skóry głowy, jak i do łysienia. W przypadkach ostrego zajęcia głowy przez zmiany łuszczycowe rekomendowane jest wycofanie terapii anti-TNF- $\alpha$ i zastąpienie jej leczeniem systemowym.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
[538] Lee i wsp. 2002	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia zagrażającej życiu histoplazmozy pod wpływem stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, na podstawie informacji zawartych w bazie danych FDA (<i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database</i>).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przegląd stanowi 10 opisów przypadków infekcji grzybem <i>Histoplasma capsulatum</i> wywołującym histoplazmozę; 9 przypadków związanych było ze stosowaniem infliksymabu i 1 etanerceptu. U pacjentów leczonych infliksymabem objawy histoplazmozy występowały w ciągu od 1 tygodnia do 6 miesięcy od pierwszej infuzji. W przypadku 9 pacjentów wymagane było leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, jeden z nich zmarł. Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie inne leki immunosupresyjne i wszyscy mieszkali w regionach objętych zwiększonym ryzykiem zakażeń <i>Histoplasma capsulatum</i>.</p>
WNIOSKI	Pacjenci przyjmujący leczenie przeciwko TNF- $\alpha$ (głównie infliksymab) mogą być narażeni na wystąpienie infekcji wywołanej grzybem <i>Histoplasma capsulatum</i> , szczególnie jeżeli zamieszkują obszary objęte zwiększonym ryzykiem zachorowania na histoplazmozę.
[539] Wallis i wsp. 2005	<p>Celem opracowania wtórnego był przegląd systematyczny dotyczący odnowienia utajonych infekcji ziarniniakowych pod wpływem stosowania infliksymabu.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Na 197 000 pacjentów leczonych infliksymabem, całkowita liczba pacjentów u których doszło do odnowienia utajonych infekcji ziarniniakowych wyniosła 255 (dla etanerceptu 68 pacjentów na 113 000 leczonych; RR=2,15; p&lt;0,0001).</p> <p>Najczęściej pojawiała się gruźlica (106 dla infliksymabu, 32 dla etanerceptu; RR=1,90; p&lt;0,0001), a najrzadziej bartonelloza, legionelloza, trąd, pneumocystoza (po 1 przypadku dla infliksymabu). Inne pojawiające się infekcje ziarniniakowe wywołane stosowaniem infliksymabu, to: histoplazmoza (N=37), niegruźlica mykobakterioza (N=22), kandydoza (N=20), aspergiloza (N=17), listerioza (N=17), kokcydiodomikoza (N=11), kryptokokoza (N=10), nokardioza (N=7), toksoplazmoza (N=4).</p>
WNIOSKI	Infliksymab może stwarzać większe ryzyko reaktywacji zakażeń ziarniniakowych w porównaniu do etanerceptu, co może być odzwierciedleniem podstawowych różnic w skutkach działania biologicznego tych dwóch leków.
[540] Costa i wsp. 2007	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący wystąpienia toczenia rumieniowatego pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b> Nie analizowano.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b> Przegląd stanowi 33 opisów przypadków. Wśród schorzeń leczonych za pomocą inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, najwięcej przypadków stanowiło reumatoidalne zapalenie stawów (N=25; 76%). Infliksymab stosowano u 21 pacjentów (64%), etanercept u 10 (30%), adalimumab u 2 pacjentów (6%). W 100% przypadków (brak danych dotyczących 1 pacjenta) wyniki badań wykazały obecność przeciwciał przeciwjądrowych, w 91% przypadków (brak danych dotyczących 1 pacjenta) wyniki badań wykazały obecność przeciwciał anty-dsDNA. Hipokomplementemii wykazano u 59% pacjentów (brak danych dotyczących 10 pacjentów). Zdiagnozowano 5 przypadków towarzyszącego toczeniowi uszkodzenia nerek; infliksymab stosowano u 1 pacjenta, etanercept u 3 pacjentów, adalimumab u 1 pacjenta.</p>
WNIOSKI	Pod wpływem stosowania leków przeciwko TNF- $\alpha$ możliwe jest wystąpienie toczenia rumieniowatego, jako jednego z działań niepożądanych, czemu mogą również towarzyszyć choroby nerek. Wyniki badań potwierdzają, że u pacjentów opisanych w opracowaniu toczeń rumieniowaty pojawił się z powodu stosowania leków anty-TNF- $\alpha$ (w tradycyjnym opisie choroby nie występują w surowicy krwi przeciwciała ANA i anty-dsDNA).
[541] Ramos-Casalas i wsp. 2007	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny dotyczący 233 opisów przypadków wystąpienia chorób autoimmunologicznych (zapalenie naczyń krwionośnych skóry 113, toczeń 92, śródmiąższowe choroby płuc 24, inne 4), po zastosowaniu terapii przeciwko TNF-<math>\alpha</math>. Schorzenia, na które leczono pacjentów to: reumatoidalne zapalenie stawów (N=187; 83%), choroba Leśniowskiego-Crohna (N=17), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (N=7), łuszczycowe zapalenie stawów (N=6), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (N=5), inne (N=3). Infliksymab podawano u 105 pacjentów, etanercept u 96 pacjentów, adalimumab u 21 pacjentów.</p>

Referencja	Wynik (profil bezpieczeństwa)
	<p>Zapalenie naczyń.</p> <p>Infliksymab stosowało 47 pacjentów, etanercept 59 pacjentów, adalimumab 5 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Najczęściej diagnozowanym typem zapalenia naczyń było leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, a najczęstszym zgłaszanym objawem skórny był płamica. U ¼ pacjentów zdiagnozowano ostre stadium zapalenia naczyń. Zarejestrowano 2 przypadki zgonów.</p> <p>Toczeń.</p> <p>Infliksymab stosowało 40 pacjentów, etanercept 37 pacjentów, adalimumab 15 pacjentów. W 84% przypadków pacjenci przyjmowali terapię przeciwko TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Prawie połowa przypadków spełniała 4 lub więcej kryteriów klasyfikacyjnych dla tocznia rumieniowatego układuowego.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Stosowanie środków anti-TNF- $\alpha$ może wiązać się ze wzrostem liczby przypadków wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych, przede wszystkim zapalenia naczyń krwionośnych skóry, zespołu toczniopodobnego, układuowego tocznia rumieniowatego i śródmiąższowego zapalenia płuc.
<b>[542] Garcés i wsp. 2013</b>	<p>Opracowanie wtórne prezentuje przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących powstawania przeciwciał w trakcie leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, spondyloartropią i nieswoistym zapaleniem jelit.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>U pacjentów wykryto przeciwciała ADA (przeciwciała) przeciwko zastosowanym inhibitorom TNF-<math>\alpha</math> (infliksymab i adalimumab), które zmniejszały tempo odpowiedzi na leczenie o 68%. Jednoczesne podanie metotreksatu z wymienionymi lekami skutkowało zmniejszeniem negatywnego efektu.</p>
<b>WNIOSKI</b>	Opis badania wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii infliksymabem, ponieważ nadal nie poznano dokładnych mechanizmów zachodzących w organizmie podczas terapii typu TNF- $\alpha$ . Stąd też konieczność stałego monitorowania pacjentów podczas tego typu leczenia i przywiązywania uwagi do potencjalnej immunogenności terapii biologicznych.
<b>[543] Bongartz i wsp. 2006</b>	<p>Celem opracowania było oszacowanie ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz nowotworów w przypadku stosowania terapii inhibitorami TNF u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p>Do analizy włączono 9 badań, które obejmowały w sumie 5014 pacjentów. Nowotwory złośliwe po leczeniu blokerami TNF wystąpiły w sumie u 35 osób, w tym: 12 wśród osób leczonych infliksymabem i 23 wśród osób leczonych adalimumabem.</p> <p>W grupie kontrolnej (placebo) nowotwory złośliwe wystąpiły tylko u 3 osób. Poważne działania niepożądane wystąpiły w sumie u 126 pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów TNF, w tym: 88 u osób leczonych infliksymabem i 38 wśród osób leczonych adalimumabem. W grupie kontrolnej poważne działania niepożądane wystąpiły u 26 pacjentów.</p> <p>Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w przypadku przyjmowania inhibitorów TNF było dwukrotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=2; 95% CI=1,3-31).</p>
<b>WNIOSKI</b>	Przeprowadzona metaanaliza wykazała zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz zwiększone ryzyko występowania nowotworów u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych inhibitorami TNF.

## 14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



**Tabela 105. Ocena w skali Jadad dla badań [1]-[4], [5]-[7].**

[ref]	Badanie [1]-[4]			Badanie [5]-[7]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 1/11 (9,1%*) osoby w grupie badanej oraz 1/11 (9,1%*) osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 18/99 (18,2%*) osoby w grupie badanej oraz 37/51 (72,5%*) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację blokową.	Tak	1	Tak, zastosowano metodę adaptatywnej alokacji leczenia.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, identyczny wygląd infliksymabu i placebo, przygotowanych przez farmaceutę.	Tak	1	Tak, identyczny wygląd infliksymabu i placebo, przygotowanych przez farmaceutę/ inny personel.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>5/5</b>			<b>5/5</b>	

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 106. Ocena w skali Jadad dla badań [8]-[13], [14]-[15].**

[ref]	Badanie [8]-[13]			Badanie [14]-[15]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 7/77 (9,1%*) osoby w grupie badanej oraz 18/301 (6,0%*) osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 17/314 (5,4%*) osoby w grupie badanej oraz 24/208 (11,5%*) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano metodę adaptatywnej alokacji leczenia.	Tak	1	Tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu biased-coin.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, infliksymab i placebo przygotowane przez farmaceutę.	Tak	1	Tak, infliksymab i placebo przygotowane przez niezależnych farmaceutów.

#### 14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>	<b>5/5</b>			<b>5/5</b>		

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 107. Ocena w skali *Jadad* dla badań [16], [17]-[18].**

[ref]	Badanie [16]			Badanie [17]-[18]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 3/35 (8,6%) osoby w grupie badanej oraz 4/19 (21,1%) osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 1/84 (1,2%) osoby w grupie badanej oraz 1/45 (2,2%) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Tak, zastosowano metodę adaptatywnej alokacji.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	Nie, brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
<b>SUMA PUNKTACJI</b>	<b>4/5</b>			<b>3/5</b>		

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 108. Ocena w skali *Jadad* dla badań [27]-[33], [39]-[45].**

[ref]	Badanie [27]-[33]			Badanie [39]-[45]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z	Tak	1	Tak, 31/814 (3,8%*) osoby w grupie badanej oraz	Tak	1	Tak, 4/408 (3,7%) osoby w grupie badanej

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



badania i okresu obserwacji?			43/398 (10,5%*) osób w grupie kontrolnej.			oraz 5/53 (9,4%) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, opis metody randomizacji nie był wystarczająco dokładny.	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację blokową.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, adalimumab i placebo były w identycznych strzykawkach i opakowaniach.	Tak	1	Tak, strzykawki z adalimumabem i placebo były podobne.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>			<b>4/5</b>			<b>5/5</b>

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 109. Ocena w skali *Jadad* dla badań [46]-[48], [49]-[52].

[ref]	Badanie [46]-[48]			Badanie [49]-[52]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 8/64 (12,5%) osoby w grupie badanej oraz 13/64 (20,3%) osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 1/255 (0,4%*) osoby w grupie badanej oraz 12/255 (4,7%*) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu biased-coin.	Tak	1	Tak, zastosowano metodę minimalizacji typu biased-coin.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
<b>SUMA PUNKTACJI</b>			<b>4/5</b>			<b>4/5</b>

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 110. Ocena w skali *Jadad* dla badań [53]-[56], [57]-[58].

[ref]	Badanie [53]-[56]	Badanie [57]-[58]
-------	-------------------	-------------------

#### 14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 6/409 (1,5%*) osoby w grupie badanej oraz 18/410 (4,4%*) osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 4/61 (6,6%*) osoby w grupie badanej oraz 5/60 (8,3%*) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano metodę minimalizacji typu biased-coin.	Tak	1	Tak, zastosowano metodę minimalizacji typu biased-coin.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie, brak opisu	Nie	0	Nie, brak opisu
<b>SUMA PUNKTACJI</b>			<b>4/5</b>			<b>4/5</b>

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 111. Ocena w skali *Jadad* dla badań [61], [62].

[ref]	Badanie [61]			Badanie [62]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 3/160 (1,9%*) osoby w grupie badanej oraz 3/162 (1,9%*) osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 26/48 (54,2%*) łącznie w 48. tygodniu.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Nie	0	Nie, brak opisu.
<b>SUMA PUNKTACJI</b>			<b>3/5</b>			<b>2/5</b>



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 112. Ocena w skali Jadad dla badań [63]-[66], [67]-[68].**

[ref]	Badanie [63]-[66]			Badanie [67]-[68]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 39*/652 (6%) łącznie w 12. tygodniu.	Tak	1	Tak, 4/194 (2,1%*) osoby w grupie badanej oraz 15/193 (7,8%*) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację blokową.	Nie	0	Nie, opis zastosowanej metody randomizacji nie jest wystarczająco dokładny.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podobne strzykawki z etanerceptem i placebo.	Tak	1	Tak, podobne strzykawki z etanerceptem i placebo.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>5/5</b>			<b>4/5</b>	

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 113. Ocena w skali Jadad dla badań [69], [70]-[71].**

[ref]	Badanie [69]			Badanie [70]-[71]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowania.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 4/57 (7,0%*) osoby w grupie badanej oraz 15/55 (27,3%*) osób w grupie kontrolnej.	Tak	1	Tak, 6/96 (6,3%*) osoby w grupie badanej oraz 10/46 (21,7%*) osób w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, zastosowano randomizację blokową.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podobne strzykawki i opakowania z etanerceptem i placebo.	Nie	0	Nie, brak opisu.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę	Nie	0	-	Nie	0	-

14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

randomizacji?						
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>	<b>5/5</b>			<b>3/5</b>		

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 114. Ocena w skali *Jadad* dla badań

[ref]	Badanie [82]			Badanie [87]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Nie, brak opisu.	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 12/72 (16,7%*) łącznie.	Tak	1	Tak, 2/12 (16,7*) łącznie.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>	<b>2/5</b>			<b>3/5</b>		
<b>Badania [82] i [87] uwzględniono w rozdziale badań o niższej wiarygodności, ponieważ nie w pełni odpowiadały założeniom analizy.</b>						

\* Wartości obliczone przez autorów analizy.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



#### 14.11. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności [93]-[153] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [93]-[123] lub opis przypadku [124]-[153], natomiast badania [82] i [87] były to badania randomizowane, które zostały ocenione w skali Jadad. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności.

Tabela 115. Formularz oceny wiarygodności badań z grupą kontrolną na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [83], [84],[85], [86].

Pytanie		Punkt				
		[83]	[84]	[85]	[86]	
Referencja		[83]	[84]	[85]	[86]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	Pacjenci z łuszczycą	Japończycy z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą	Dorośli pacjenci z przewlekłą łuszczycą plackowatą	Pacjenci z przewlekłą łuszczycą plackowatą
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej				
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	*	*		
		Wybrana z odmiennej populacji				
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)			*	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup				
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak		*		
		Nie				
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Pacjenci z łuszczycą	Japończycy z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą	
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki						
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny		*	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny				

		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu				
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	
		Nie				
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji				
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
		Brak informacji				

\*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

**Tabela 116. Formularz oceny wiarygodności badań z grupą kontrolną na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [88], [89], [90], [91], [92].**

Pytanie		Punkt					
		[88]	[89]	[90]	[91]	[92]	
Wybór badania	Referencja	Tak, niezależna walidacja kryteriów		*	*	*	*
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i> ) <sup>^^</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów					
		Brak opisu					
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków					
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona					
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej					
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co		*	*	*	*

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotretksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



		pacjenci w grupie badanej					
		Brak opisu					
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak choroby w wywiadzie					
		Brak opisu					
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem ____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający	Obecność łuszczycy plackowatej	Obecności umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy z łuszczycą paznokci	Obecność umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy	Obecność łuszczycy	Obecność przewlekłej łuszczycy plackowatej
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających					
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna		*	*	*	*
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy					
		Wywiad, bez zamaskowania					
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej					
		Brak opisu					
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak	*	*	*	*	*
Nie							
	Odsetek pacjentów z brakiem	Taki sam odsetek pacjentów w obu grupach					

	informacji o ekspozycji na czynnik	Opis pacjentów z brakiem odpowiedzi					
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu					

\*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

## 14.12. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 117. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

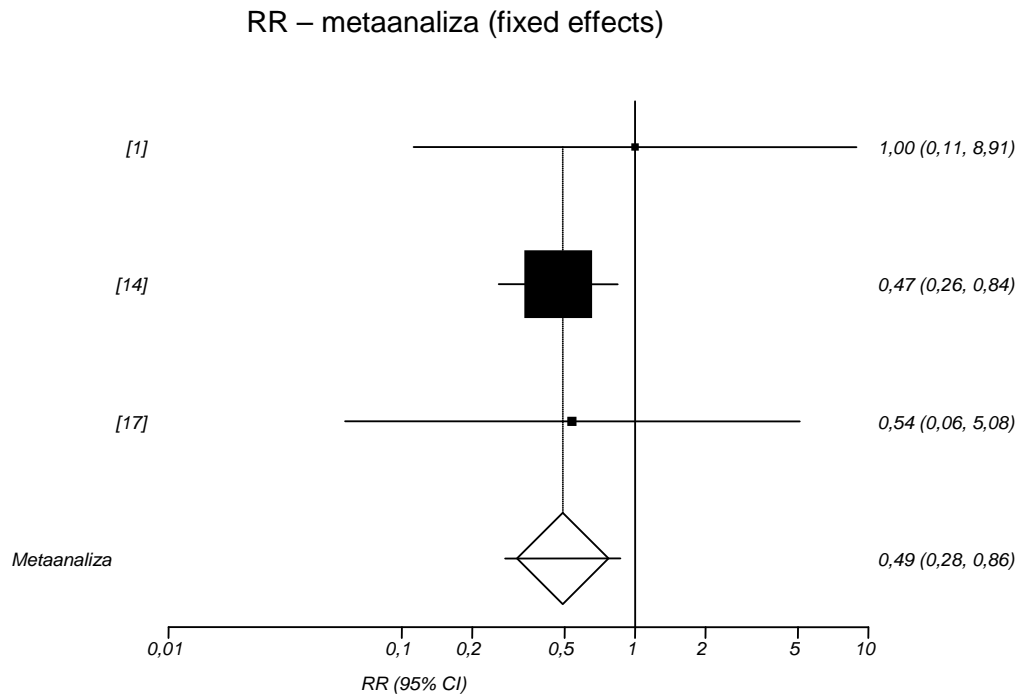
Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
<b>Kwestionariusz SF-36 (Short Form 36)</b>	Wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu doniesień: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. <i>Physical Component Score</i> ) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. <i>Mental Component Score</i> ), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia.
<b>DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index)</b>	Służy do oceny stopnia w jakim choroba wpływa na jakość życia. Oceny dokonują pacjenci przy użyciu 30 punktowego kwestionariusza, gdzie 0 punktów oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, a 30 punktów oznacza bardzo silny wpływ choroby na jakość życia pacjenta.
<b>PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index)</b>	Jest to wskaźnik służący do oceny nasilenia objawów łuszczycy dokonywanej przez lekarza. Łączy w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (powierzchnia ciała zajęta przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce, nogi) oraz ich nasilenia (rumień, stopień złuszczenia, stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Wskaźnik PASI oceniany jest przy użyciu skali od 0 do 72, gdzie 0 oznacza brak objawów łuszczycy, a 72 oznacza bardzo ciężkie objawy łuszczycy.
<b>NAPSI (ang. Nail Psoriasis Severity Index)</b>	Liczbowy wskaźnik umożliwiający ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w odniesieniu do łożyska oraz płytek paznokciowych. Każda płytka paznokciowa dzielona jest na cztery kwadranty. Punkt przyznaje się w momencie stwierdzenia bielactwa paznokci, dołeczkwania, czerwonych plamek w obłóczku, lub kruchości płytki w danym kwadrancie. W przypadku łożyska paznokcia punkt przyznawany jest w momencie stwierdzenia zmian o typie plam olejowych, wybroczyn, onycholizy lub hiperkeratozy w danym kwadrancie. Maksymalna liczba punktów dla jednego paznokcia wynosi 8. Całkowity wynik NAPSI zawiera się w przedziale od 0 do 80 punktów, lub do 160, jeśli oceniane są także paznokcie stóp.
<b>PSSI (ang. Psoriasis Scalp Severity Index)</b>	Jest to modyfikacja wskaźnika PASI. Ogranicza się do objawów łuszczycy występujących w okolicy skóry głowy. Skupia się na trzech cechach: obecności stwardnienia, rumienia i łusek, którym przypisuje się wartości od 0 do 4 punktów, w zależności od stopnia nasilenia zmian. Uzyskane wartości mnoży się następnie przez współczynnik odpowiadający powierzchni zajętej przez zmiany. Następnie PASSI oblicza się jako sumę iloczynów, a wskaźnik może przyjąć wartości od 0 do 72 punktów.
<b>PGA (ang. Physician Global Assessment)</b>	Ogólna ocena lekarza jest powszechnie używaną skalą w badaniach dotyczących łuszczycy. Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1 – oznacza brak zmian łuszczycowych, 2 – pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3 – nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4 – stopień pośredni między 3 a 5, 5 – umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6 – znaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, 7 – najbardziej nasilony naciek w obrębie blaszki łuszczycowej i/lub rumień.
<b>BSA (ang. Body Surface Area)</b>	Służy do oceny procentowego zajęcia skóry. Wyróżnia następujące stopnie zaawansowania łuszczycy: stopień lekki przy zajęciu skóry poniżej 5%, stopień umiarkowany przy zajęciu skóry w 5–20%, stopień umiarkowany–zaawansowany, przy zajęciu skóry 20–30% (lub mniej, gdy zajęte są ręce lub stopy), stopień zaawansowany – zajęcie skóry powyżej 30%.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



### 14.13. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ

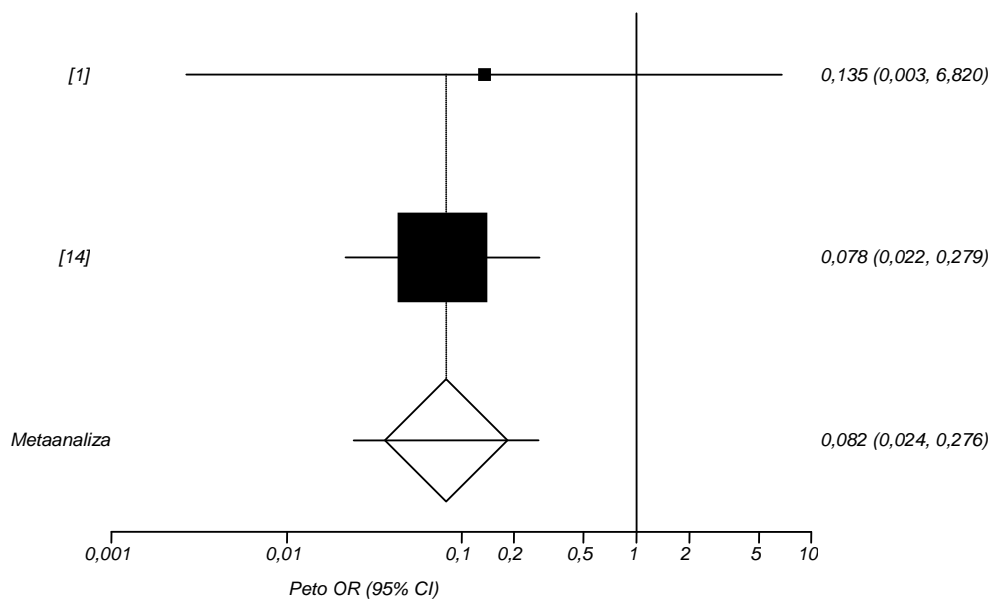
#### Infliksymab vs placebo - porównanie bezpośrednie



Wykres 1. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.

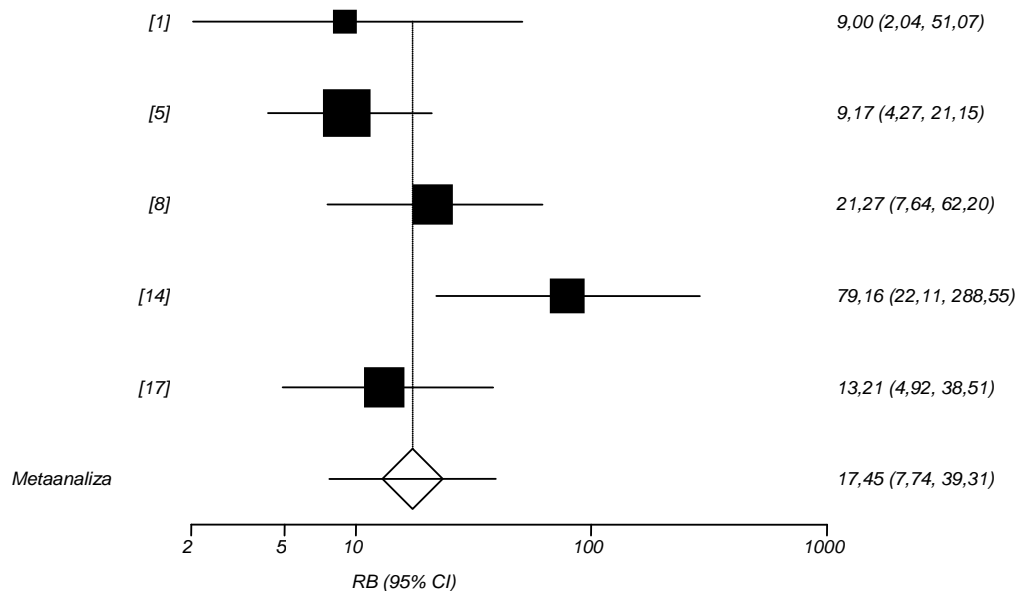


Peto OR – metaanaliza



Wykres 2. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.

RB – metaanaliza (random effects)

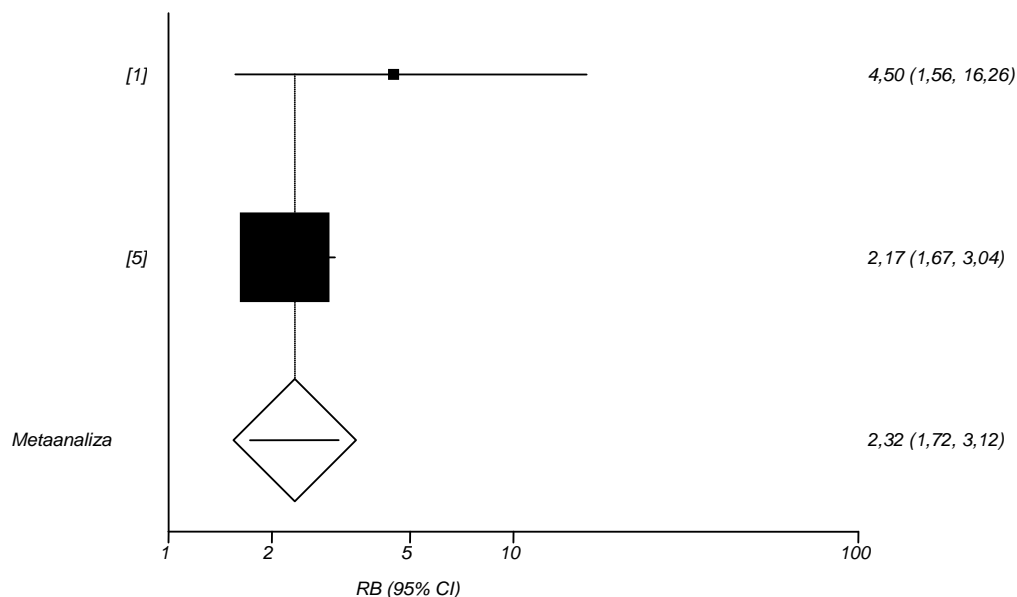


Wykres 3. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

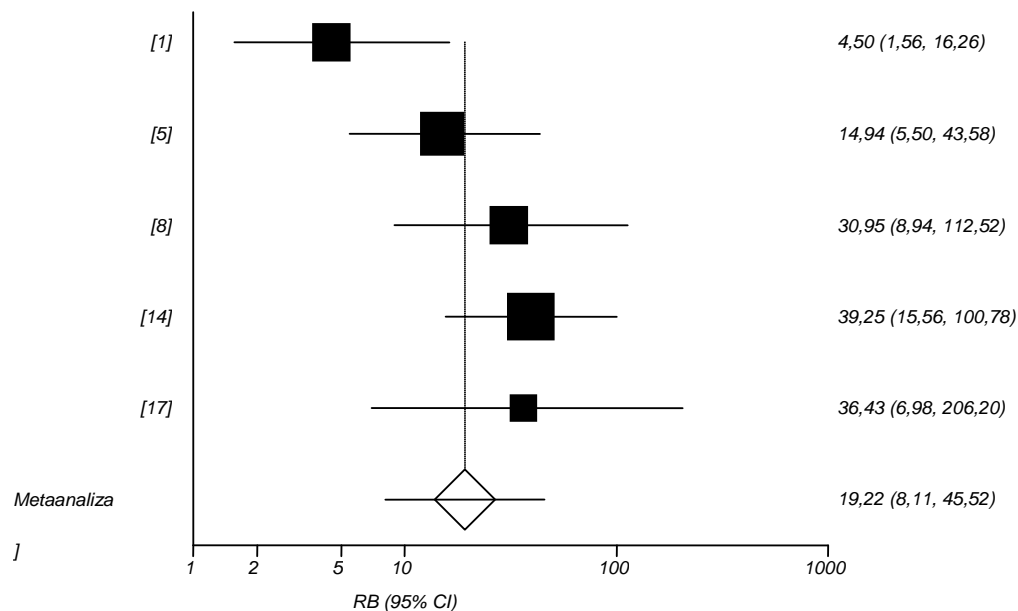


### RB – metaanaliza (fixed effects)



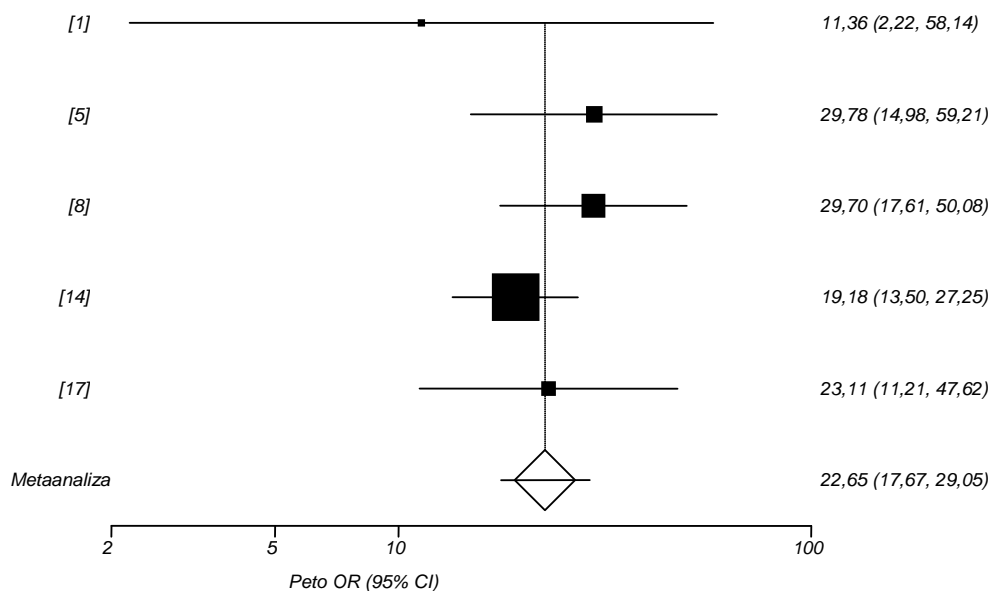
Wykres 4. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-2.

### RB – metaanaliza (random effects)



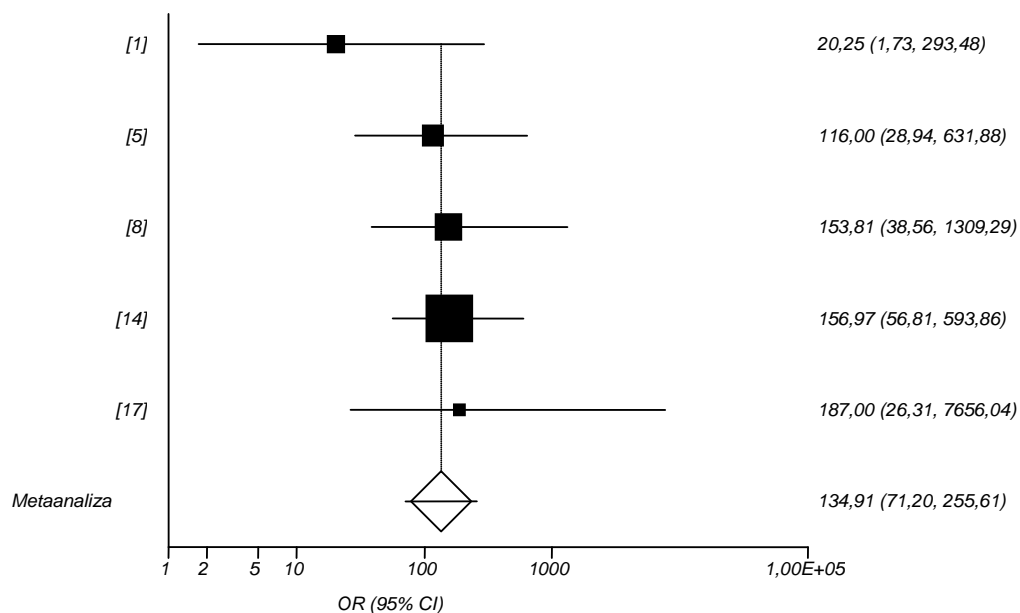
Wykres 5. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

Peto OR – metaanaliza



Wykres 6. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

OR – metaanaliza [fixed effects]

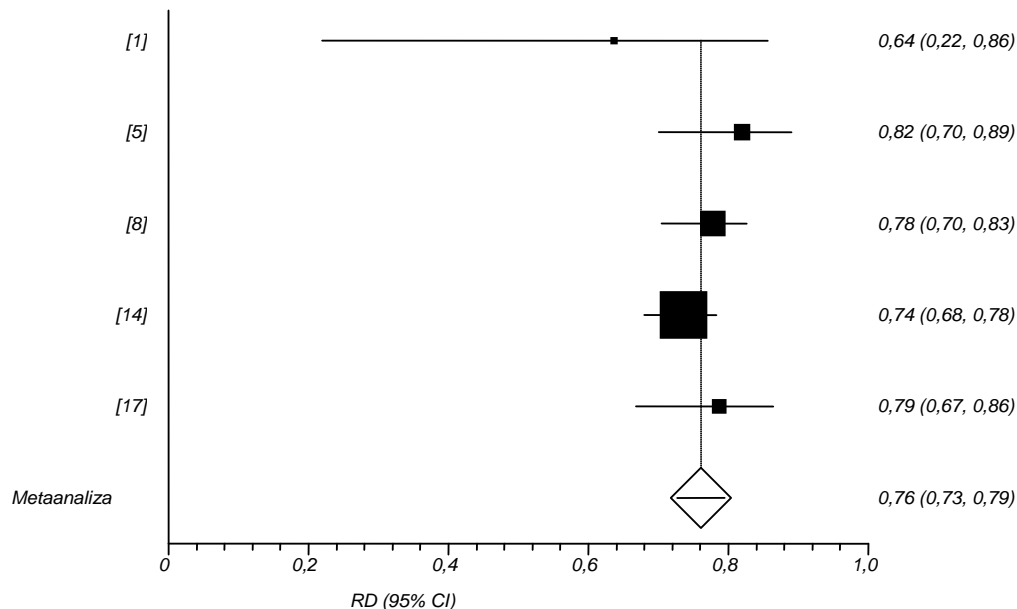


Wykres 7. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

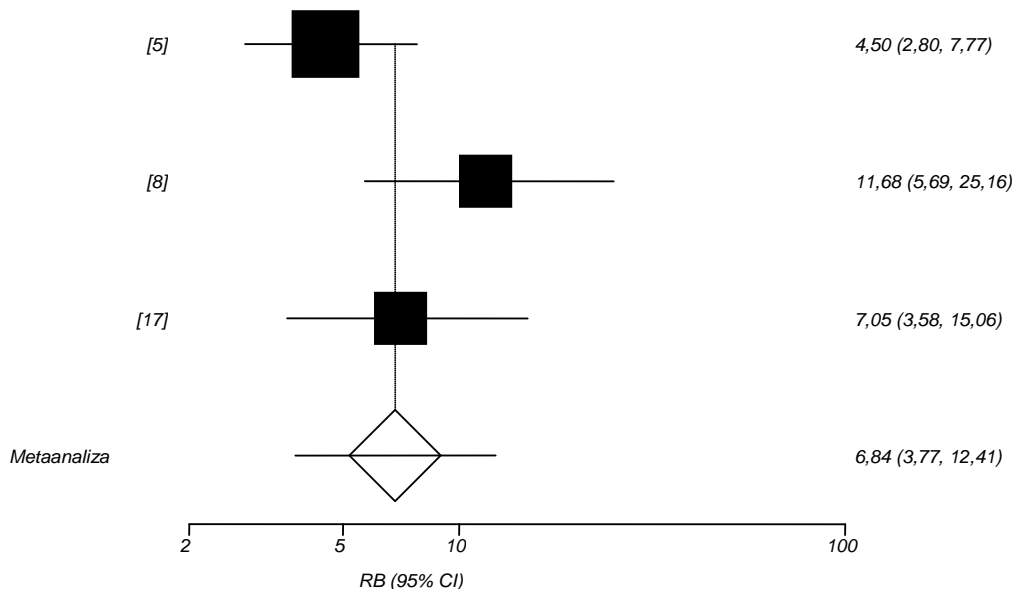


### RD – metaanaliza [fixed effects]

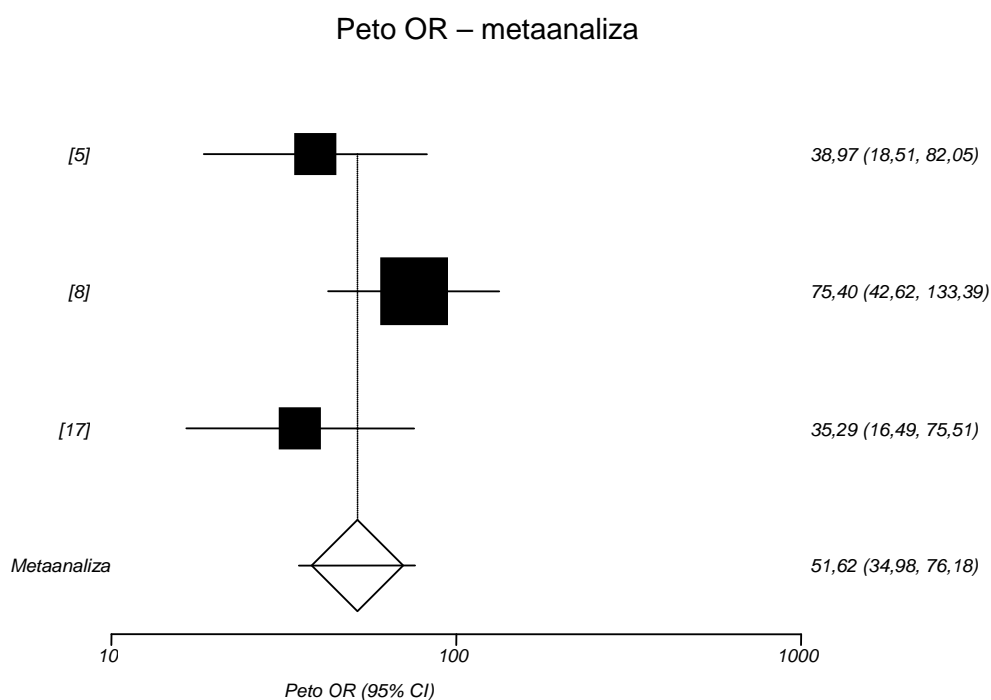


Wykres 8. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

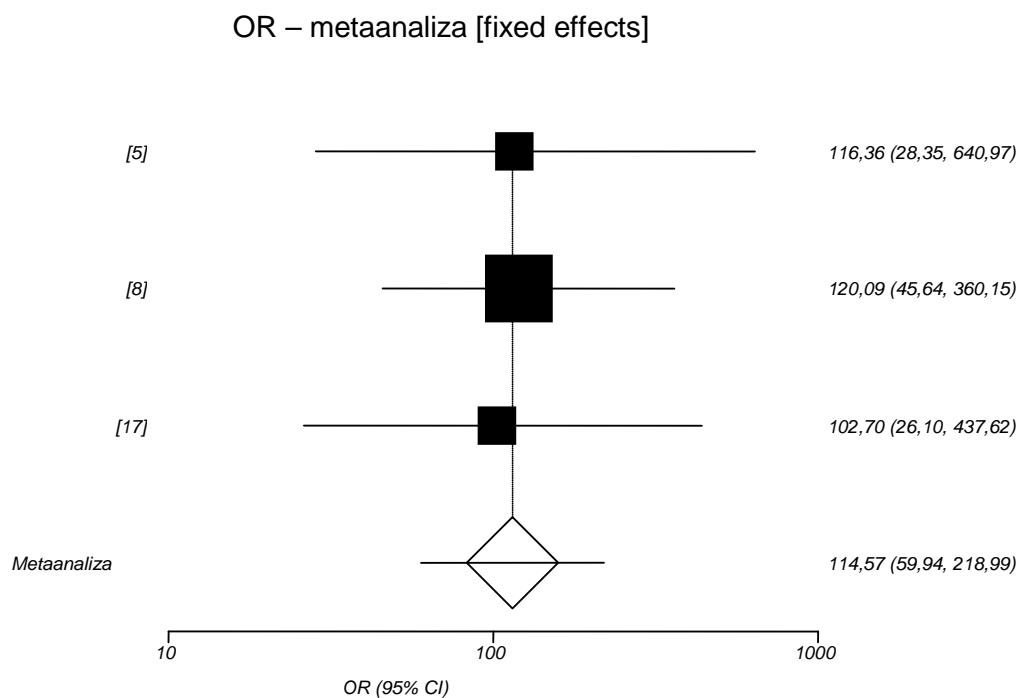
### RB – metaanaliza (random effects)



Wykres 9. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.



Wykres 10. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

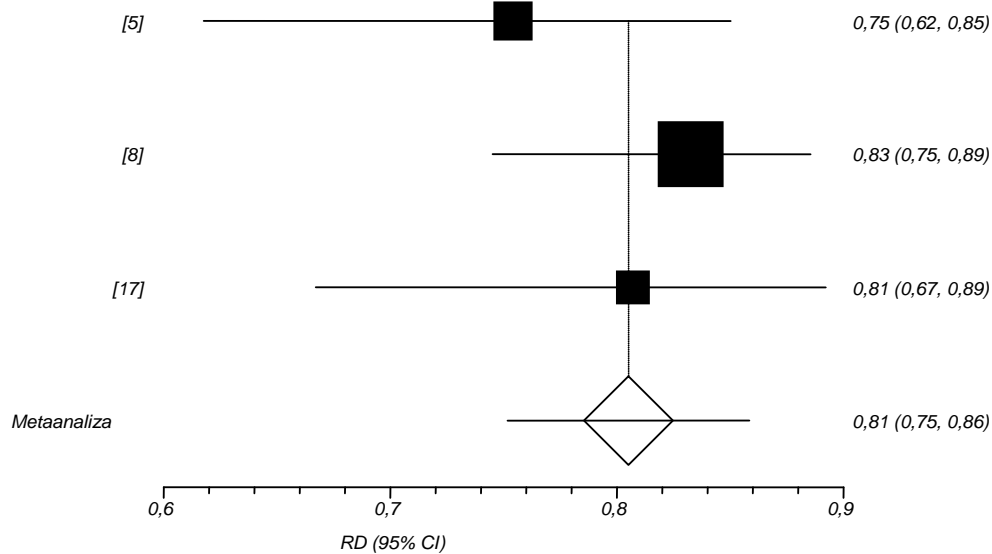


Wykres 11. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

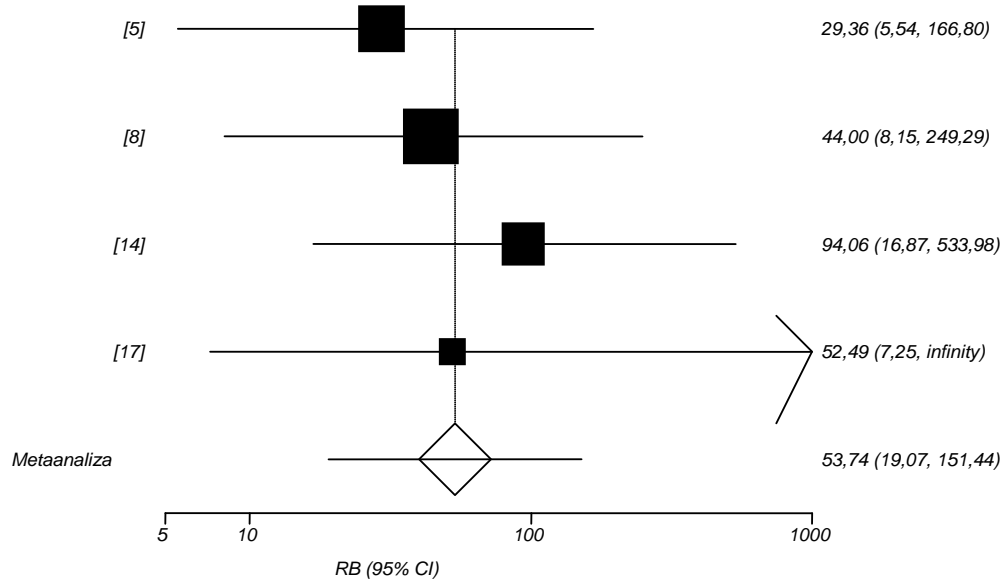


### RD – metaanaliza [fixed effects]



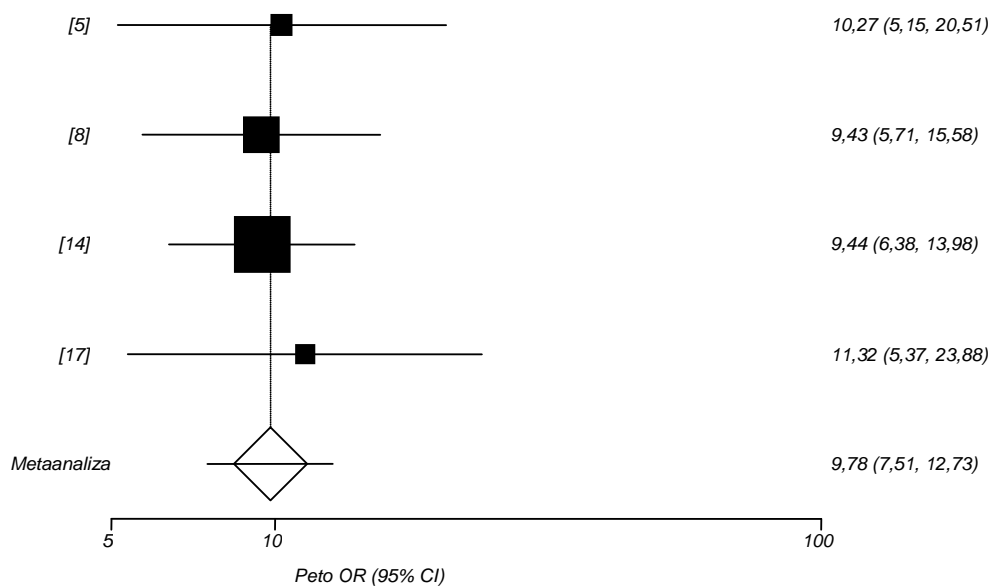
Wykres 12. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

### RB – metaanaliza (fixed effects)



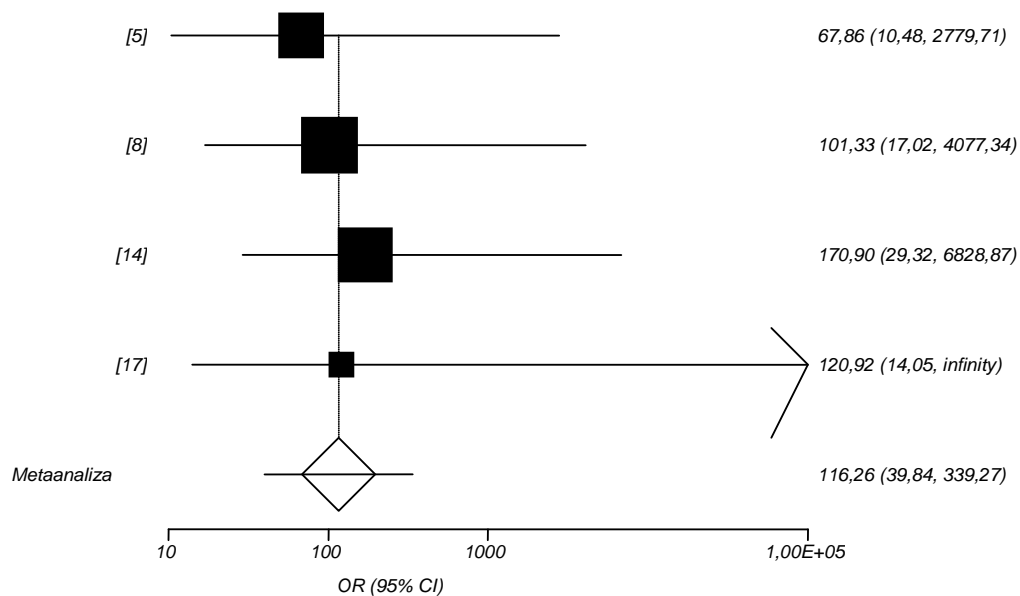
Wykres 13. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

Peto OR – metaanaliza



Wykres 14. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

OR – metaanaliza [fixed effects]



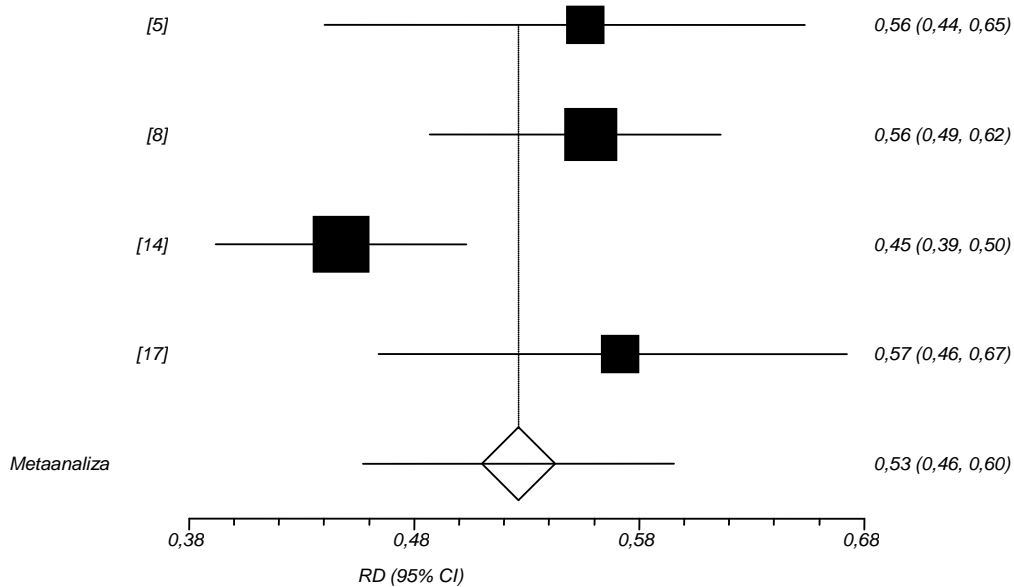
Wykres 15. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

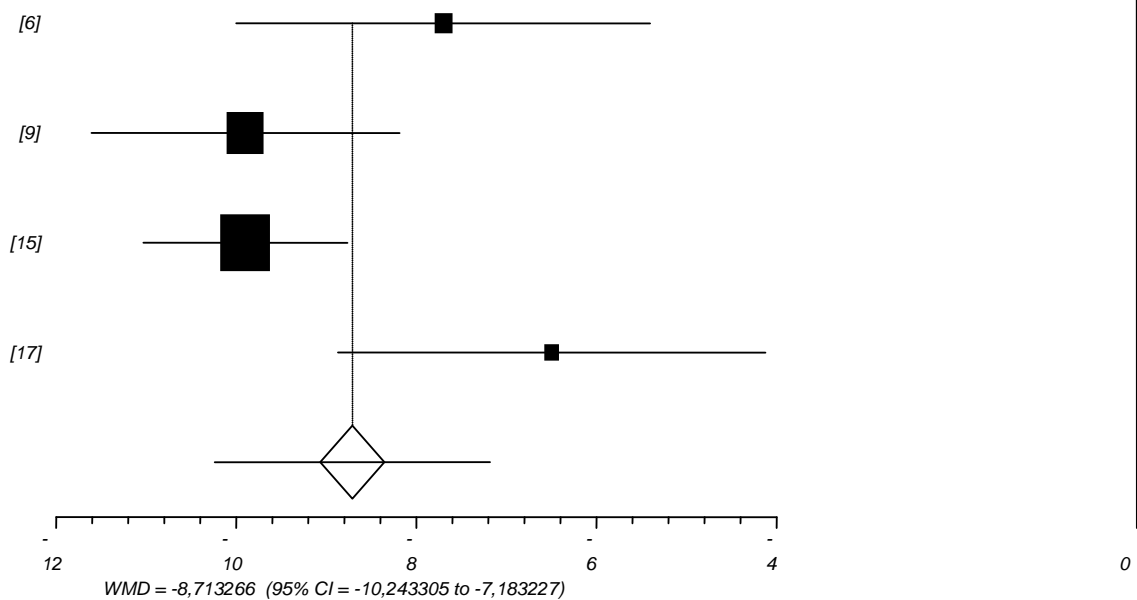


### RD – metaanaliza [random effects]



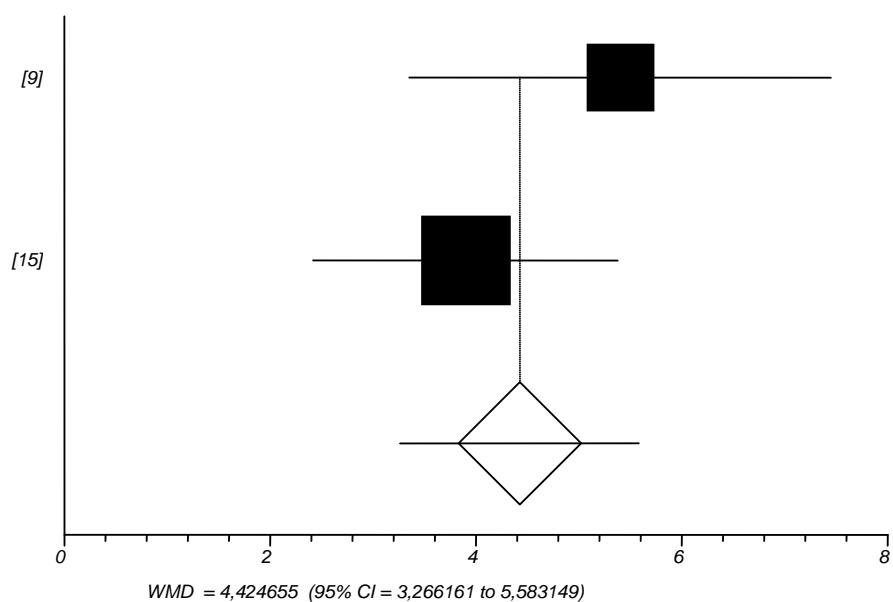
Wykres 16. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

### WMD – metaanaliza [random effects]



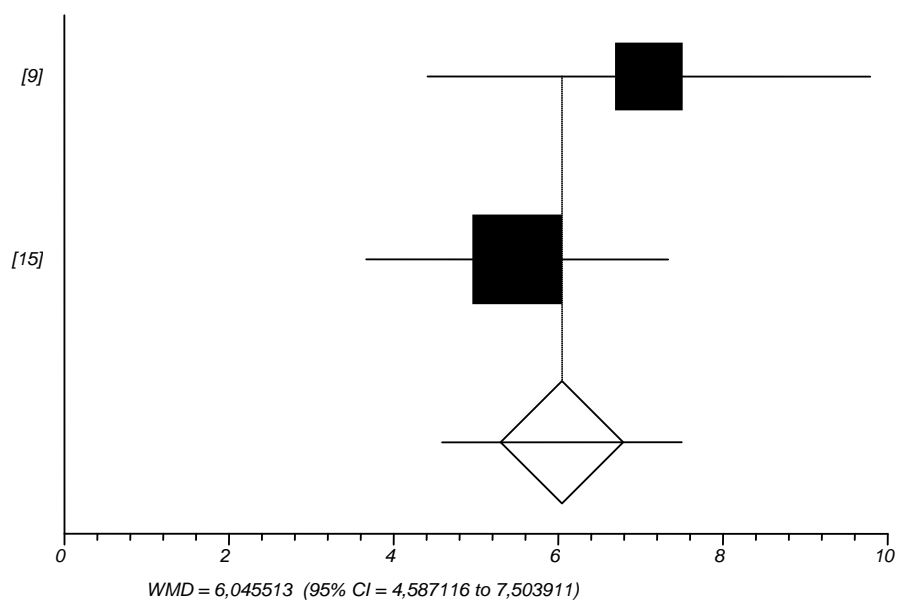
Wykres 17. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.

WMD – metaanaliza [fixed effects]



Wykres 18. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 - ocena stanu fizycznego (PCS).

WMD – metaanaliza [fixed effects]

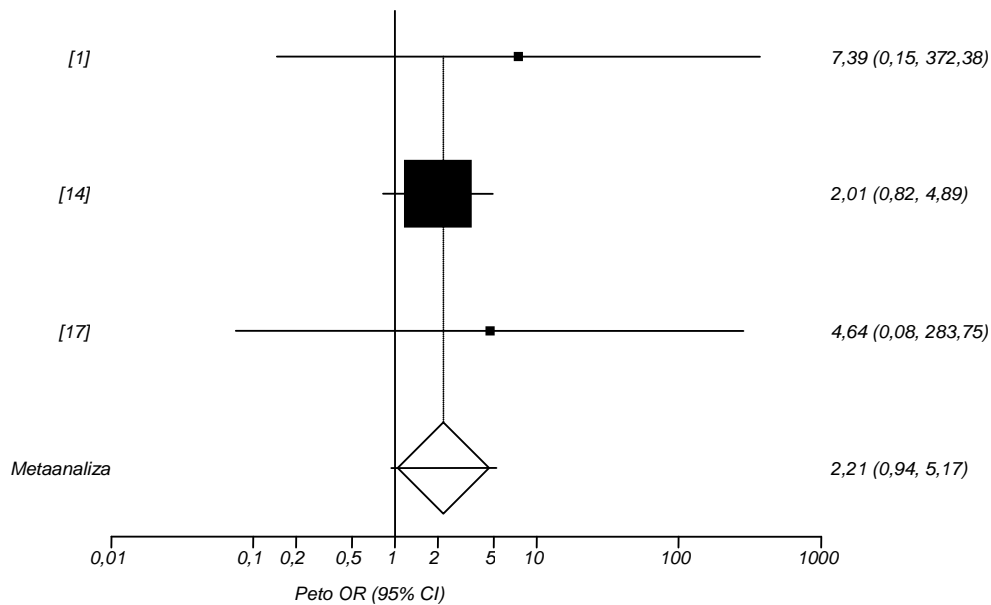


Wykres 19. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 - ocena stanu psychicznego (MCS).

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

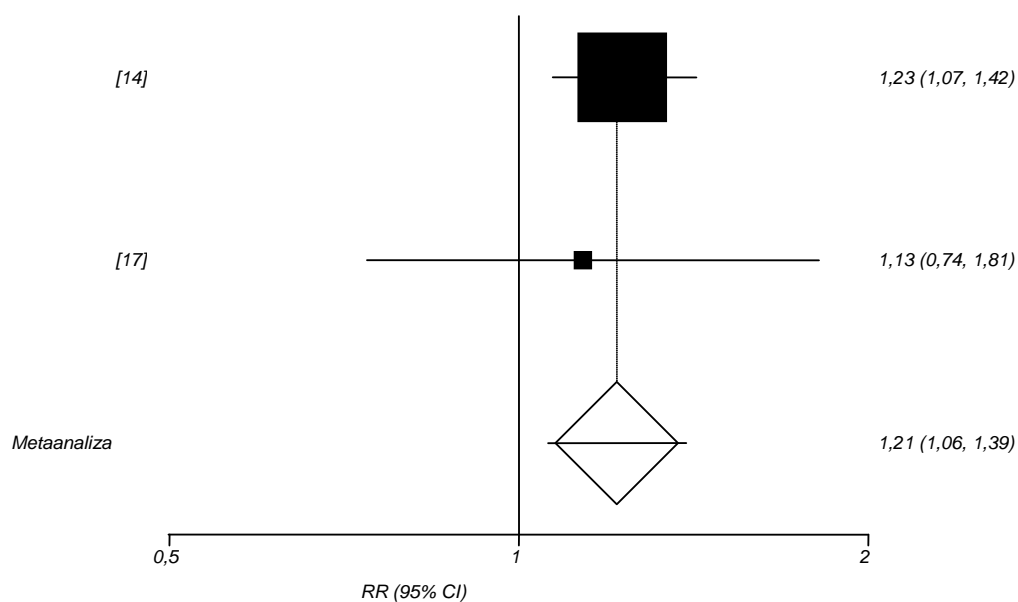


### Peto OR – metaanaliza



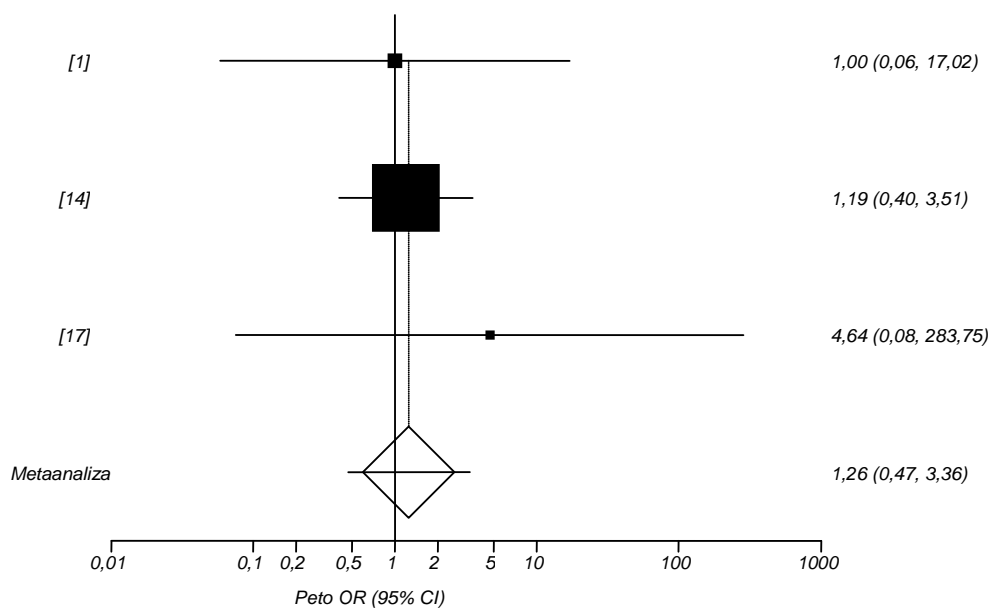
Wykres 20. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

### RR – metaanaliza (fixed effects)



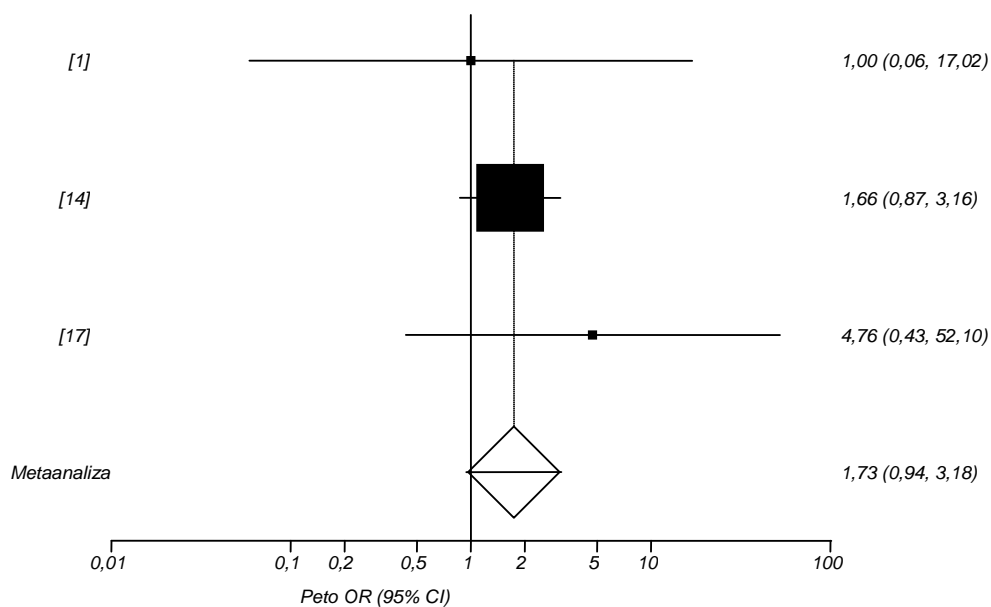
Wykres 21. Działania niepożądane.

Peto OR – metaanaliza



Wykres 22. Ciężkie działania niepożądane.

Peto OR – metaanaliza

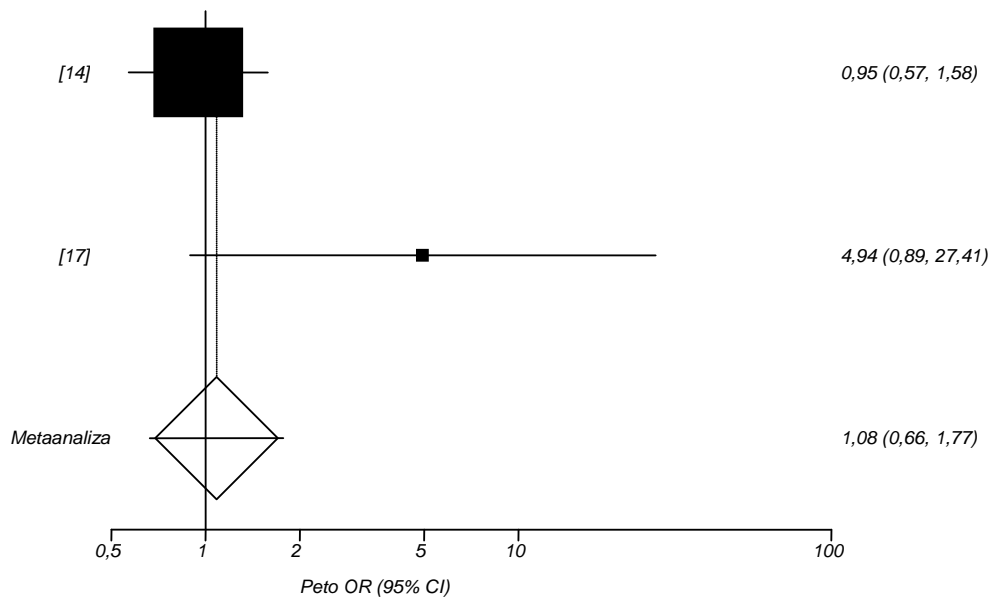


Wykres 23. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

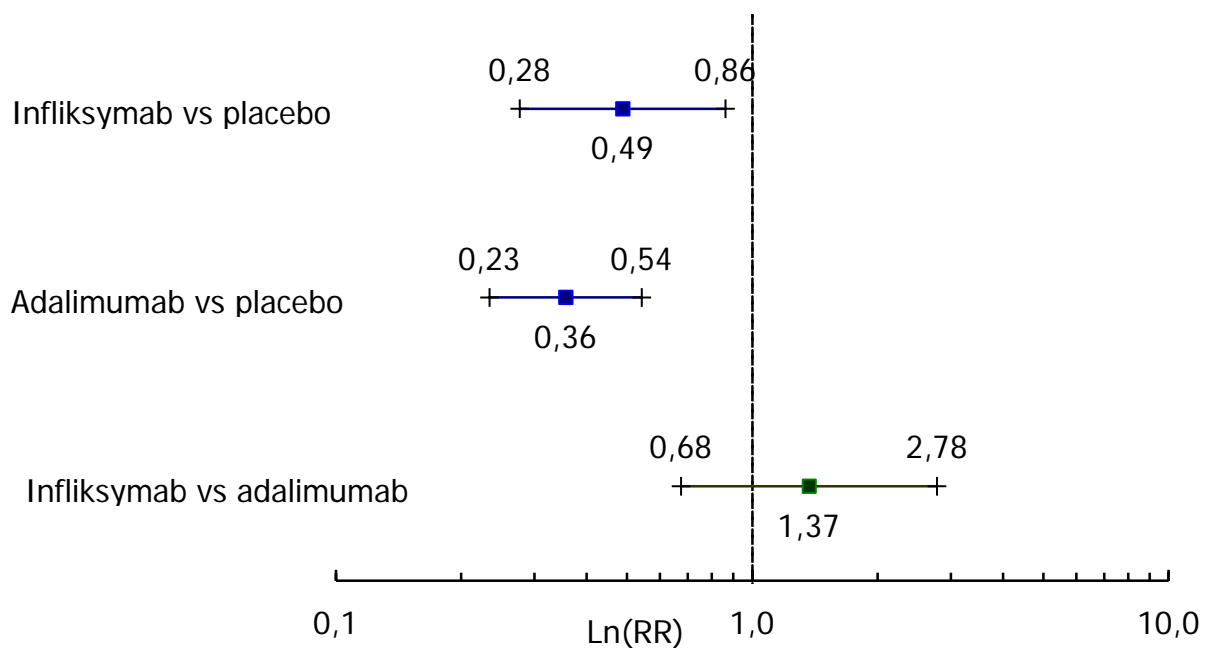


### Peto OR – metaanaliza

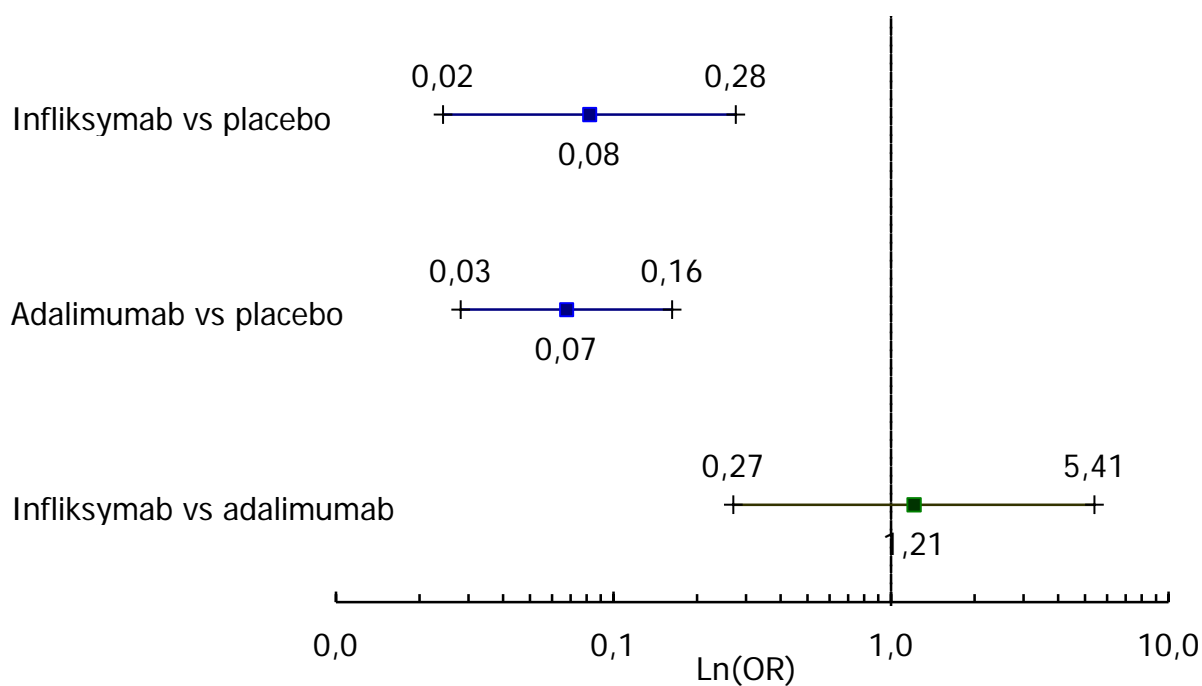


Wykres 24. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych.

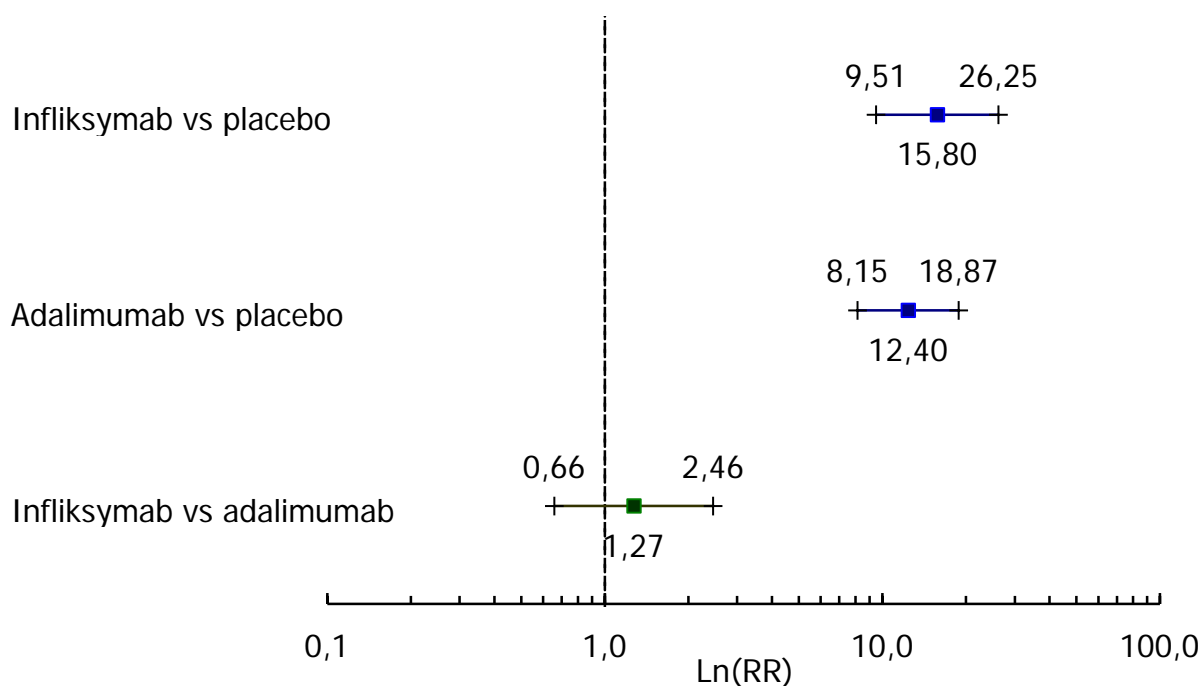
### Infliksymab vs adalimumab - porównanie pośrednie przez placebo



Wykres 25. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.

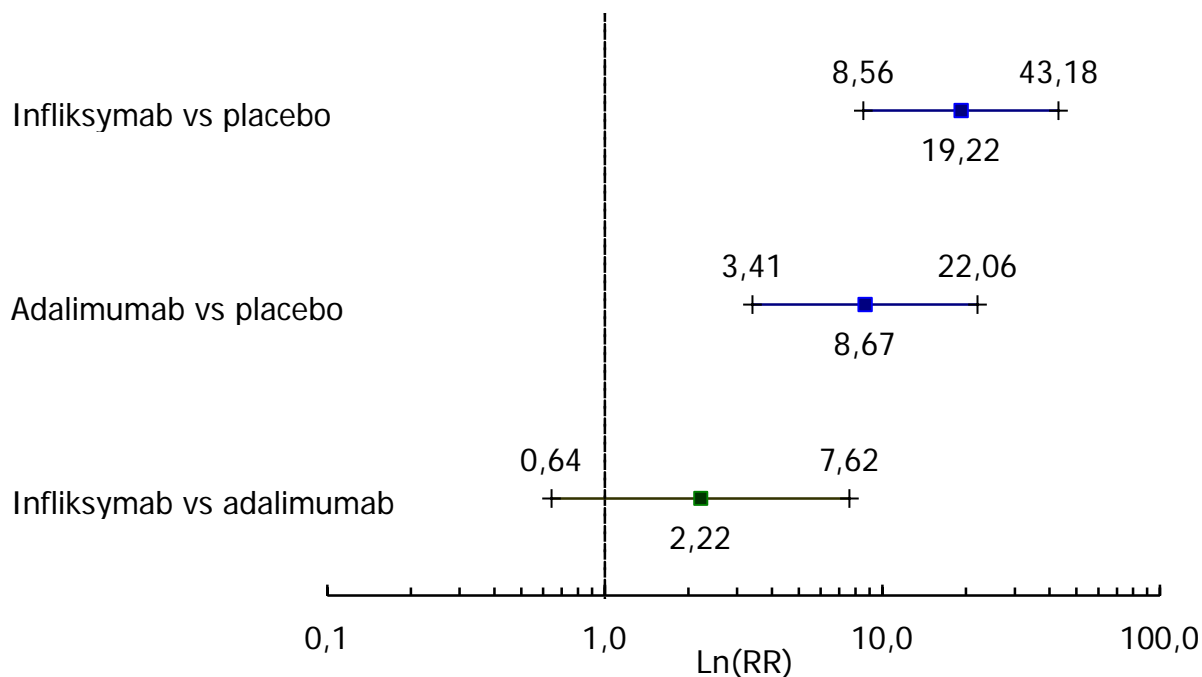


Wykres 26. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.

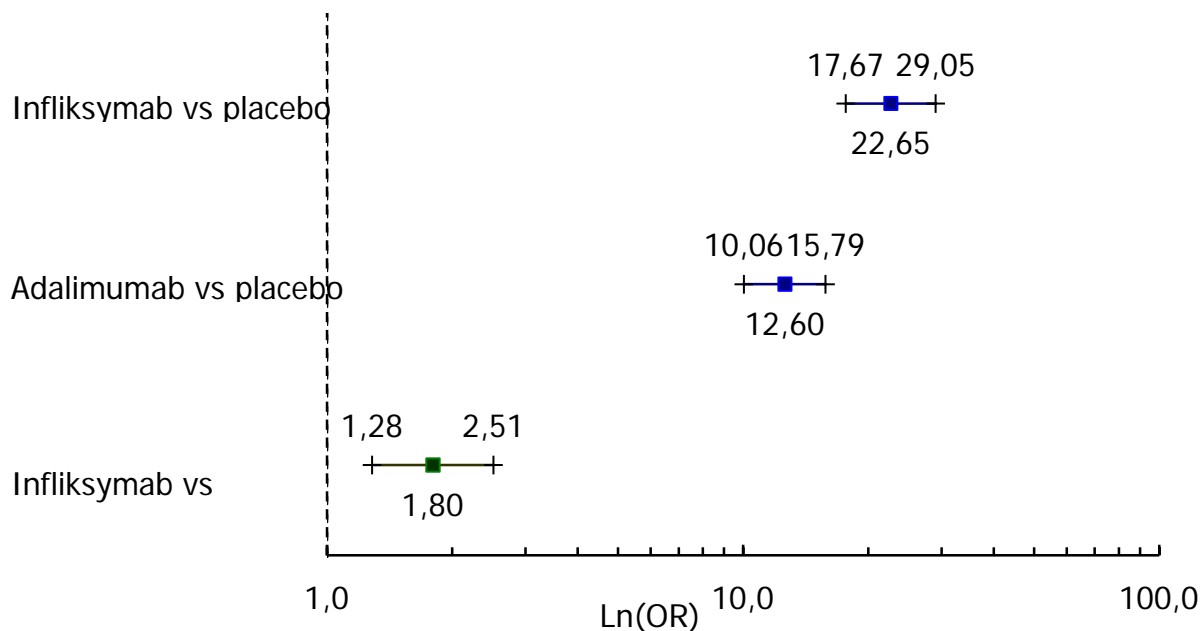


Wykres 27. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

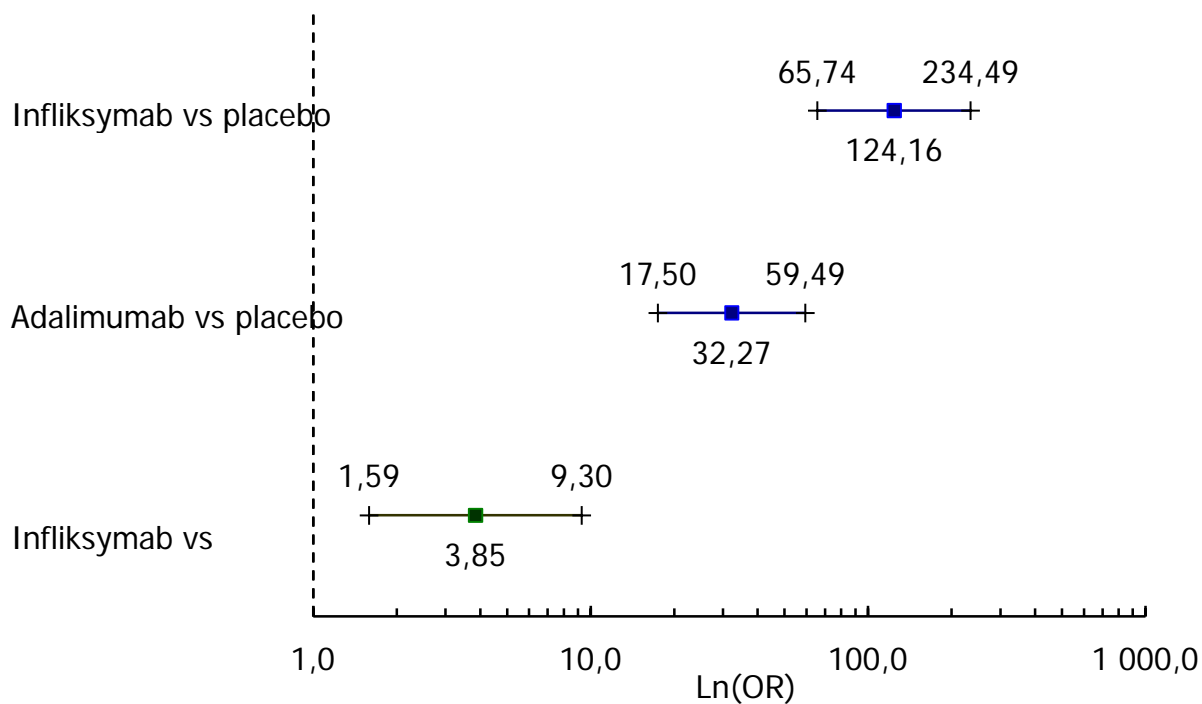


Wykres 28. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

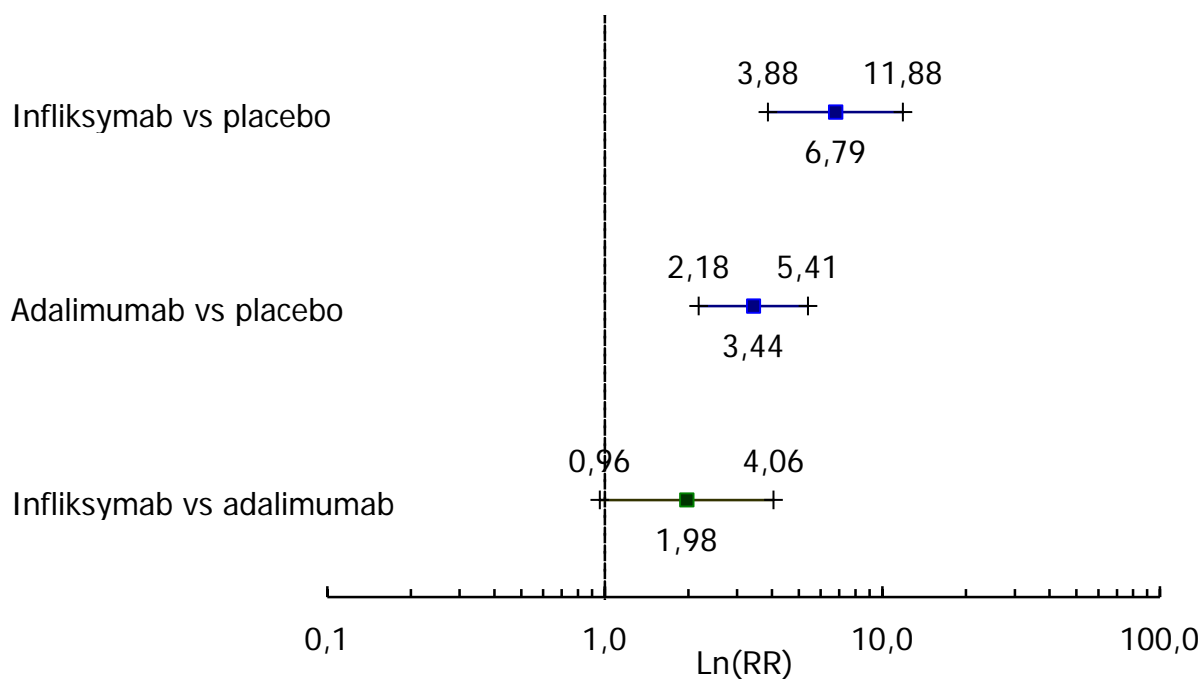


Wykres 29. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).



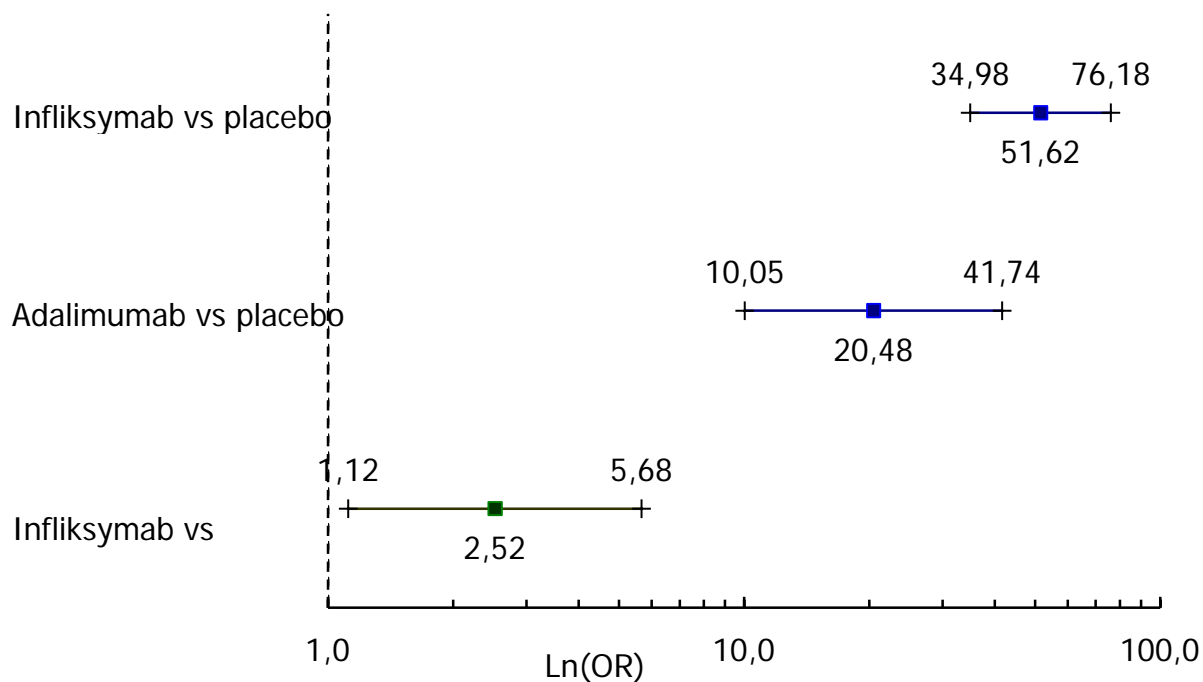


Wykres 30. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).

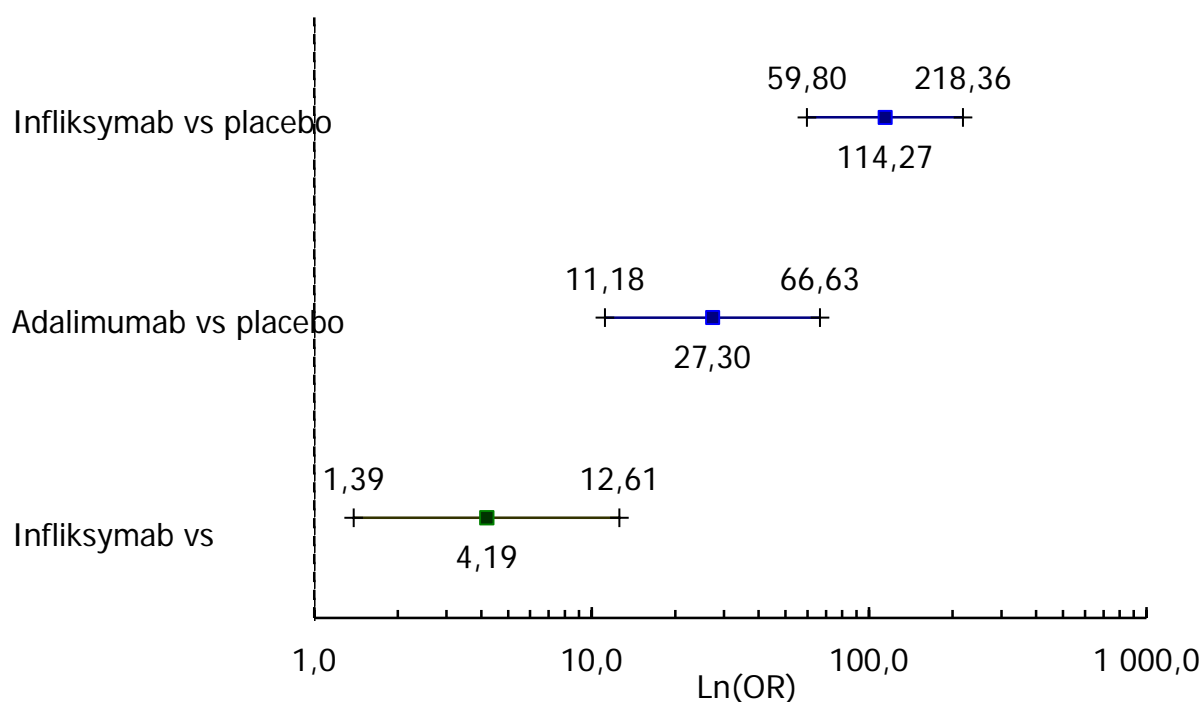


Wykres 31. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

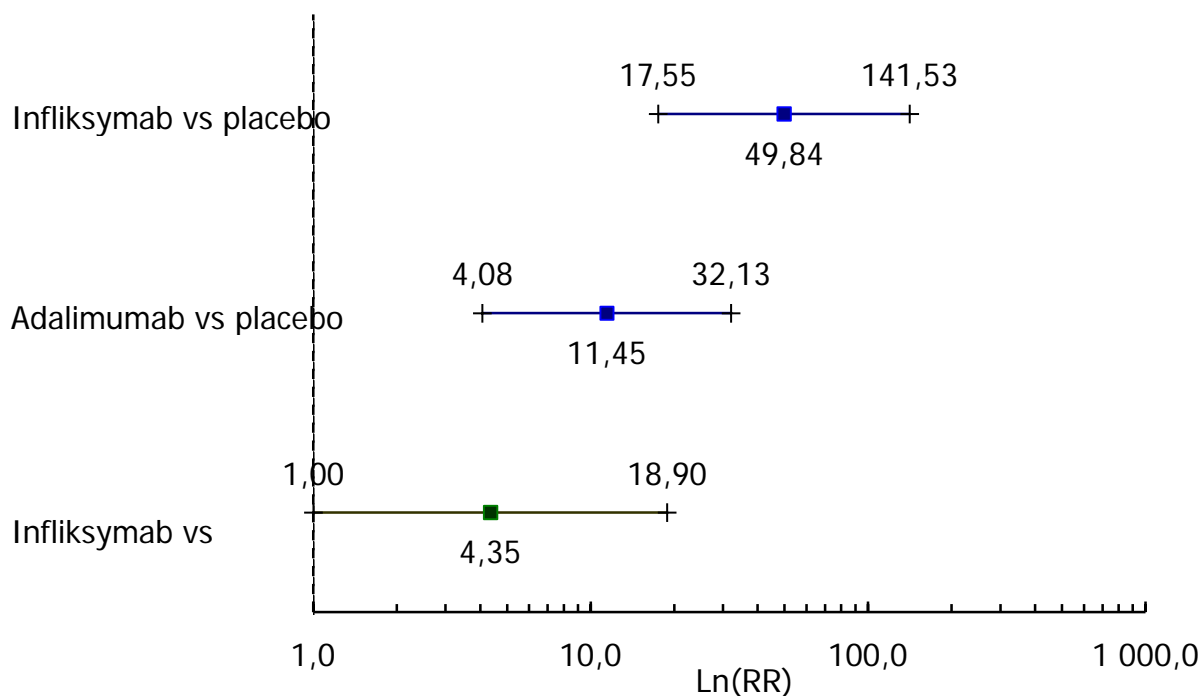
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



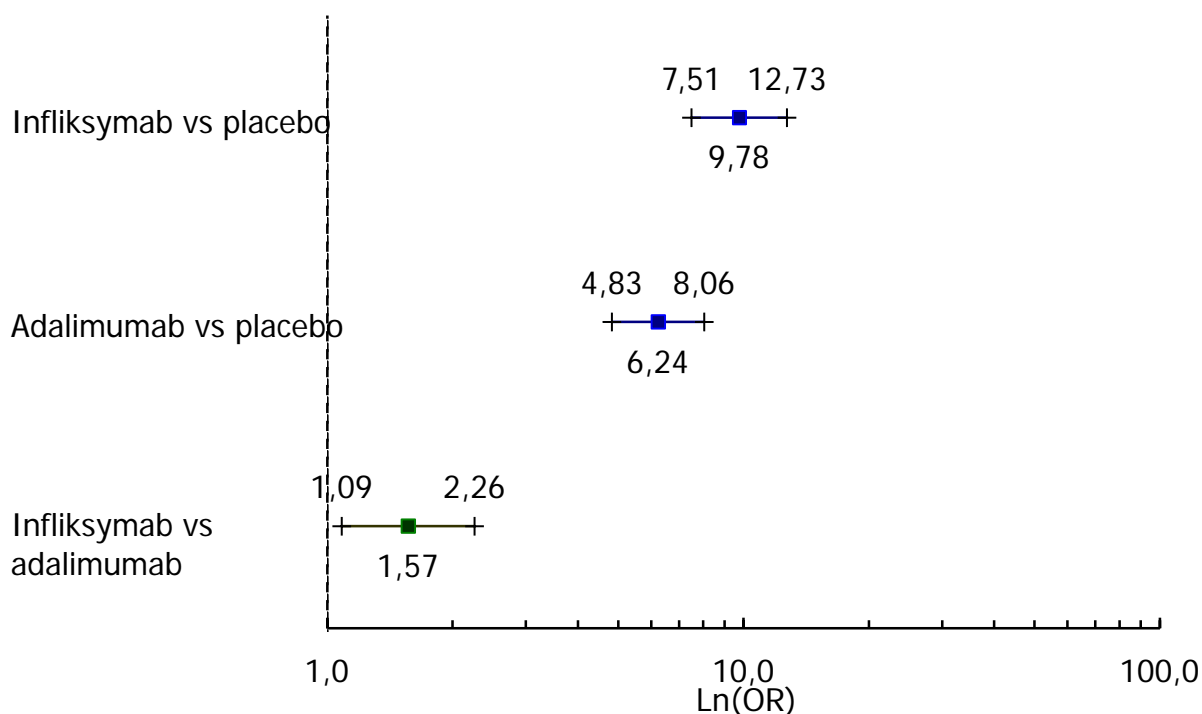
Wykres 32. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).



Wykres 33. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).

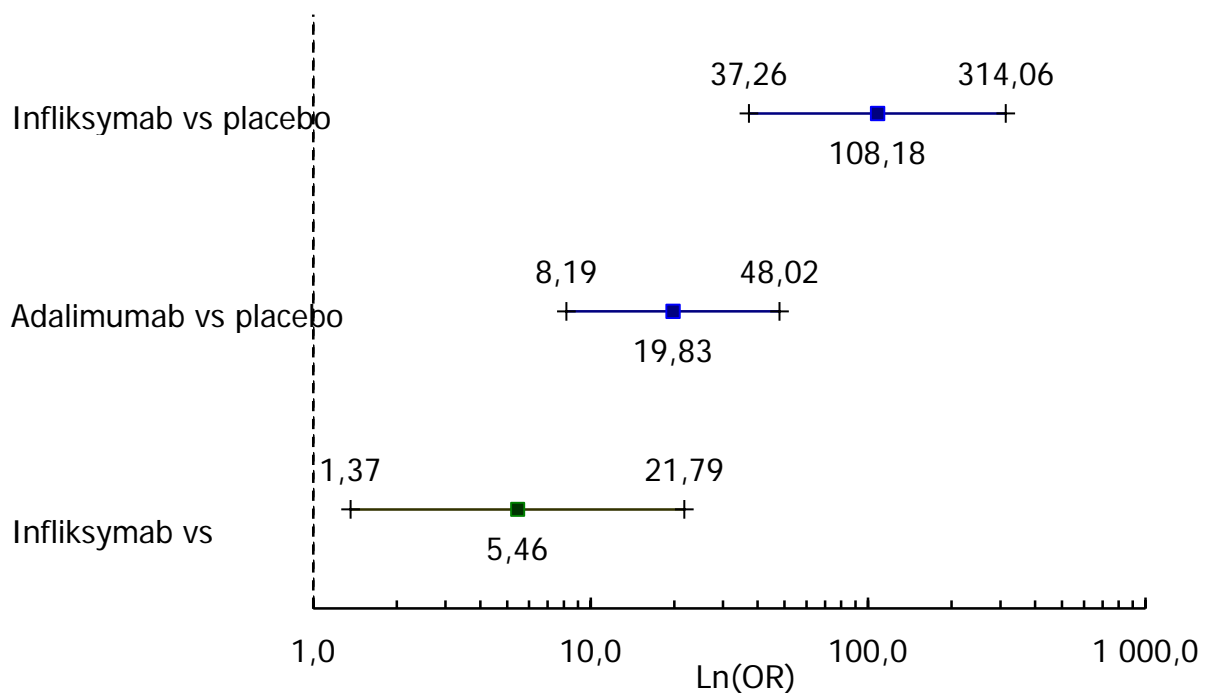


Wykres 34. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

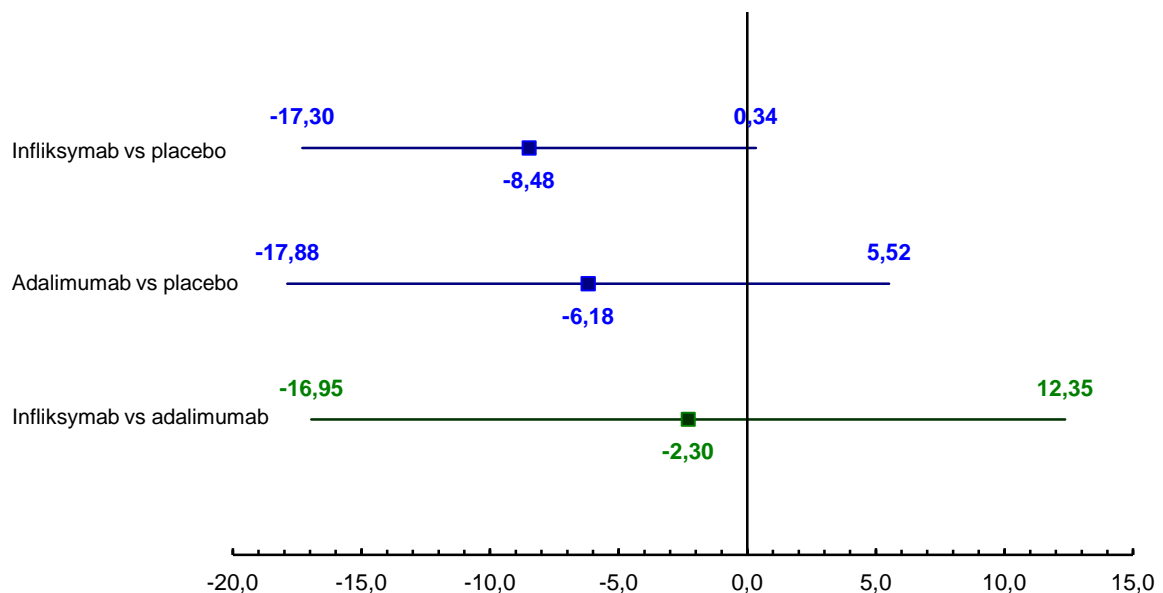


Wykres 35. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).

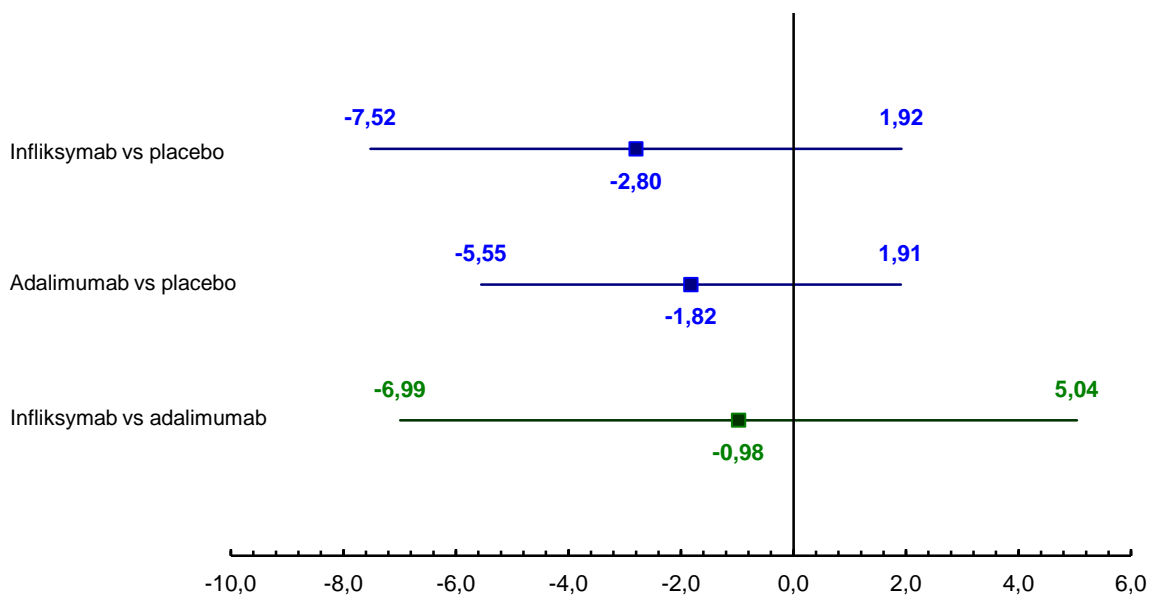
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



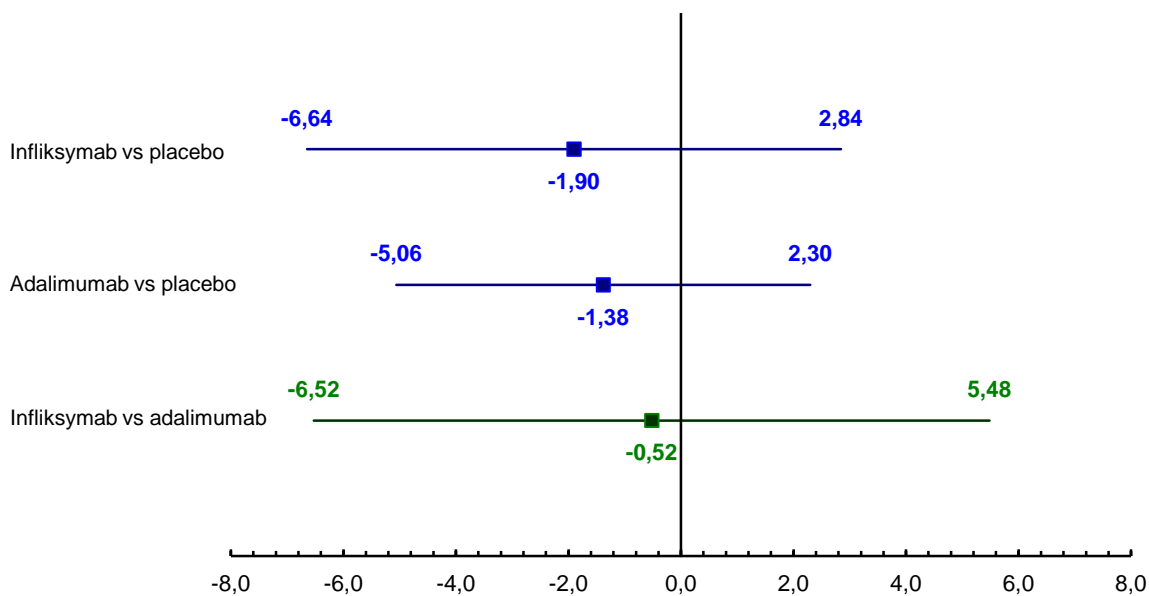
Wykres 36. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).



Wykres 37. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.

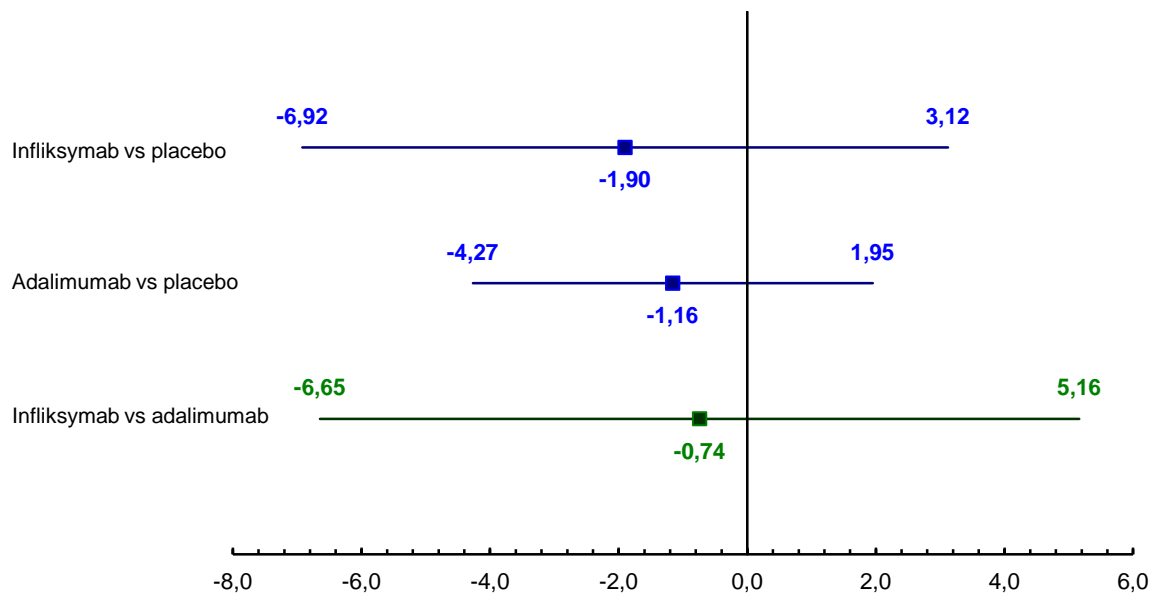


Wykres 38. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - objawy/ odczucia.

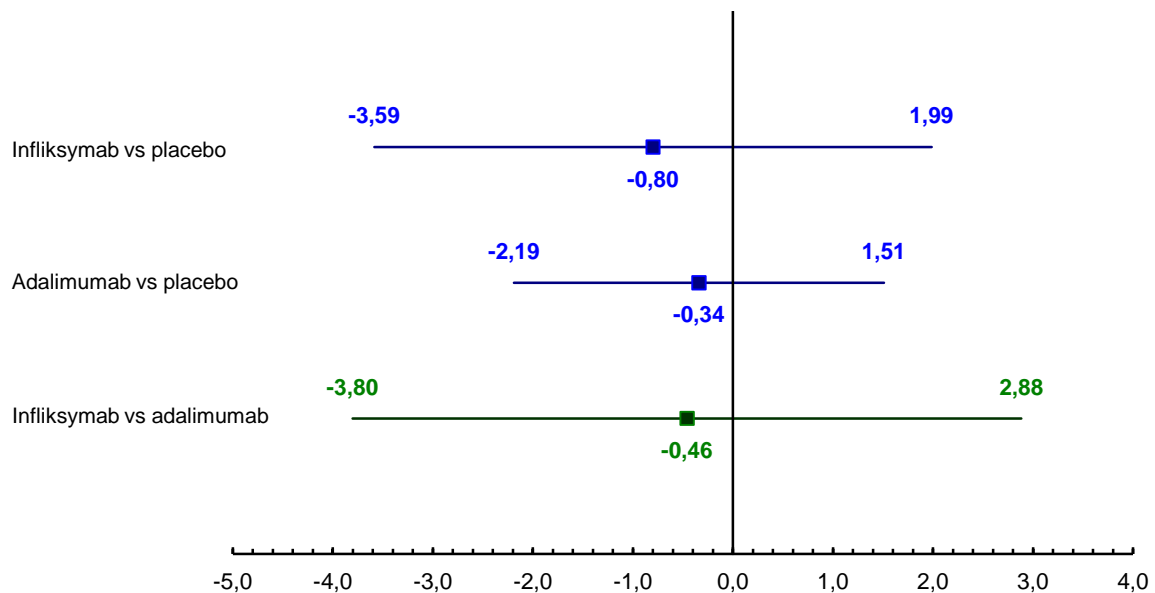


Wykres 39. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - codzienna aktywność.

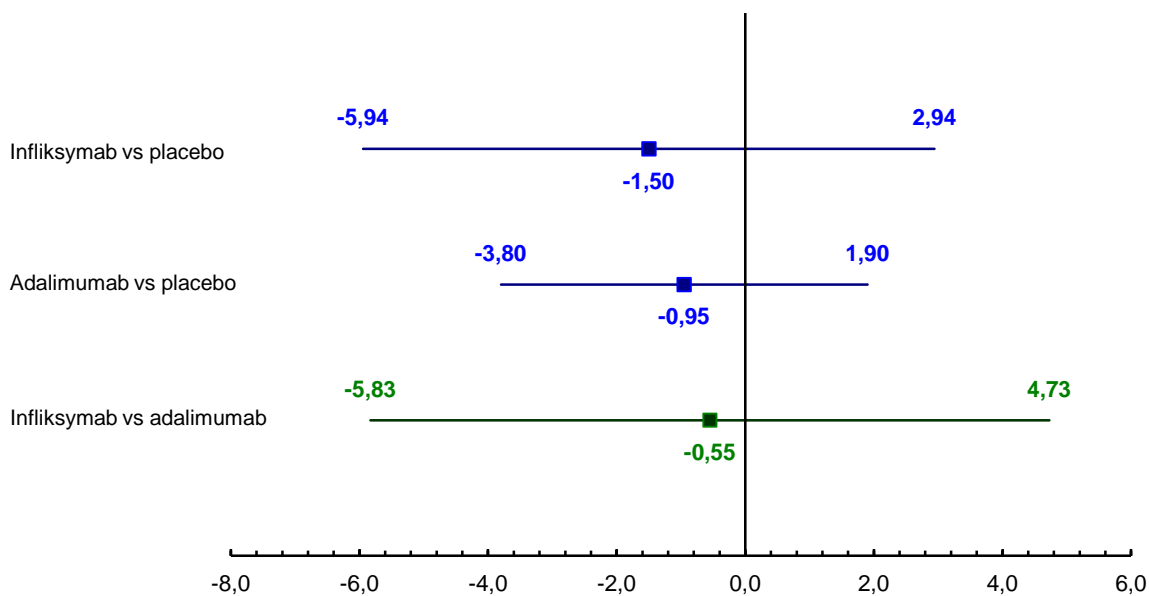
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



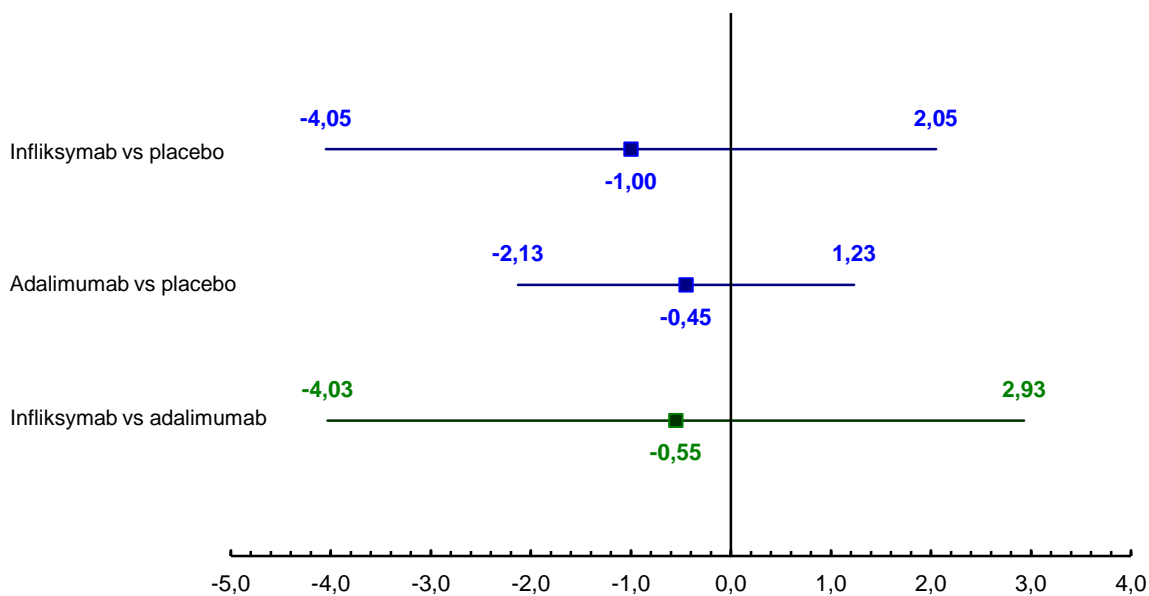
Wykres 40. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – odpoczynek.



Wykres 41. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - praca/ szkoła.



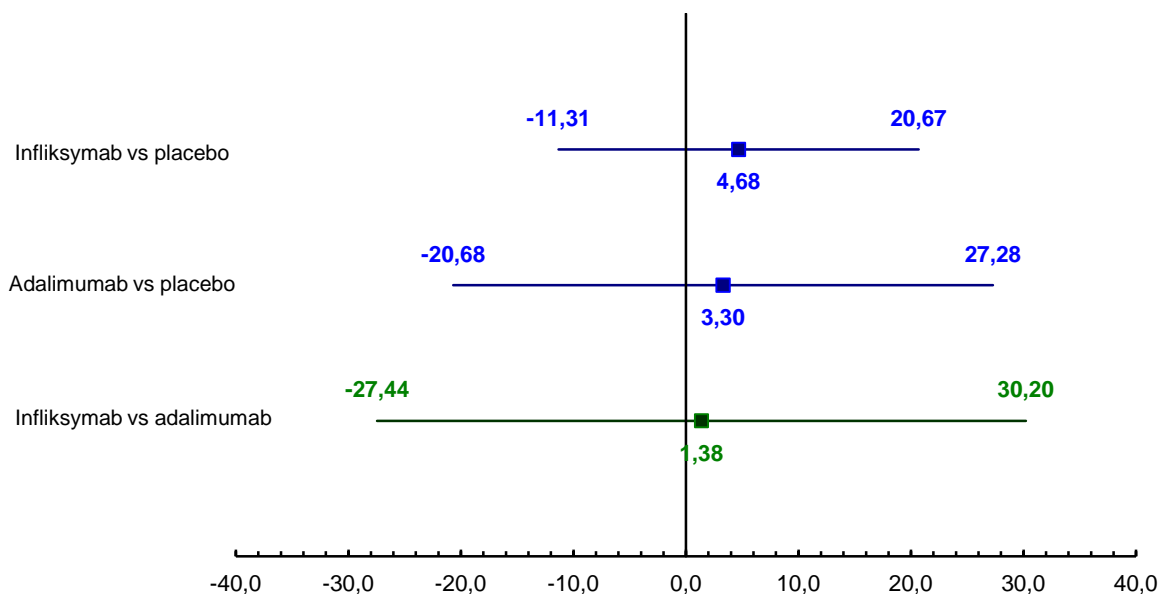
Wykres 42. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – związki/ relacje.



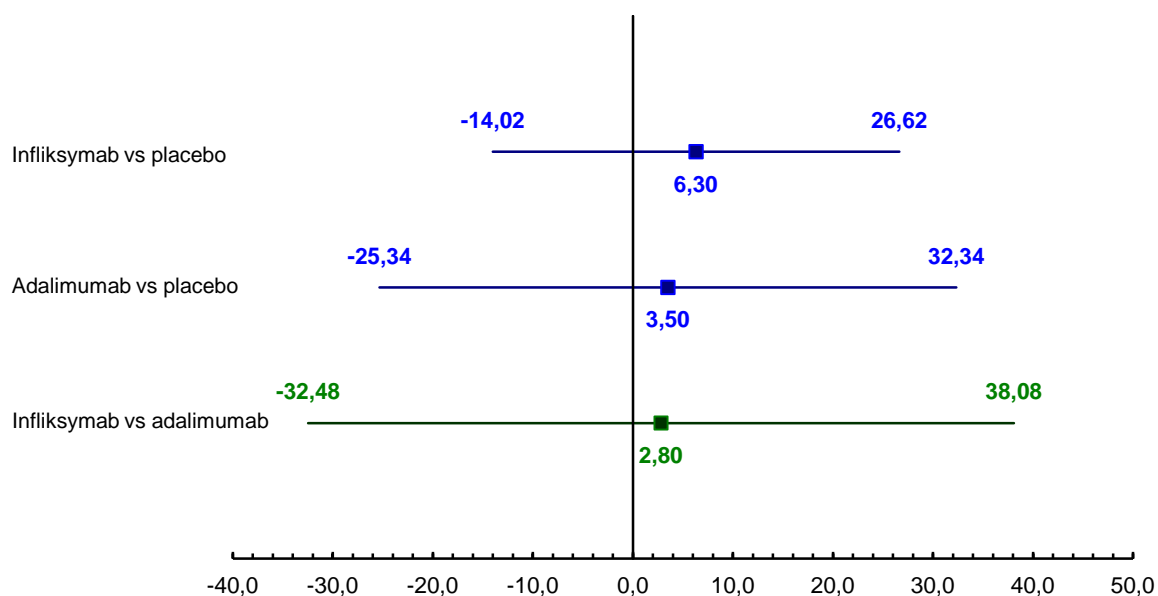
Wykres 43. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – leczenie.



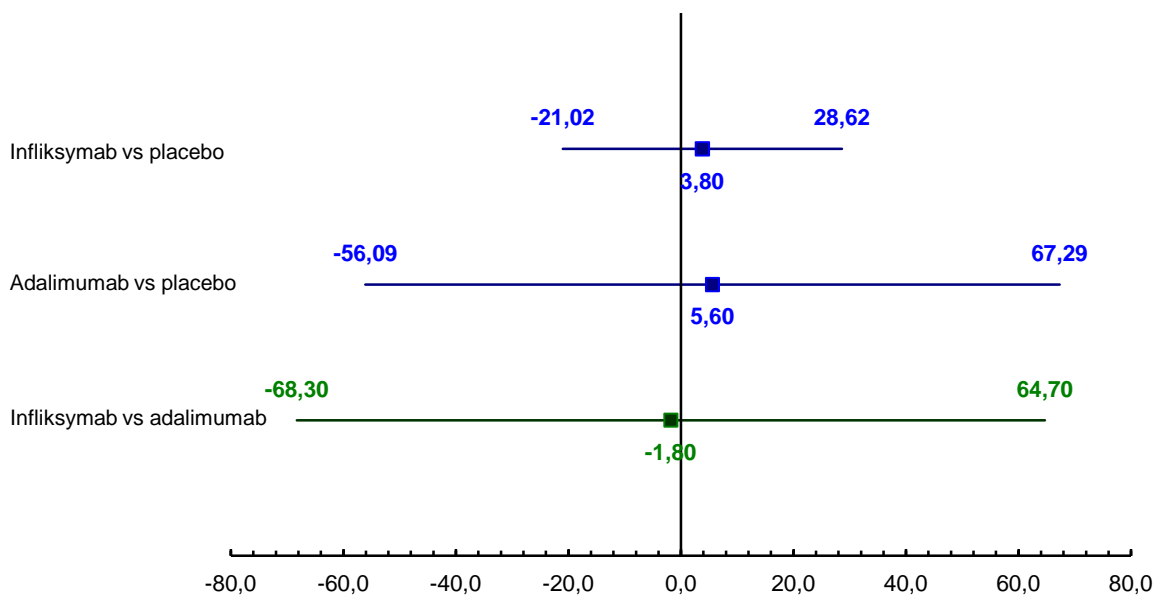
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



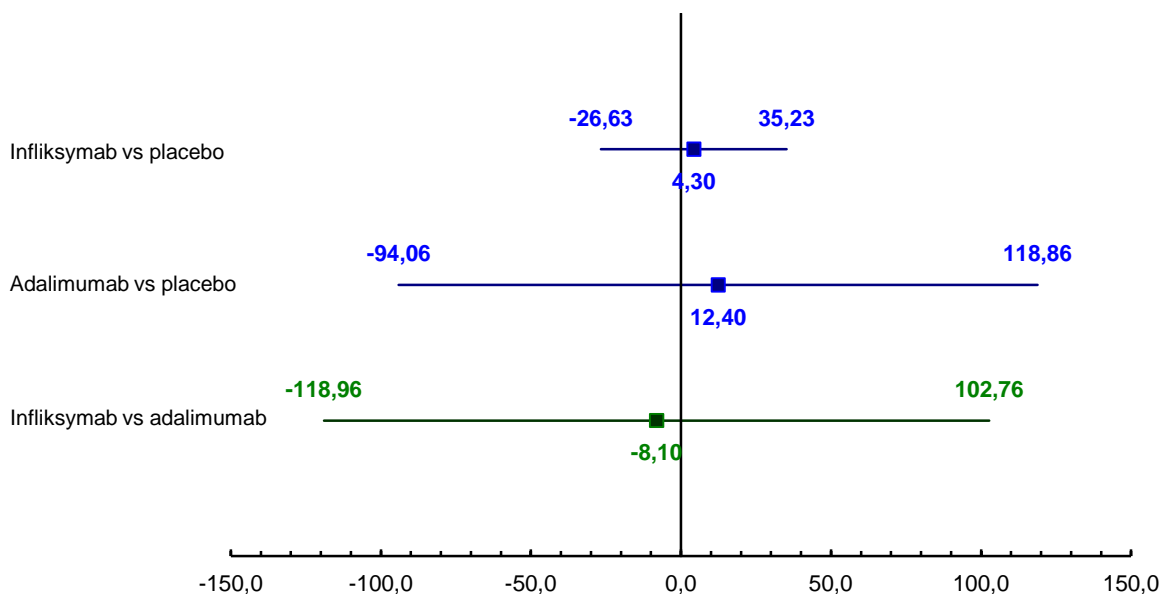
Wykres 44. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – PCS.



Wykres 45. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – MCS.

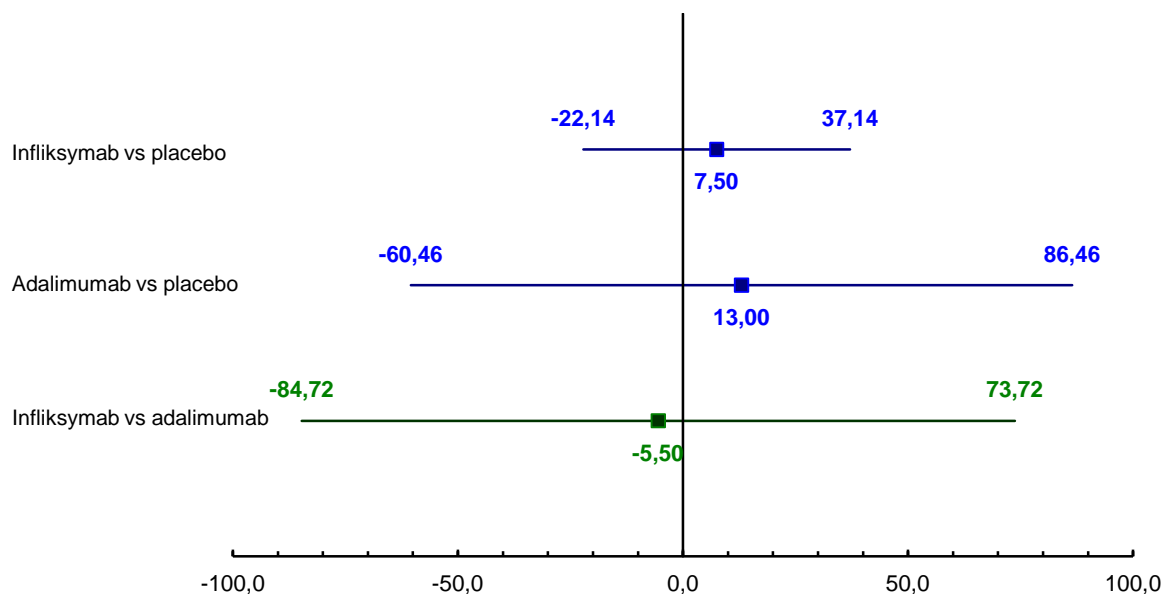


Wykres 46. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie fizyczne.

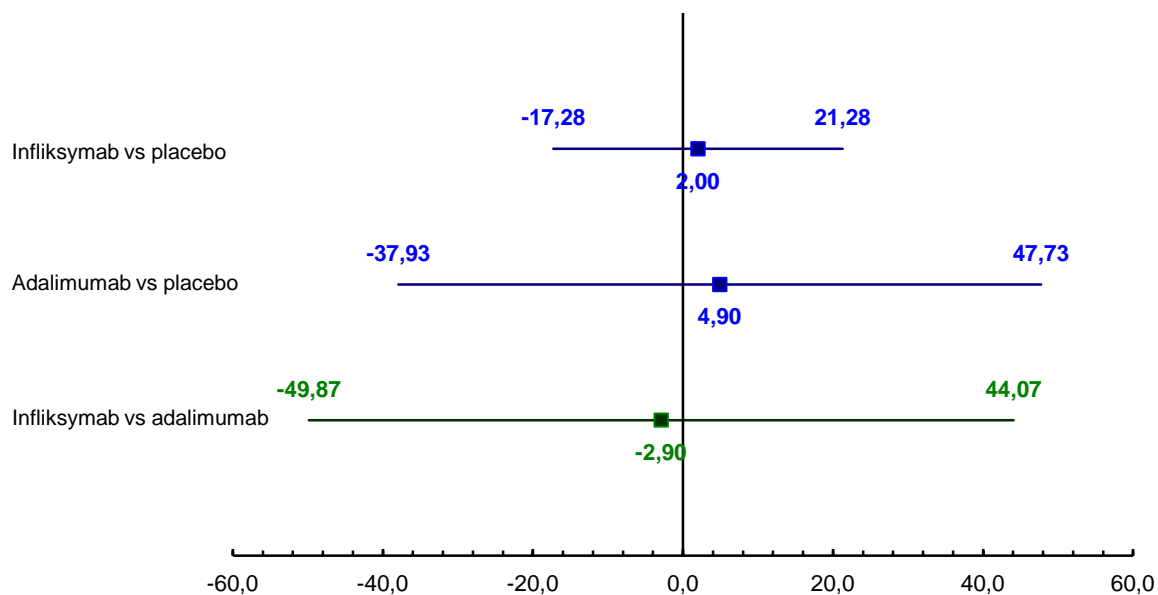


Wykres 47. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego.

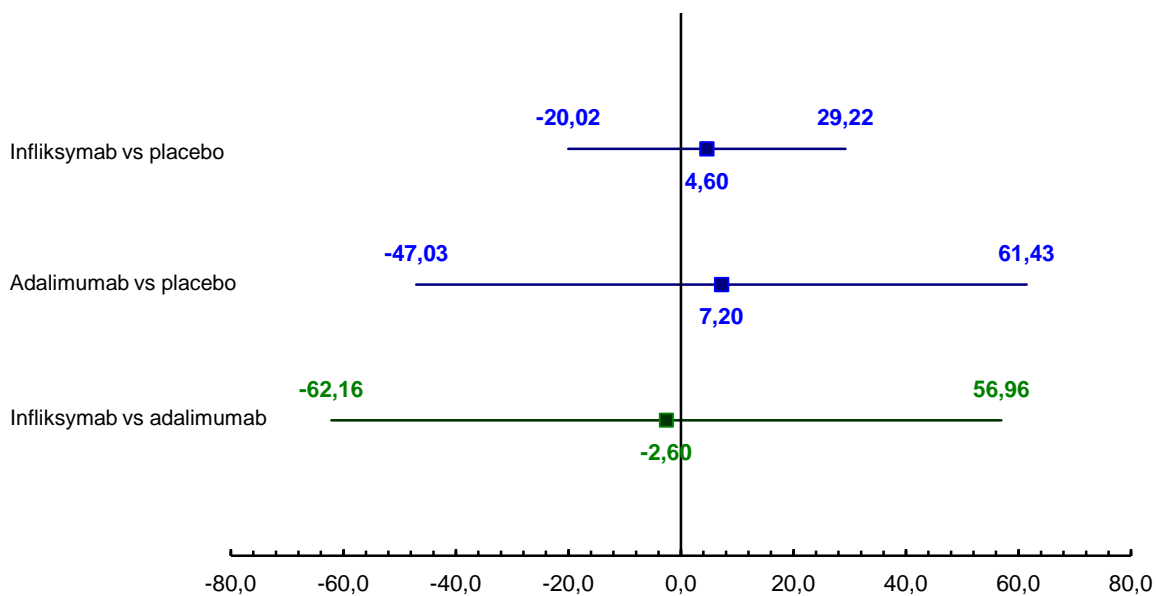
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



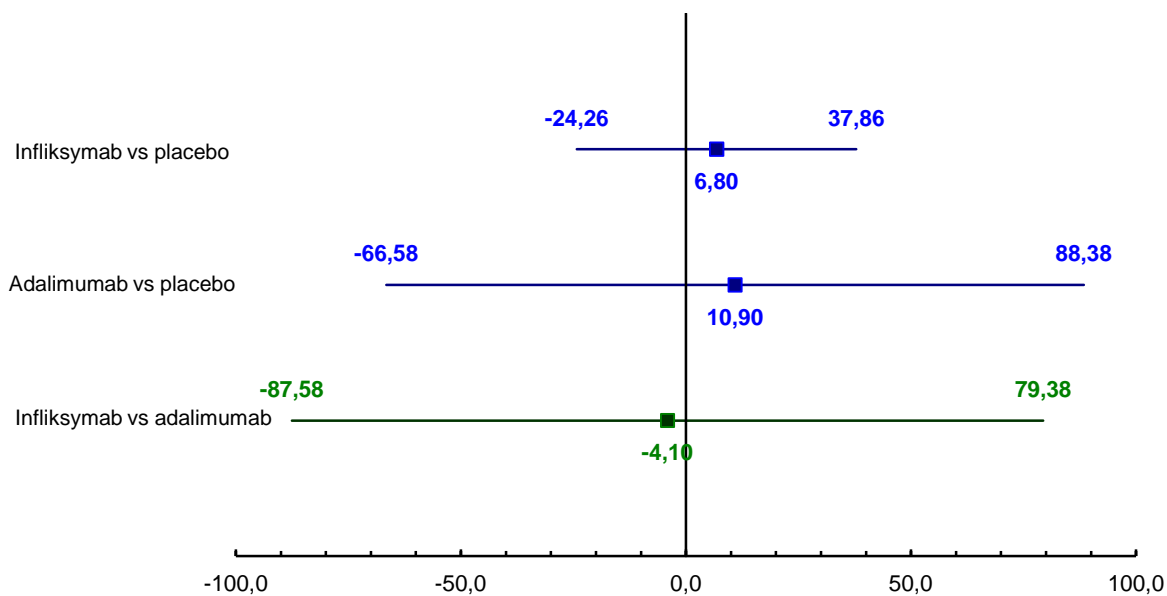
Wykres 48. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – dolegliwości bólowe.



Wykres 49. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ogólne poczucie zdrowia.

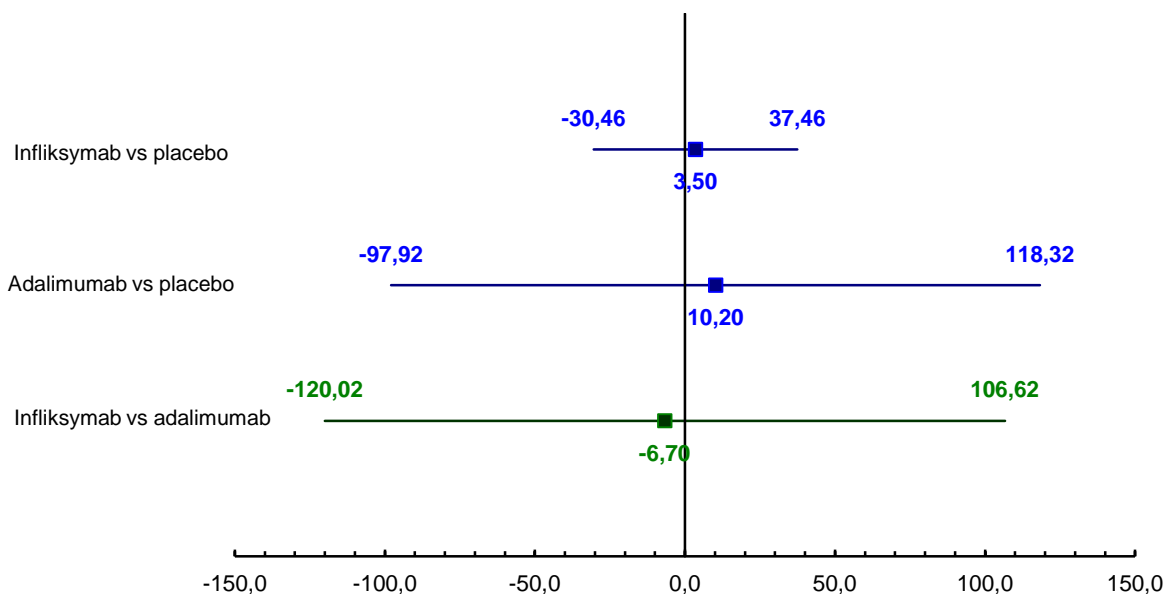


Wykres 50. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – witalność.

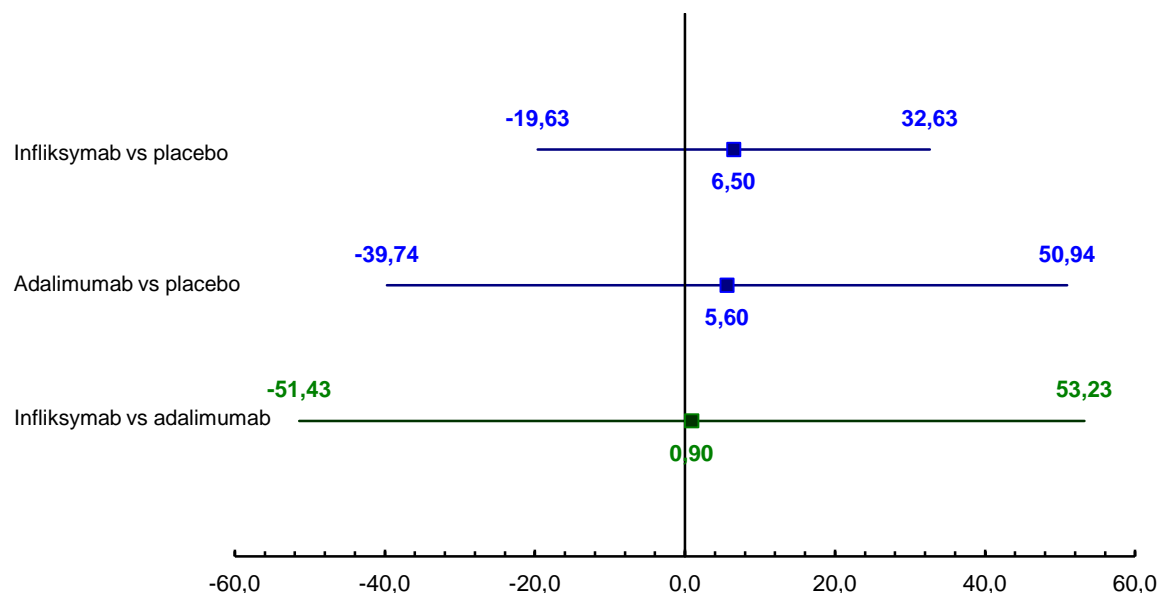


Wykres 51. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie społeczne.

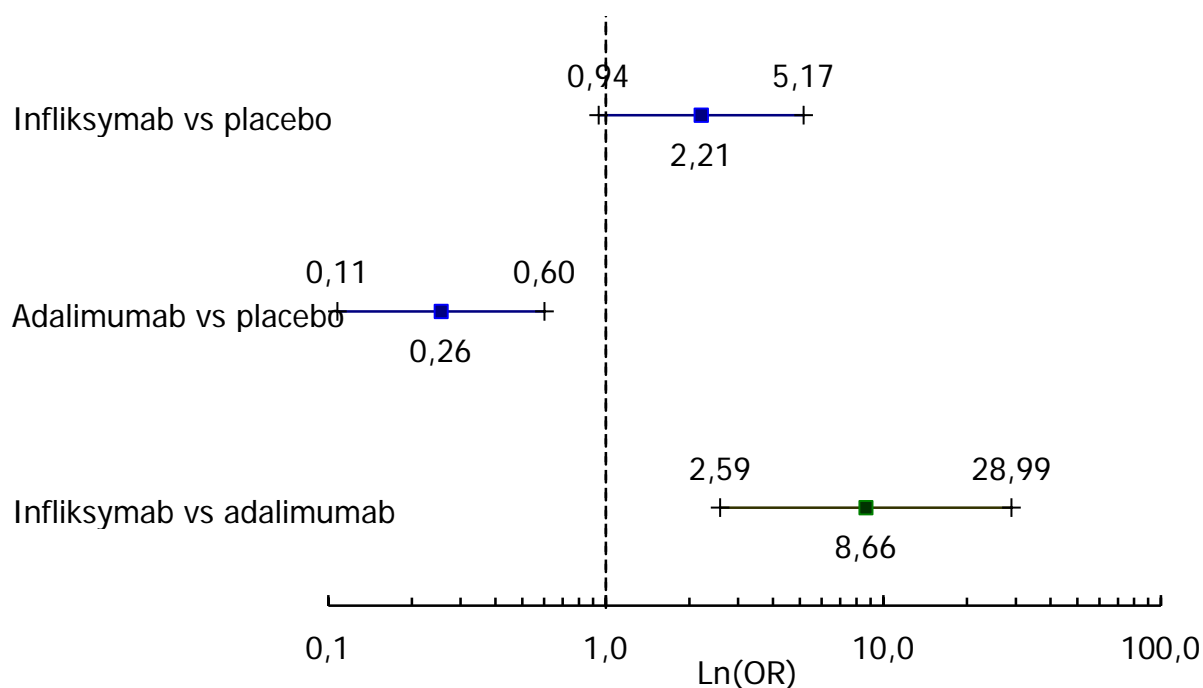
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



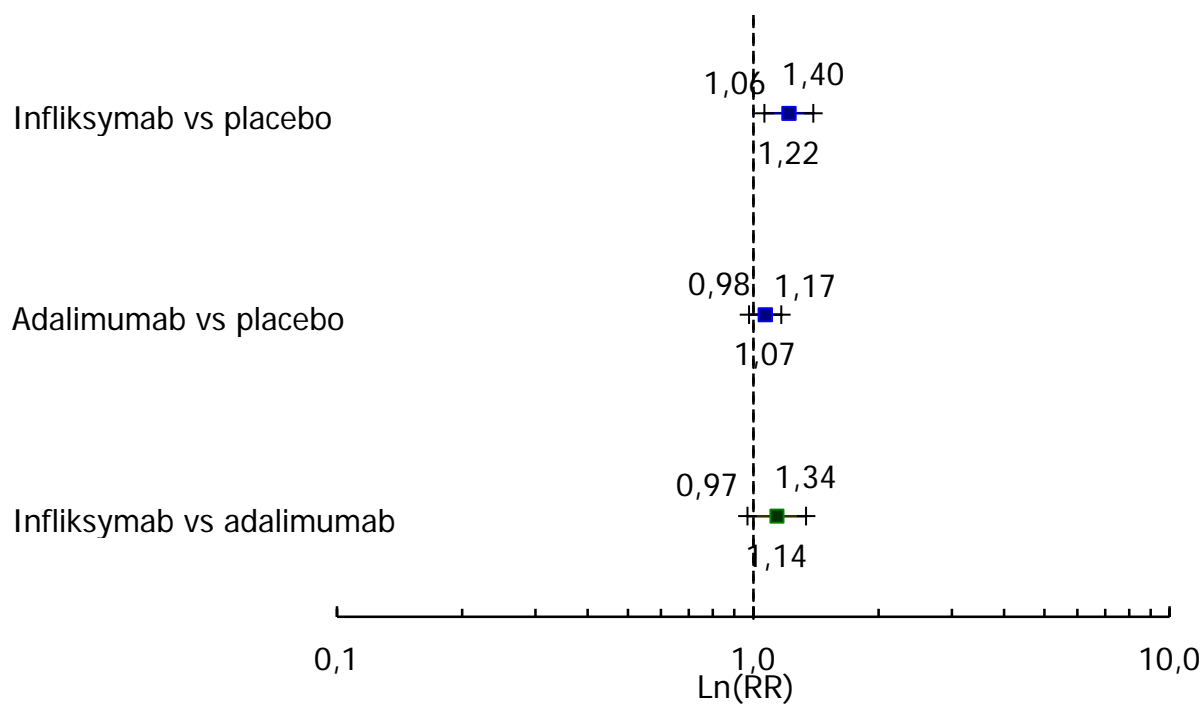
Wykres 52. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych.



Wykres 53. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poczucie zdrowia psychicznego.

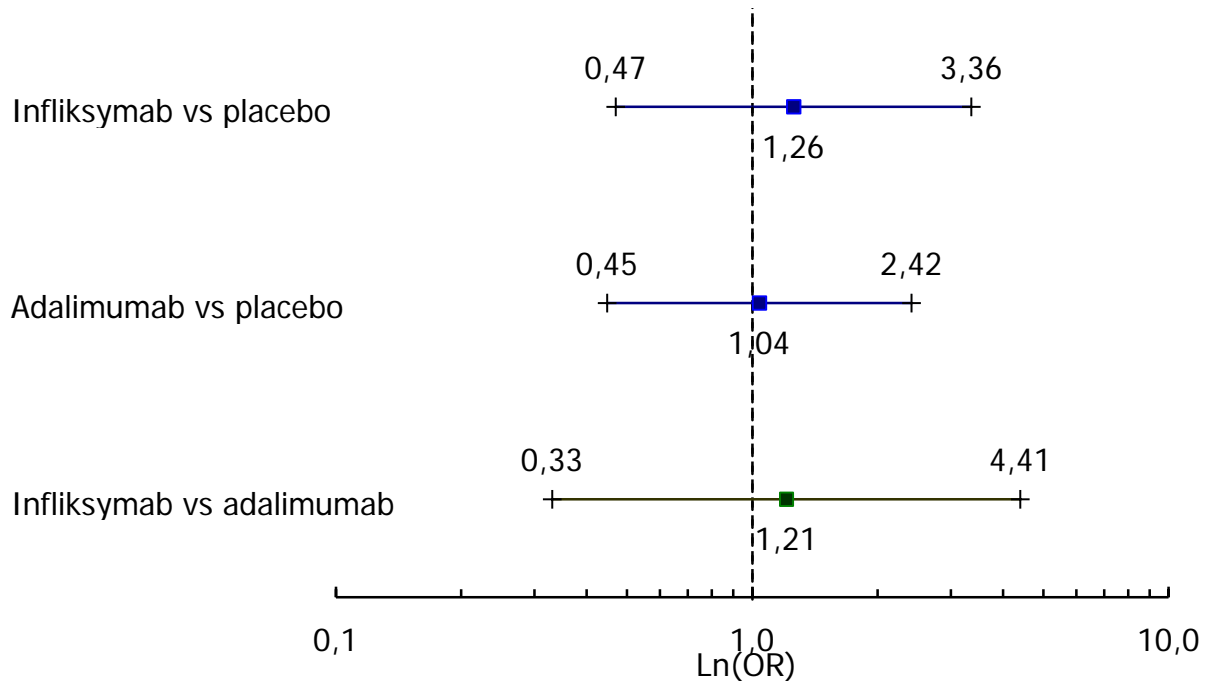


Wykres 54. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

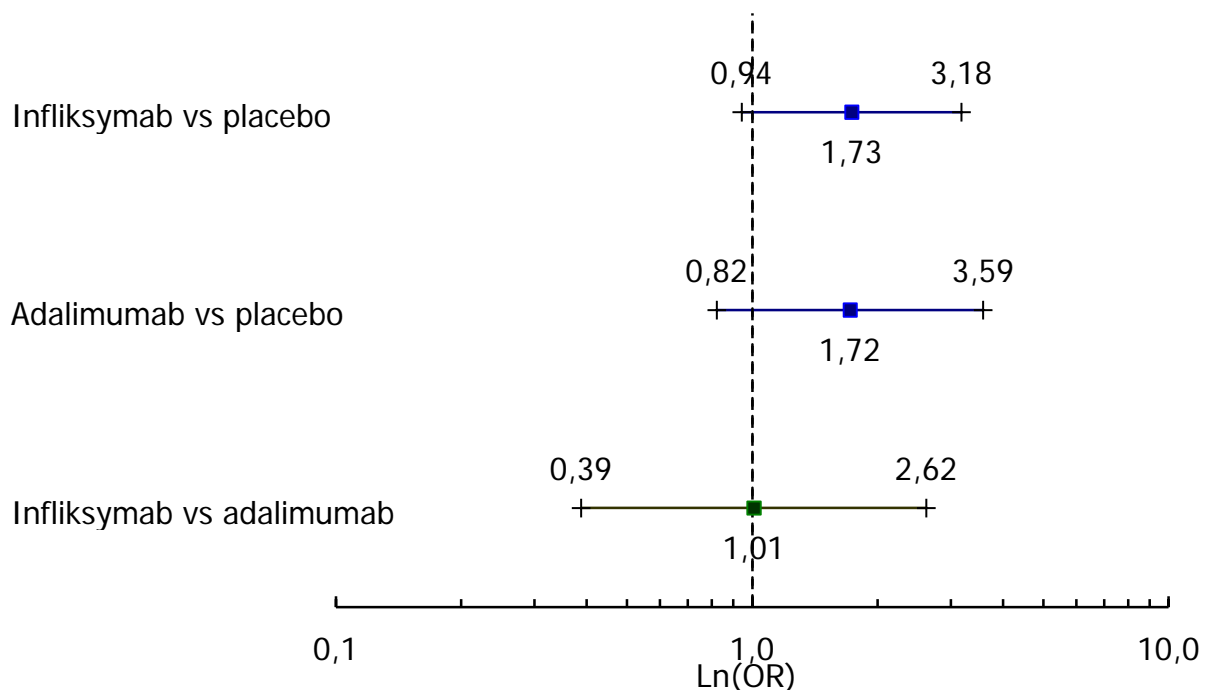


Wykres 55. Działania niepożądane.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

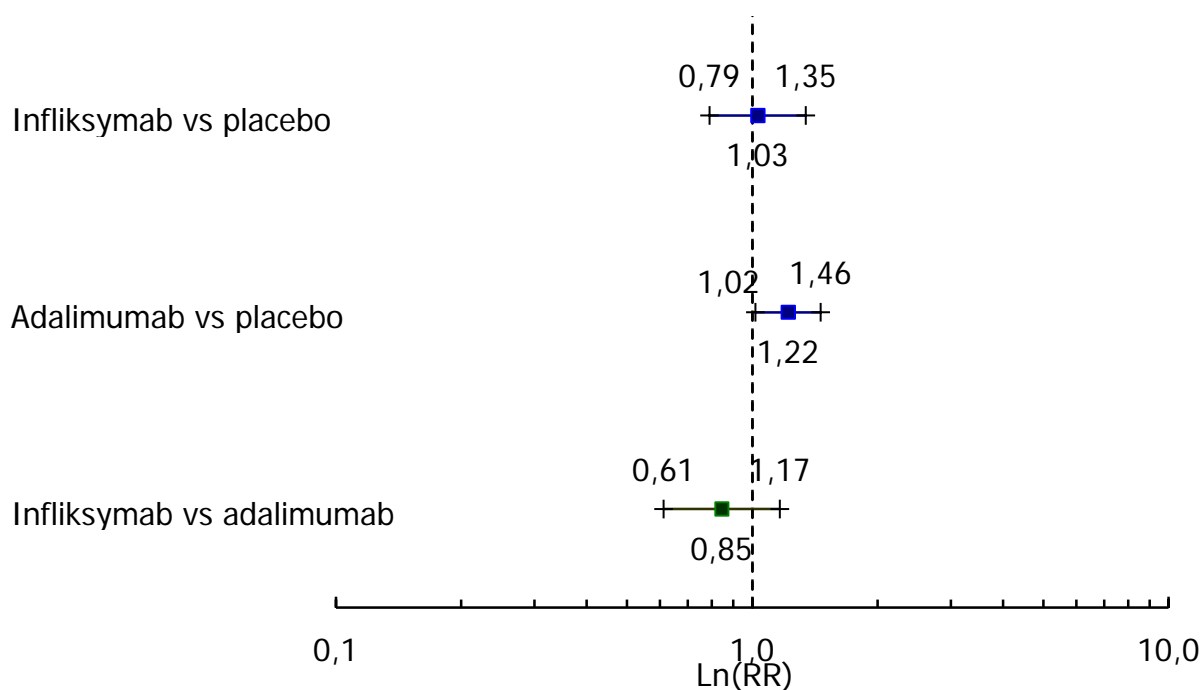


Wykres 56. Ciężkie działania niepożądane.

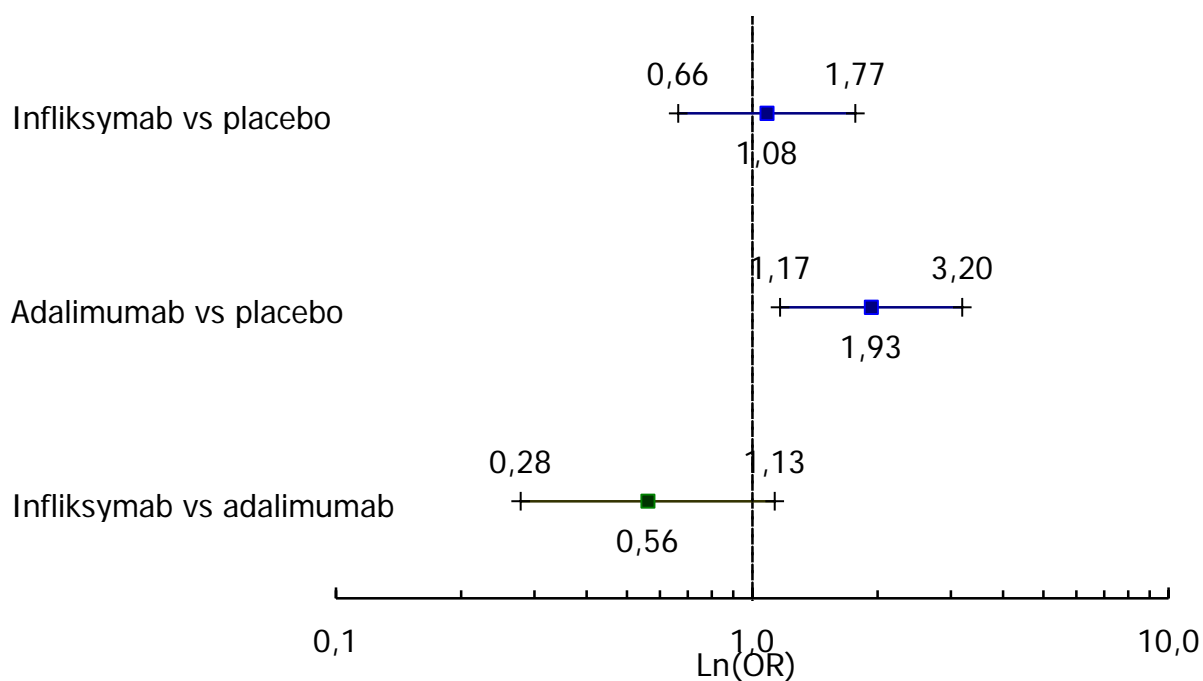


Wykres 57. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia.



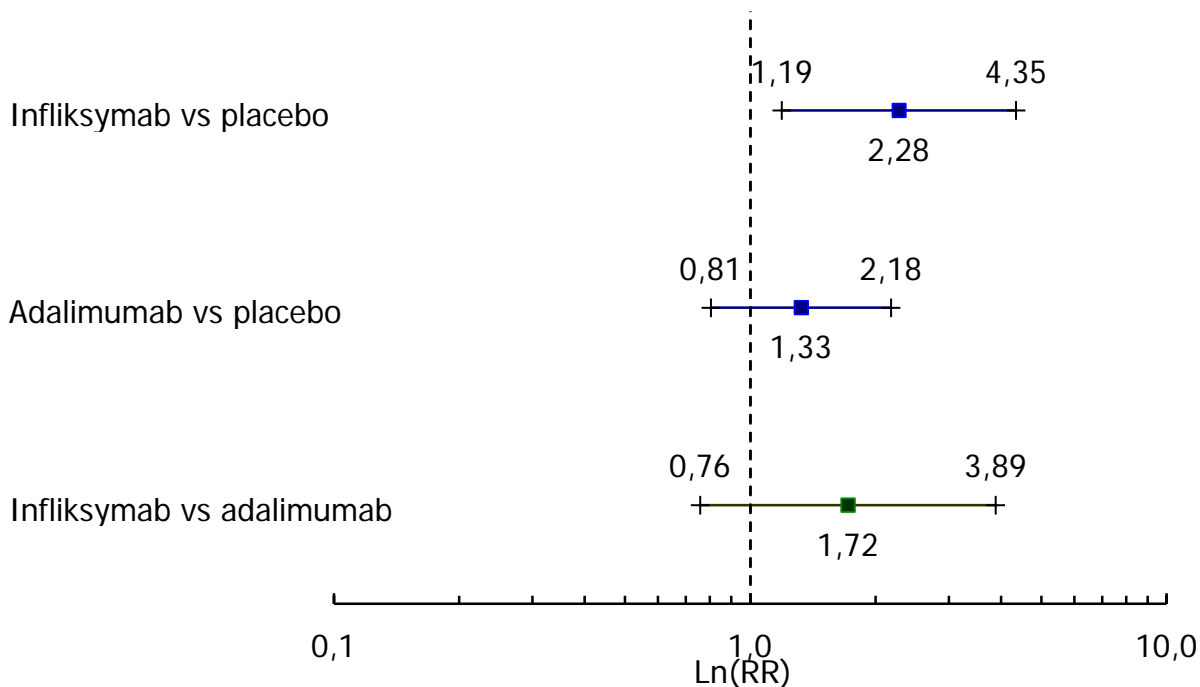


Wykres 58. Poszczególne działania niepożądane – zakażenia.

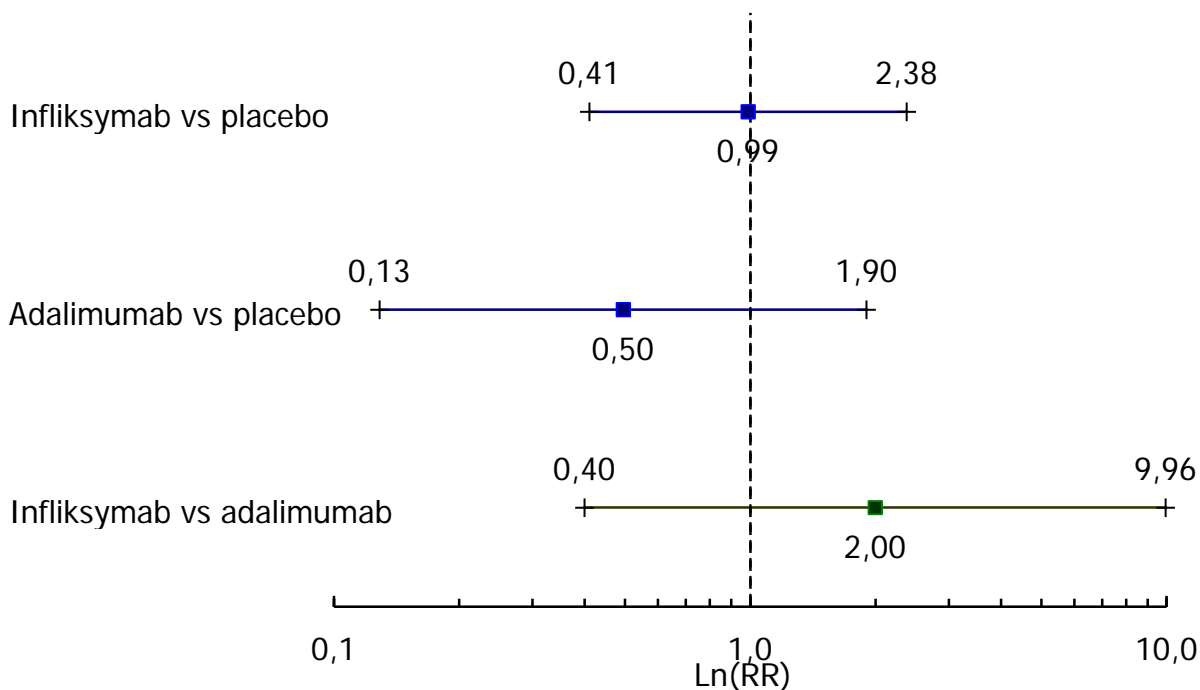


Wykres 59. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych.

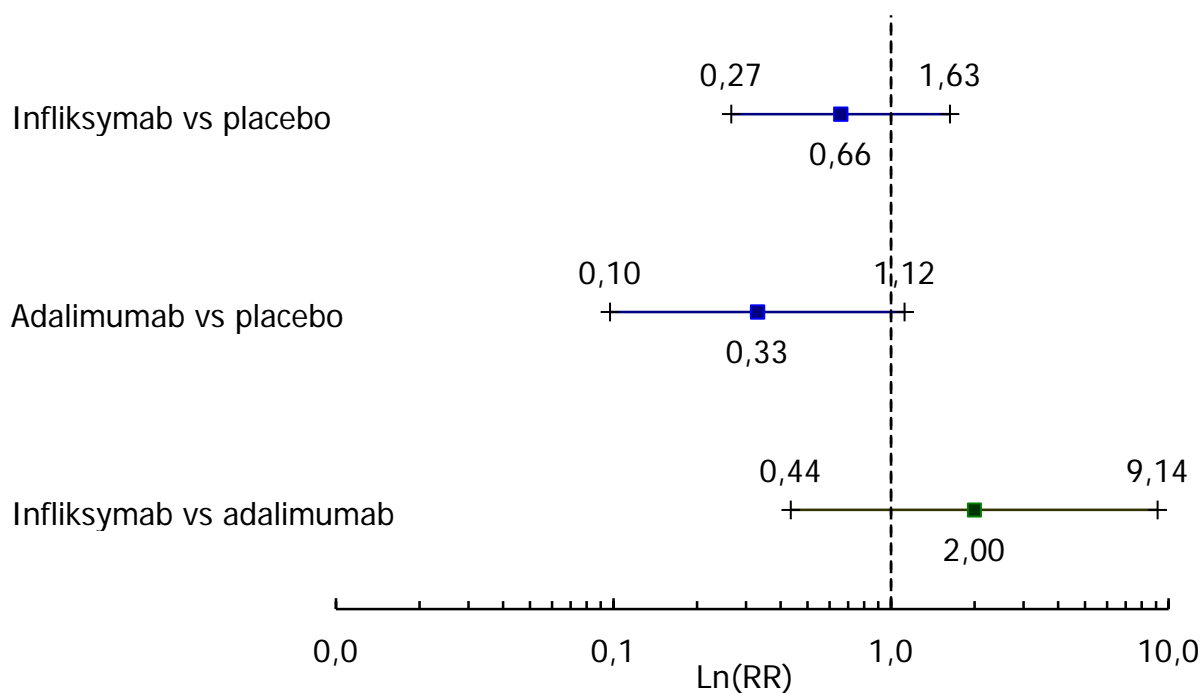
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



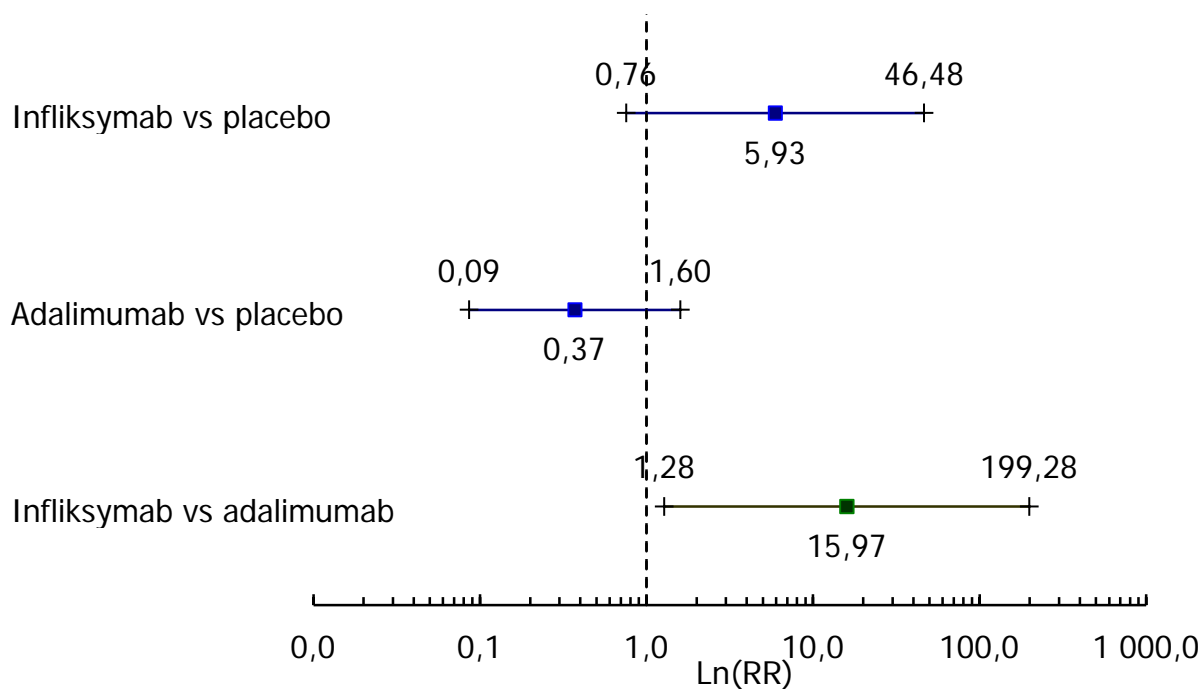
Wykres 60. Poszczególne działania niepożądane – ból głowy.



Wykres 61. Poszczególne działania niepożądane – nudności.



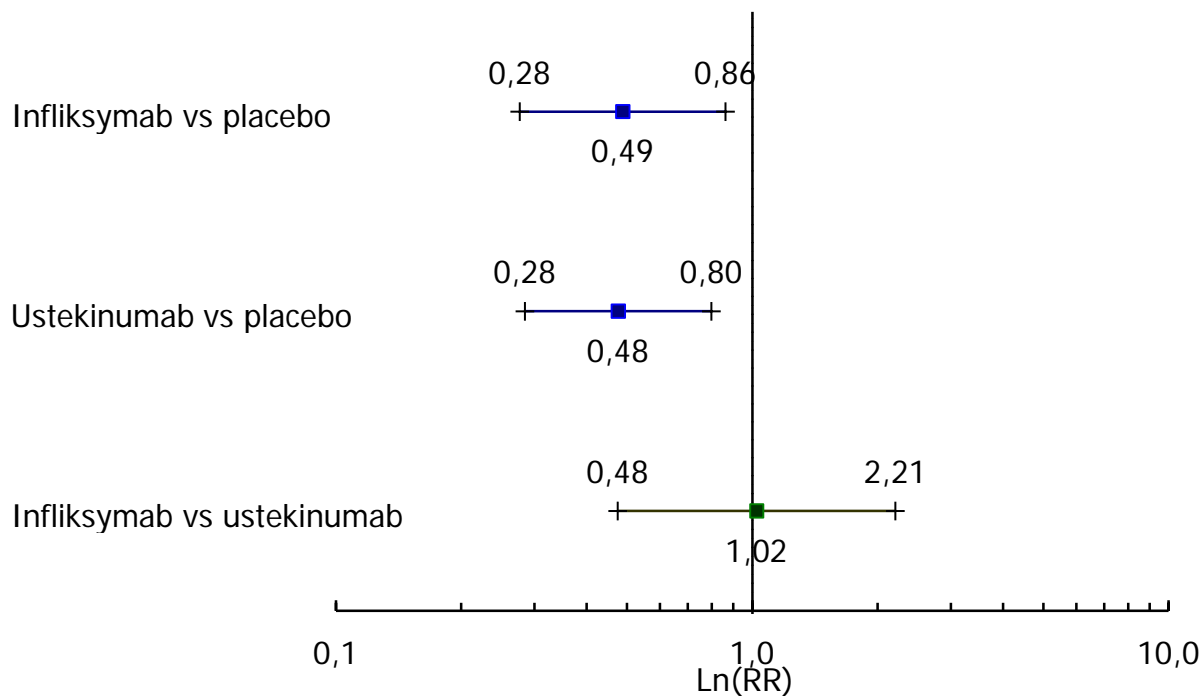
Wykres 62. Poszczególne działania niepożądane – świad.



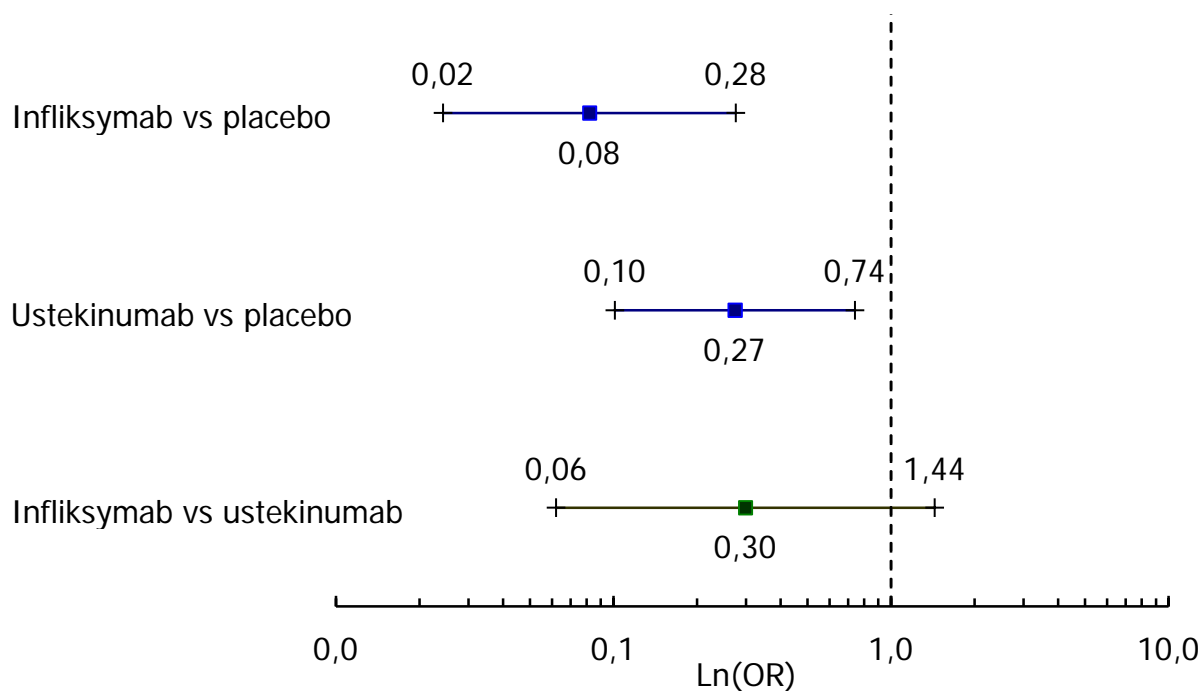
Wykres 63. Poszczególne działania niepożądane – nieżyt nosa.

**Infliximab vs ustekinumab - porównanie pośrednie przez placebo**

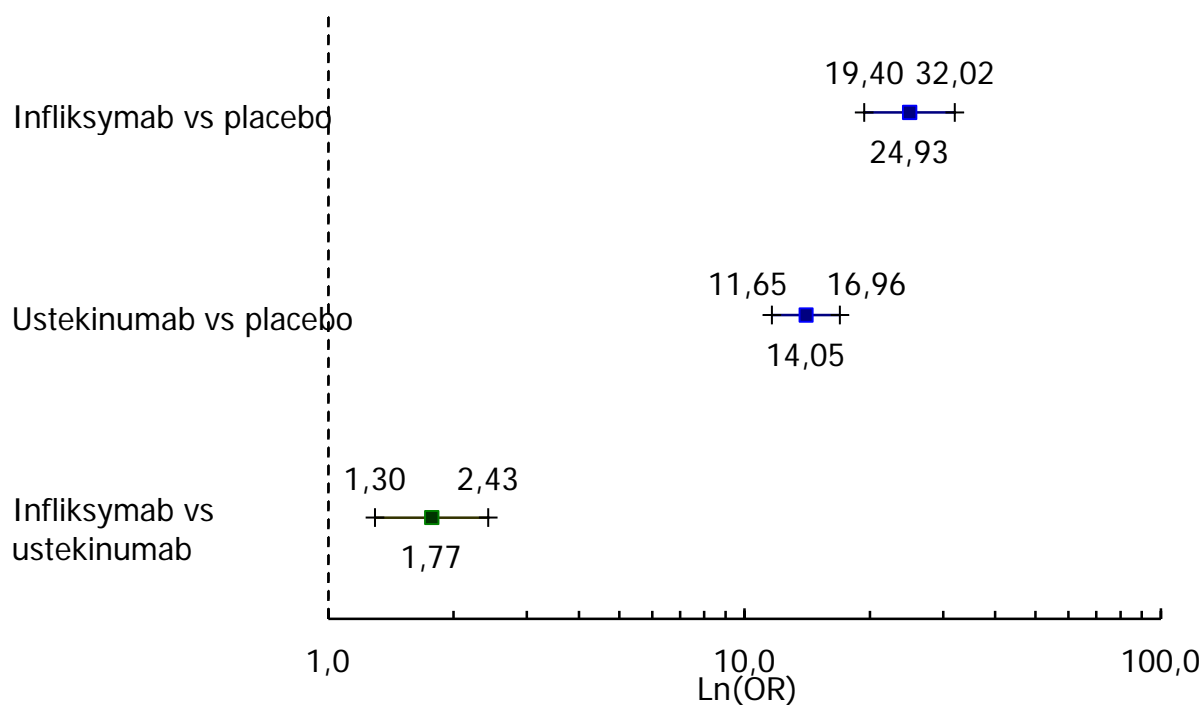
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



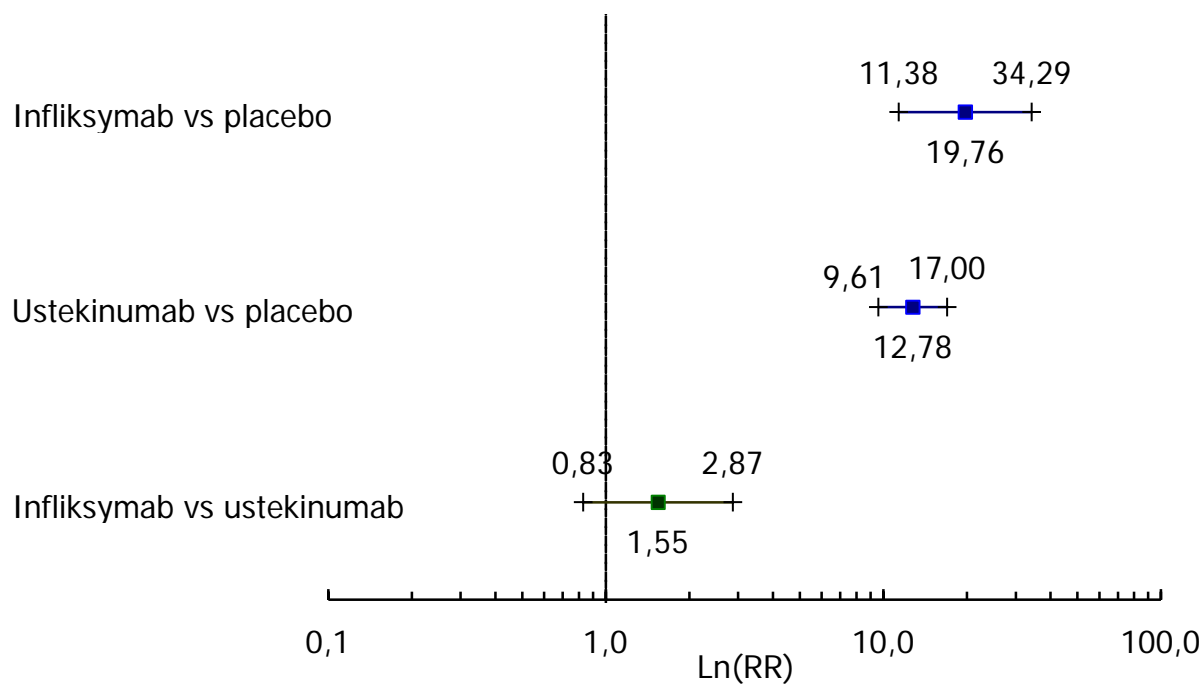
Wykres 64. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.



Wykres 65. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.

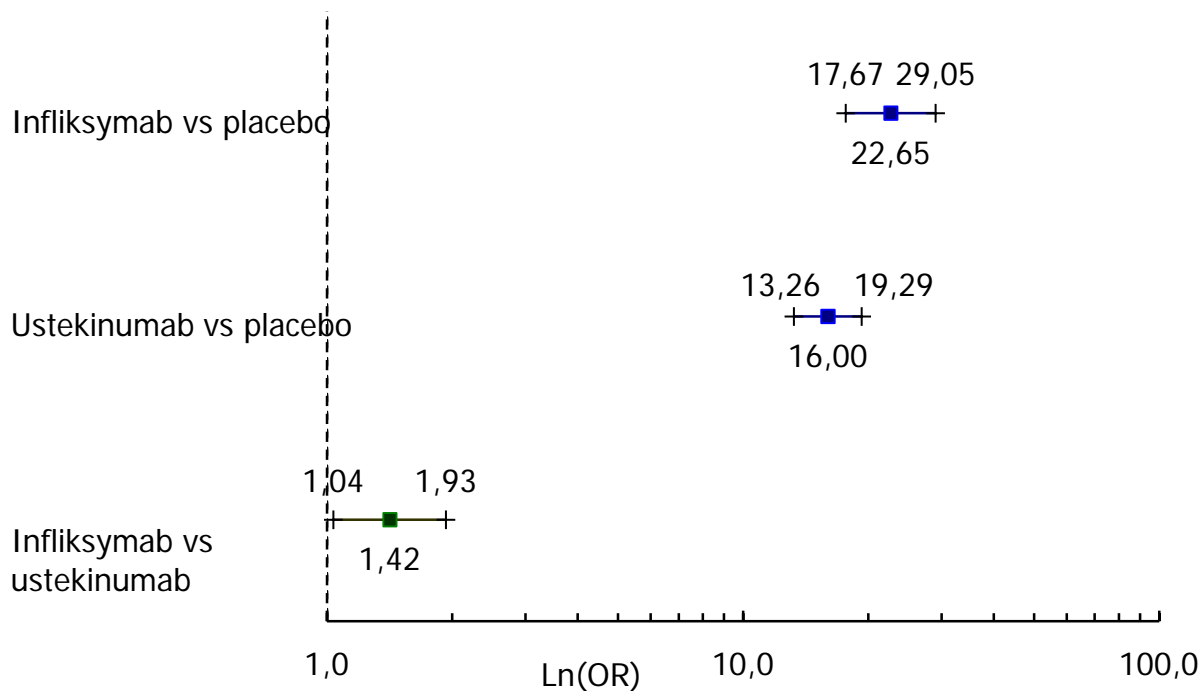


Wykres 66. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1.

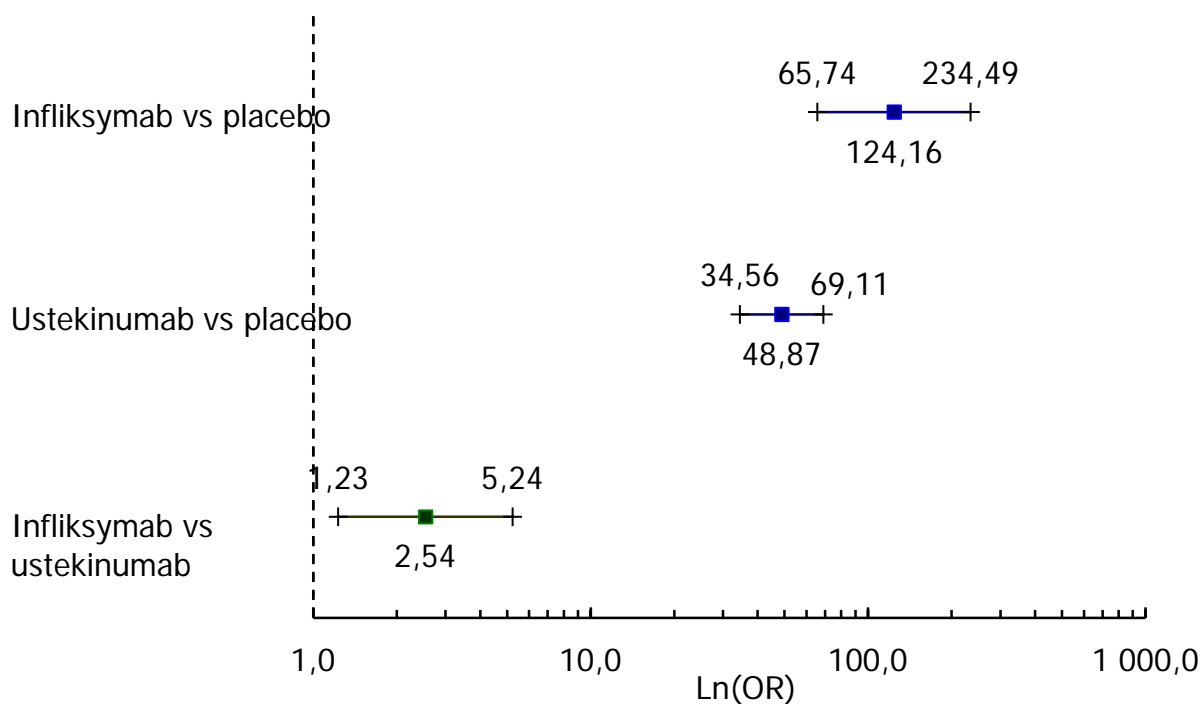


Wykres 67. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

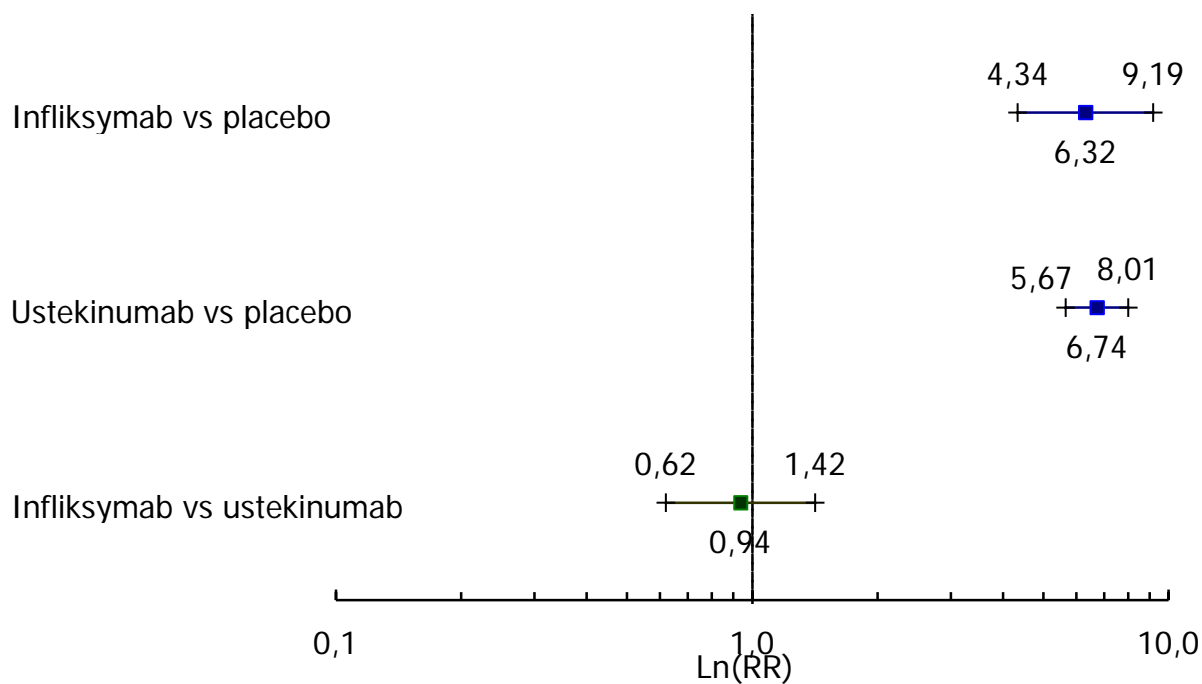
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



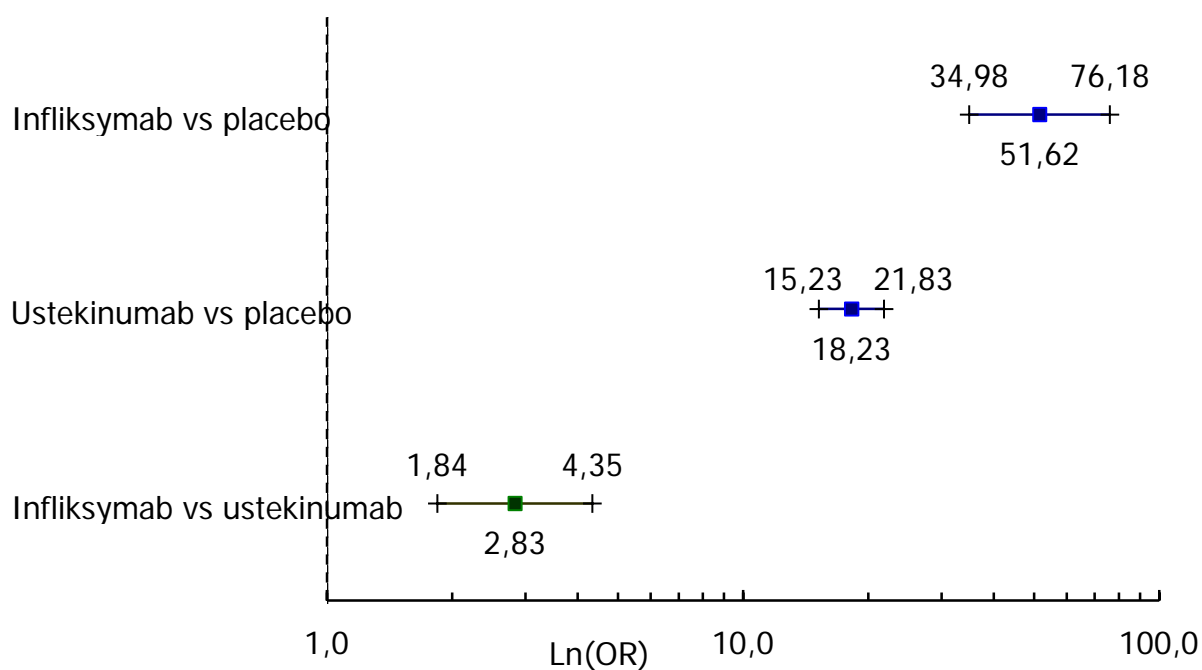
Wykres 68. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).



Wykres 69. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).



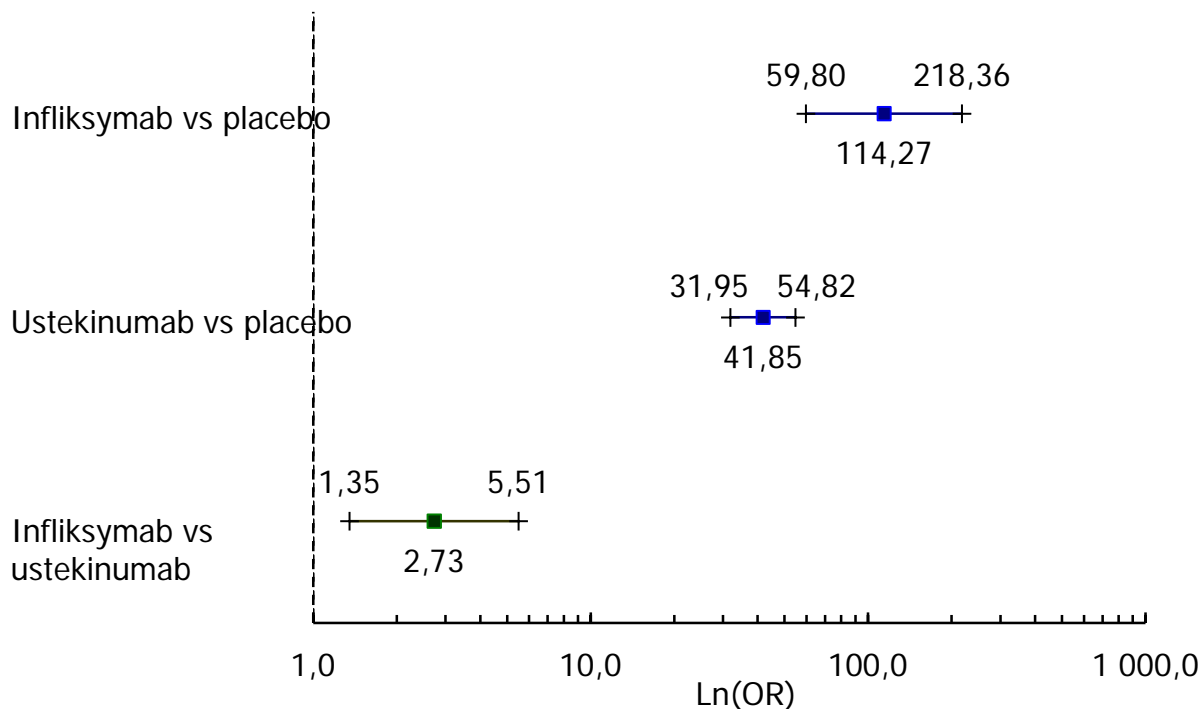
Wykres 70. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.



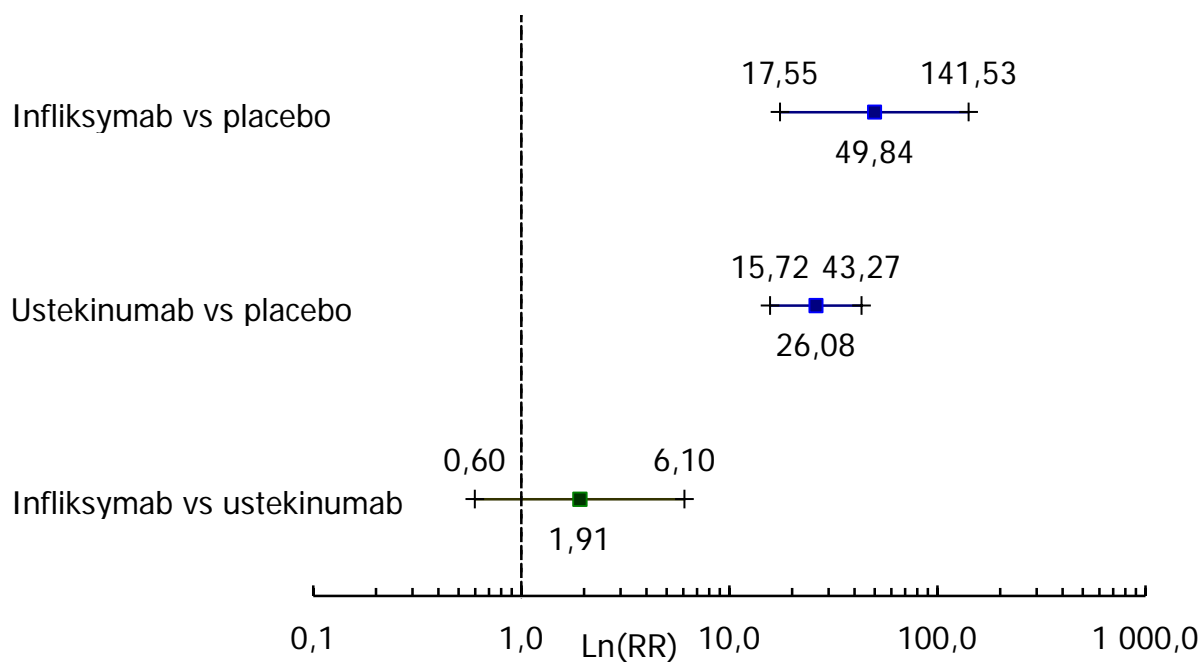
Wykres 71. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).



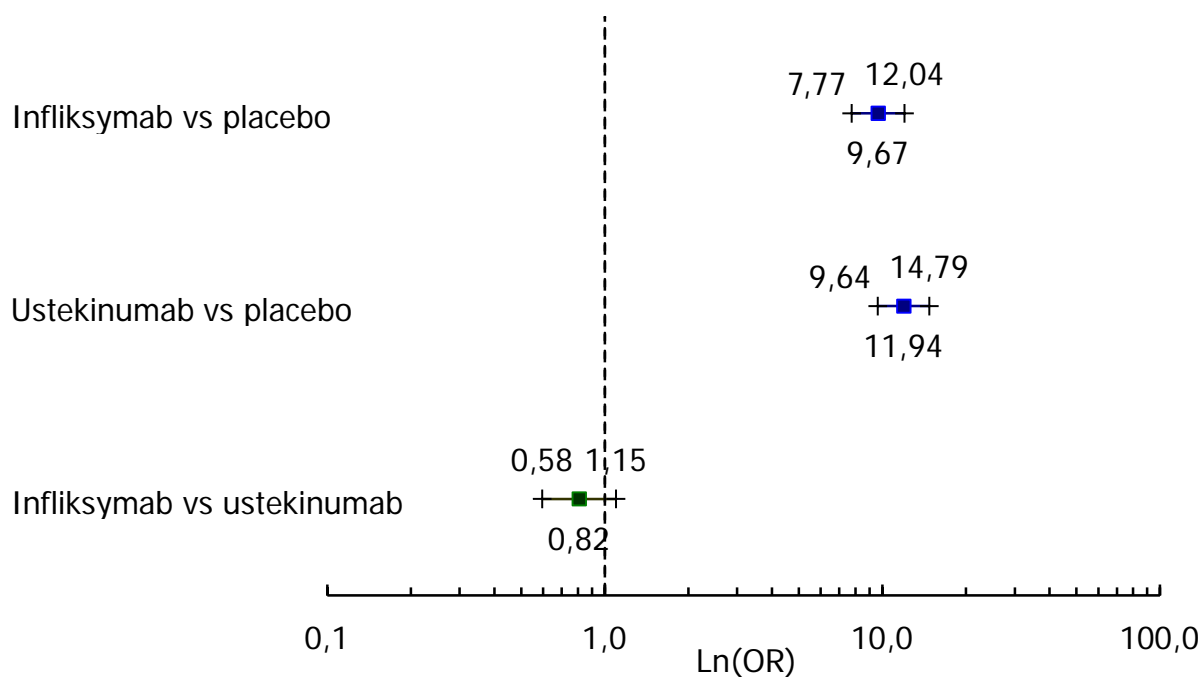
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



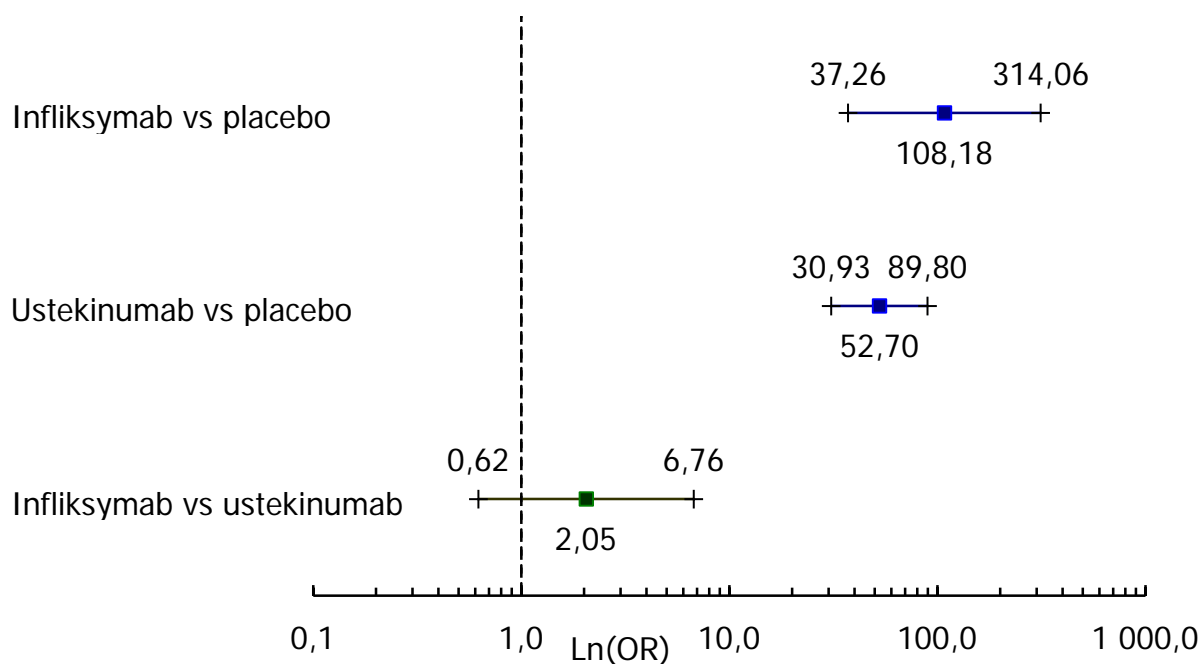
Wykres 72. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).



Wykres 73. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

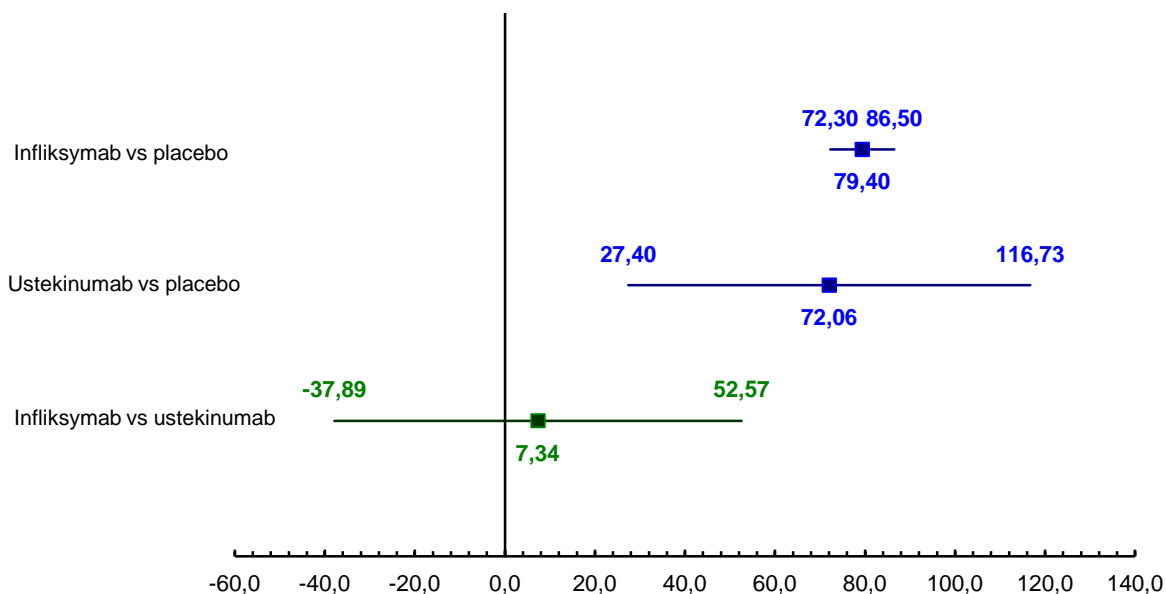


Wykres 74. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).

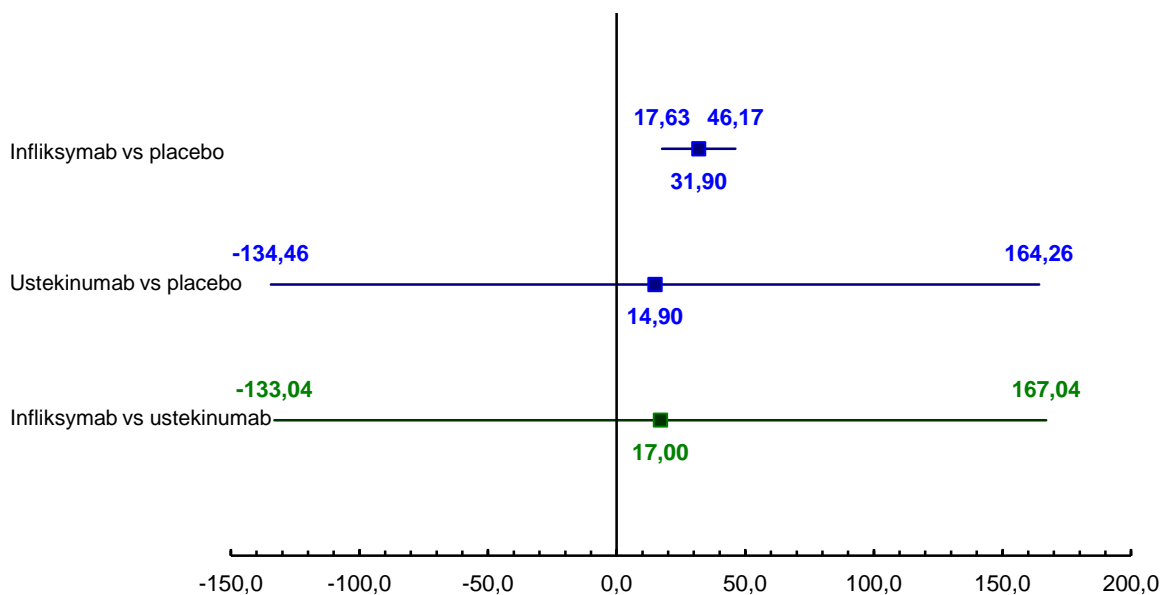


Wykres 75. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).

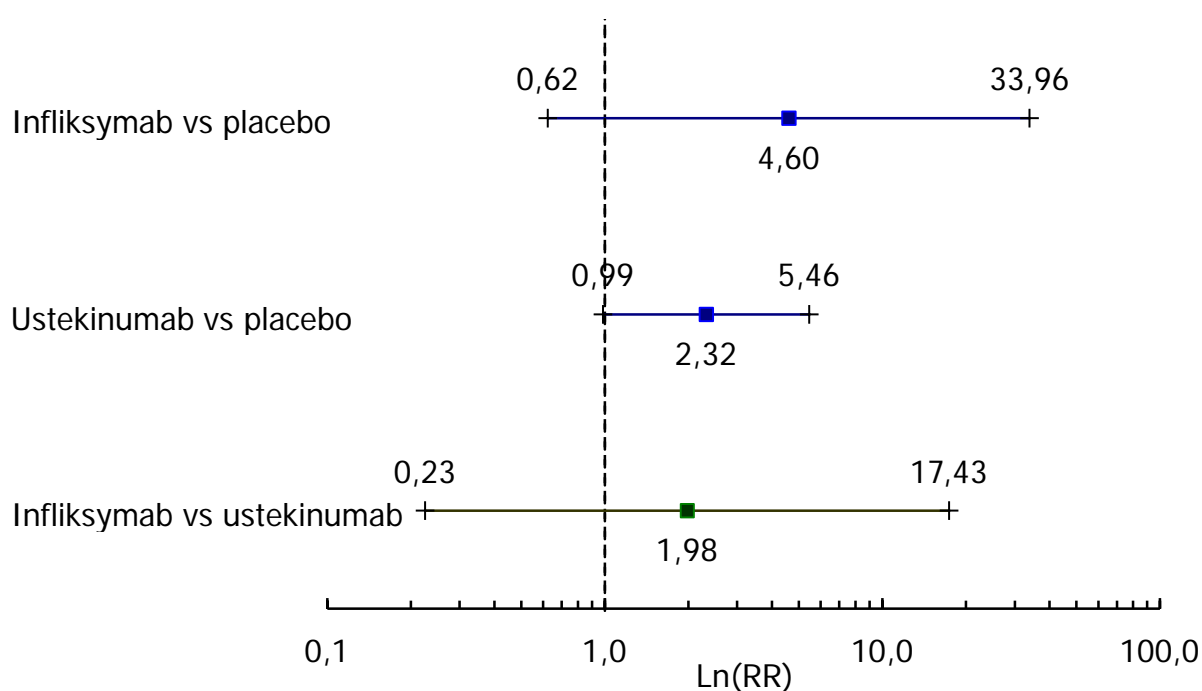
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



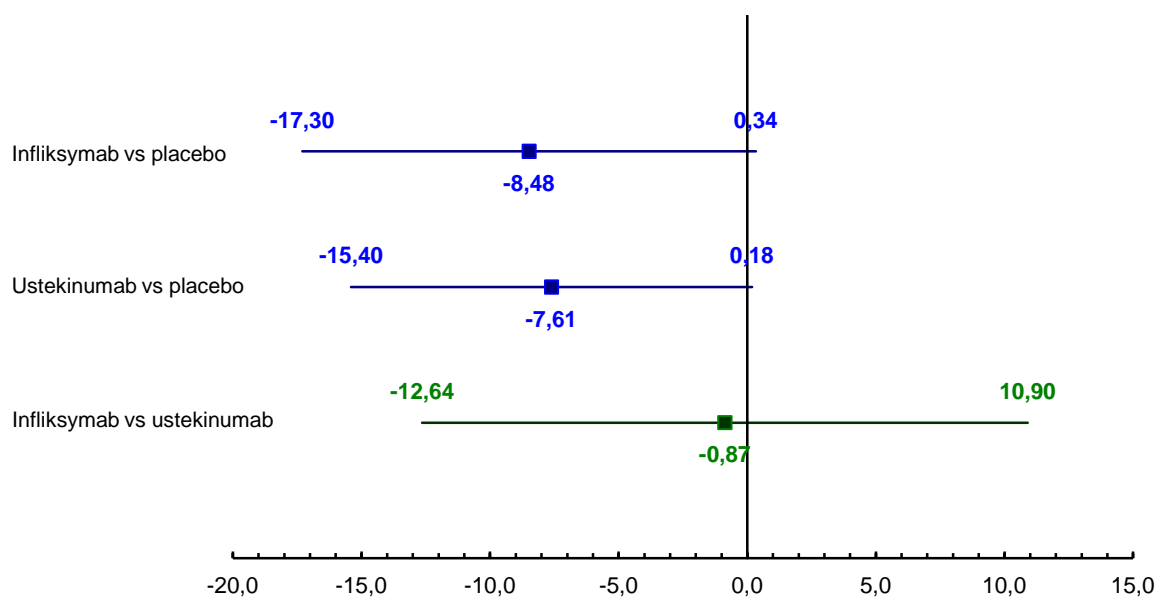
Wykres 76. Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI.



Wykres 77. Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPS I.

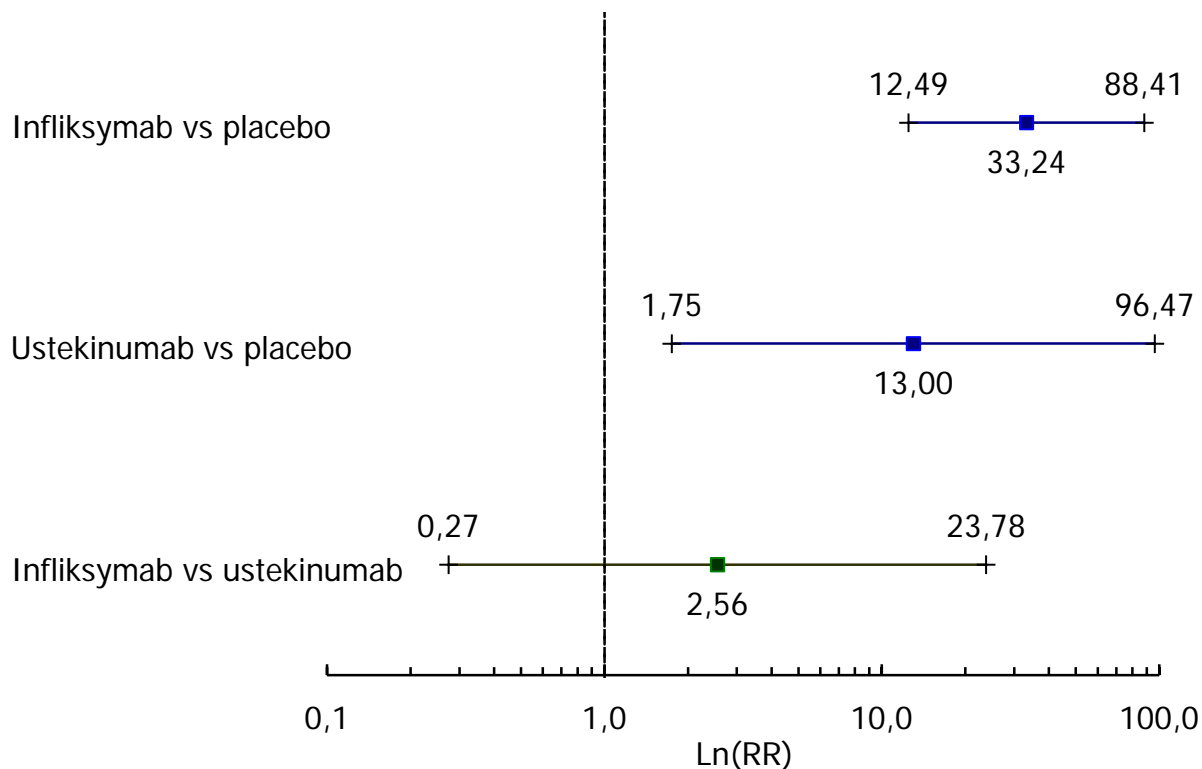


Wykres 78. Całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci.

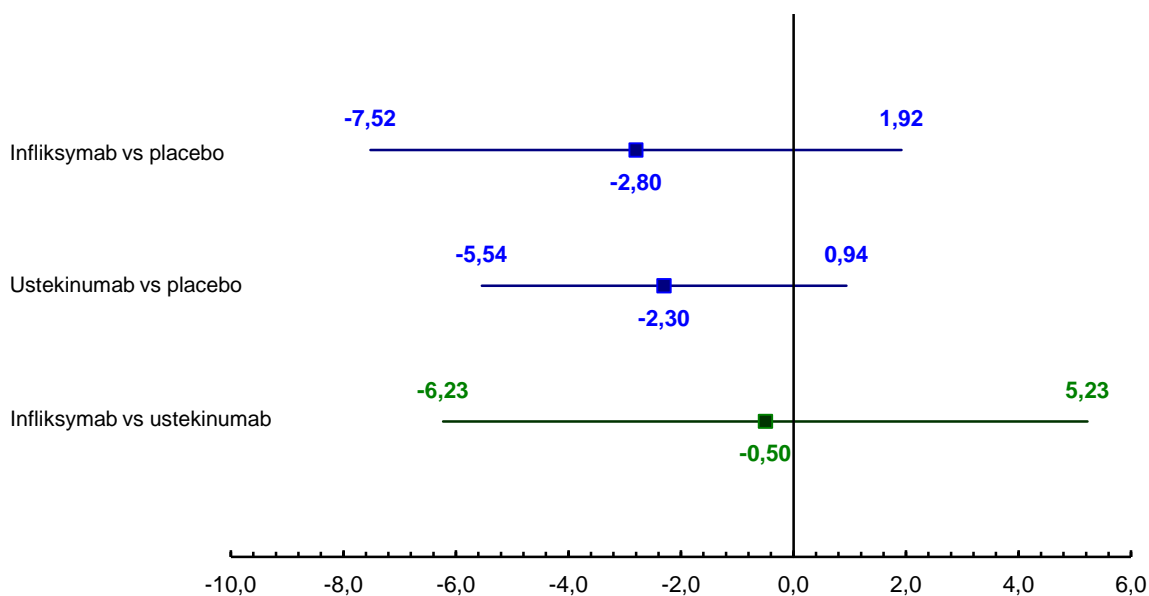


Wykres 79. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.

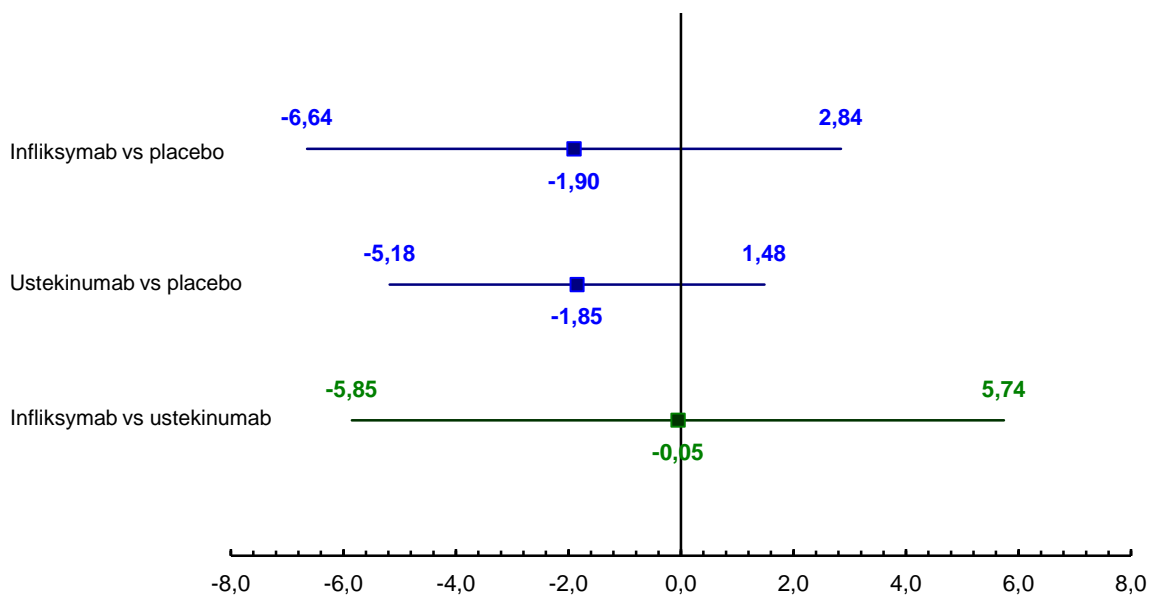
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



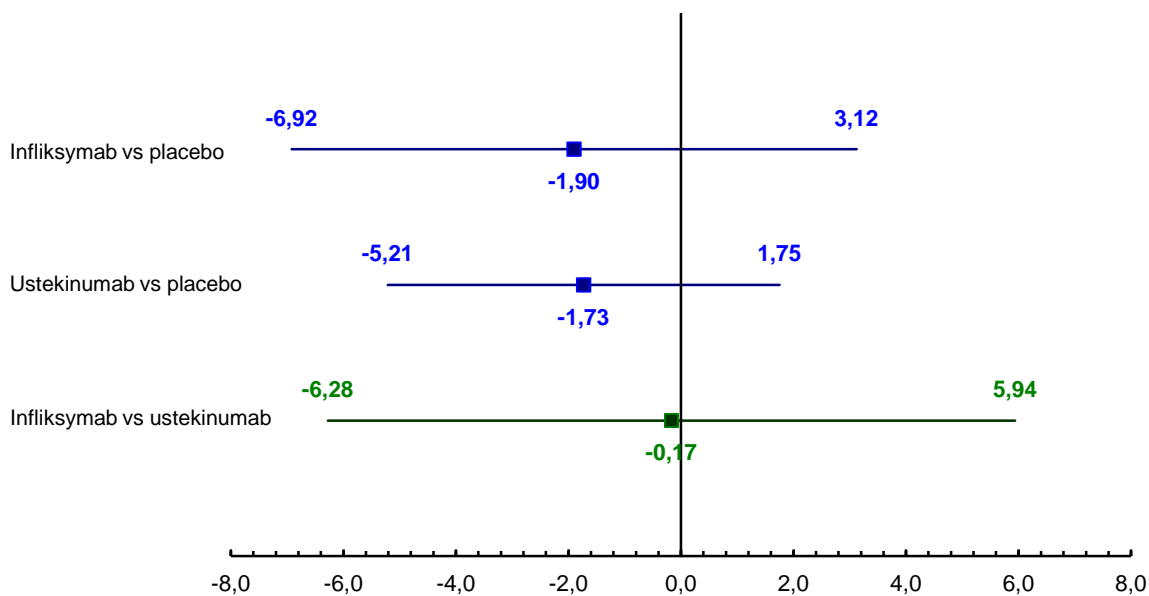
Wykres 80. Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0.



Wykres 81. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - objawy/ odczucia.

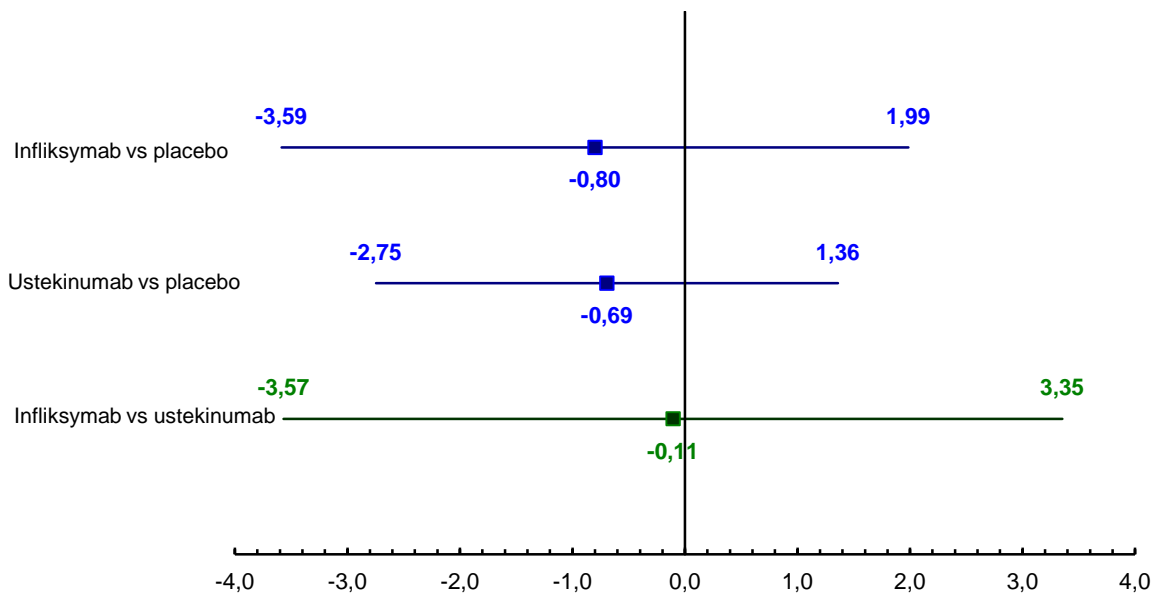


Wykres 82. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - codzienna aktywność.

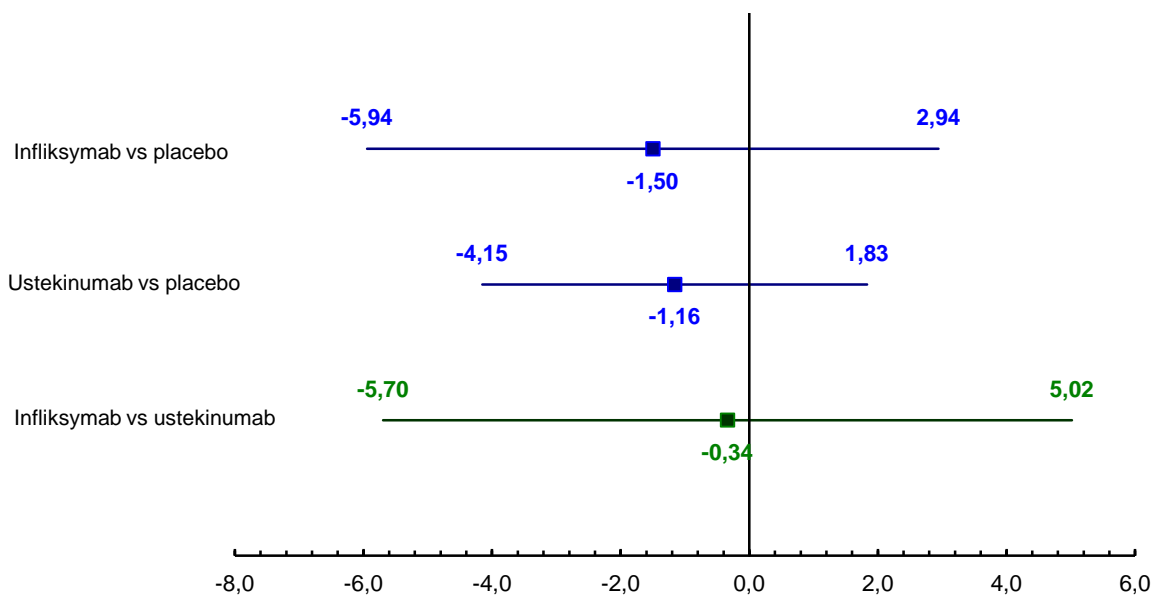


Wykres 83. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – odpoczynek.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

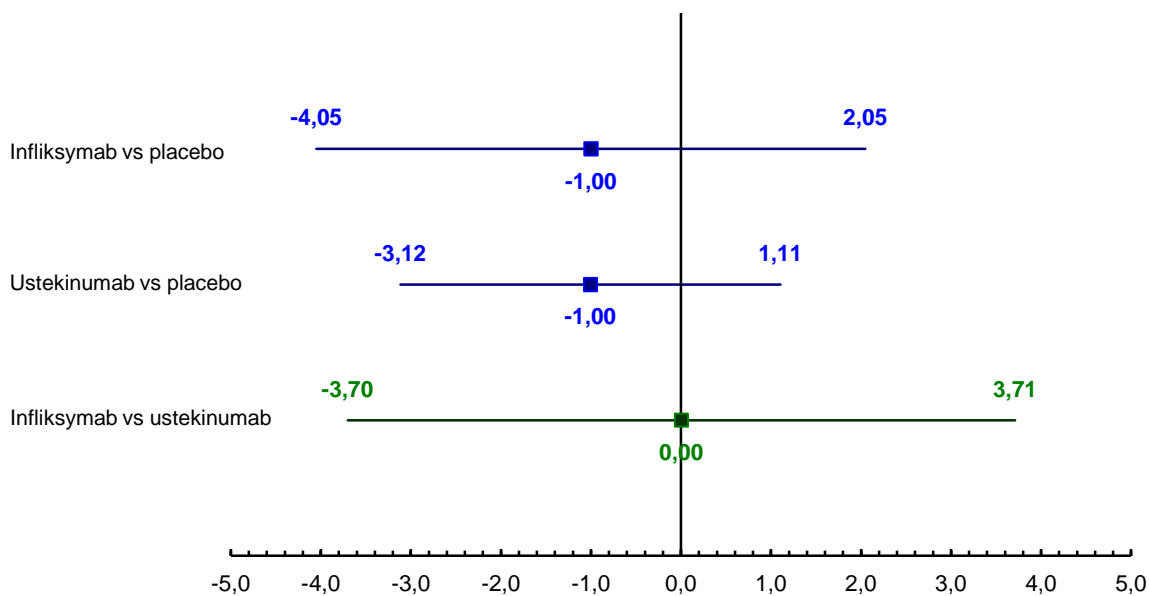


Wykres 84. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - praca/ szkoła.

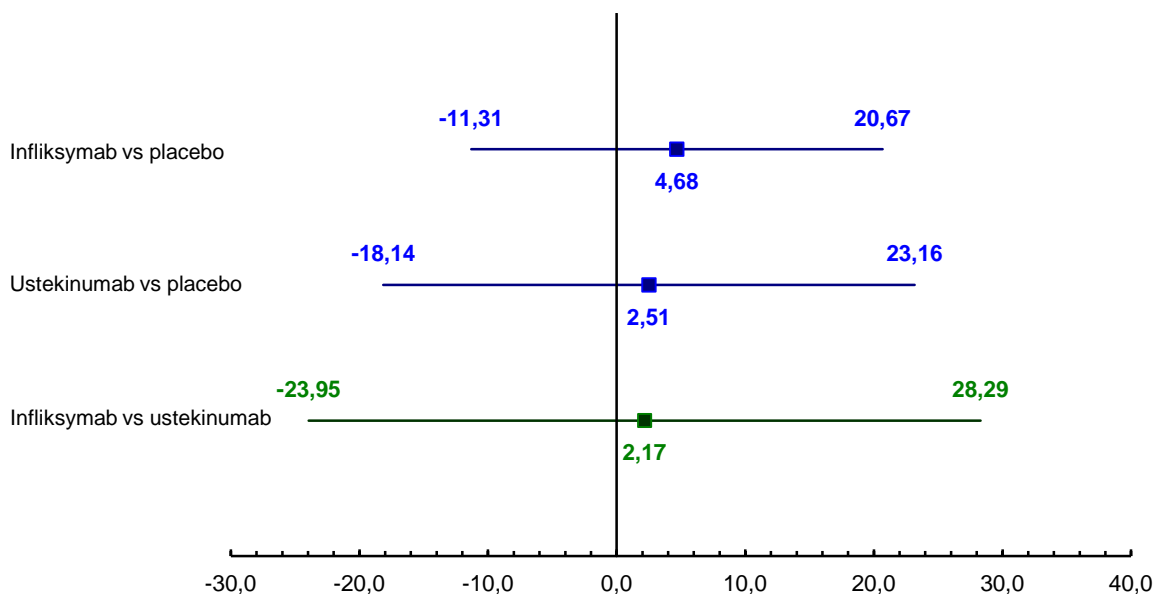


Wykres 85. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI - związku/ relacje.



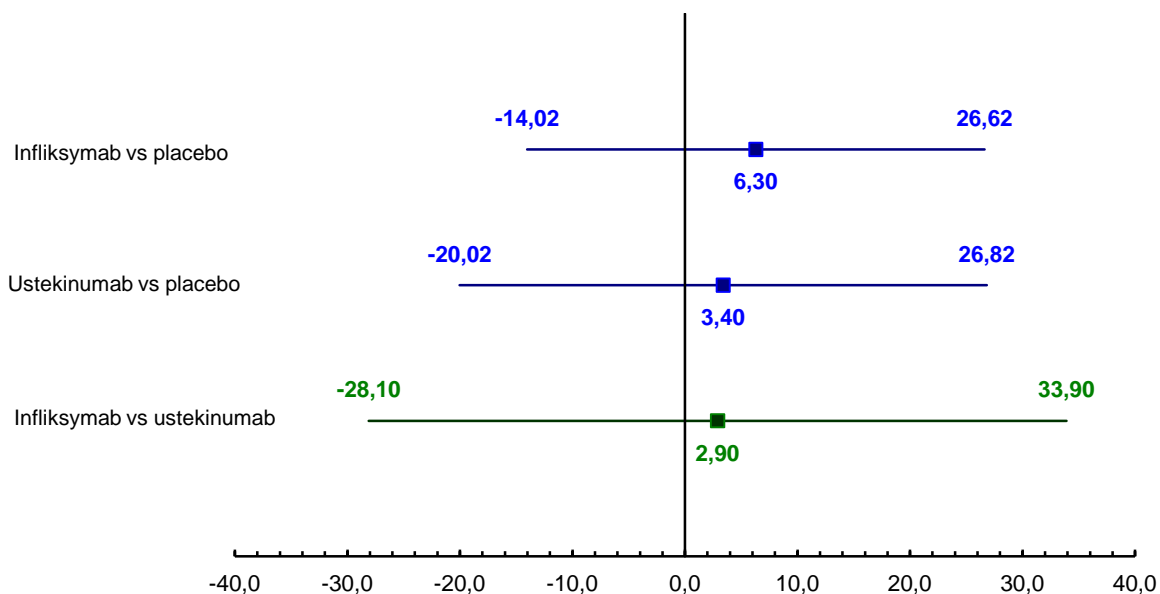


Wykres 86. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – leczenie.

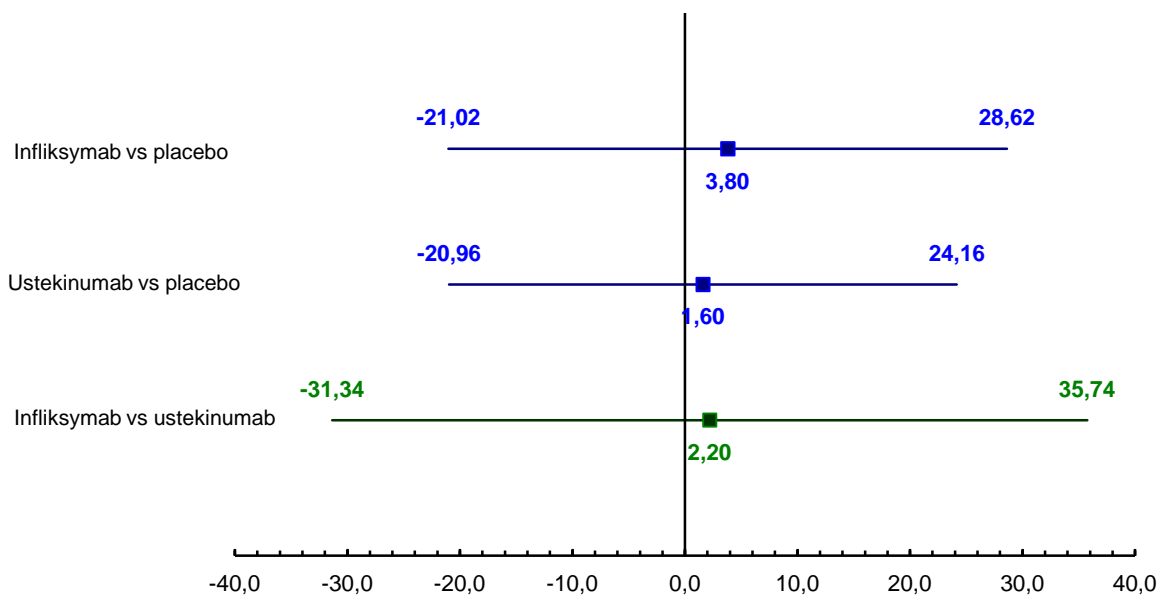


Wykres 87. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – PCS.

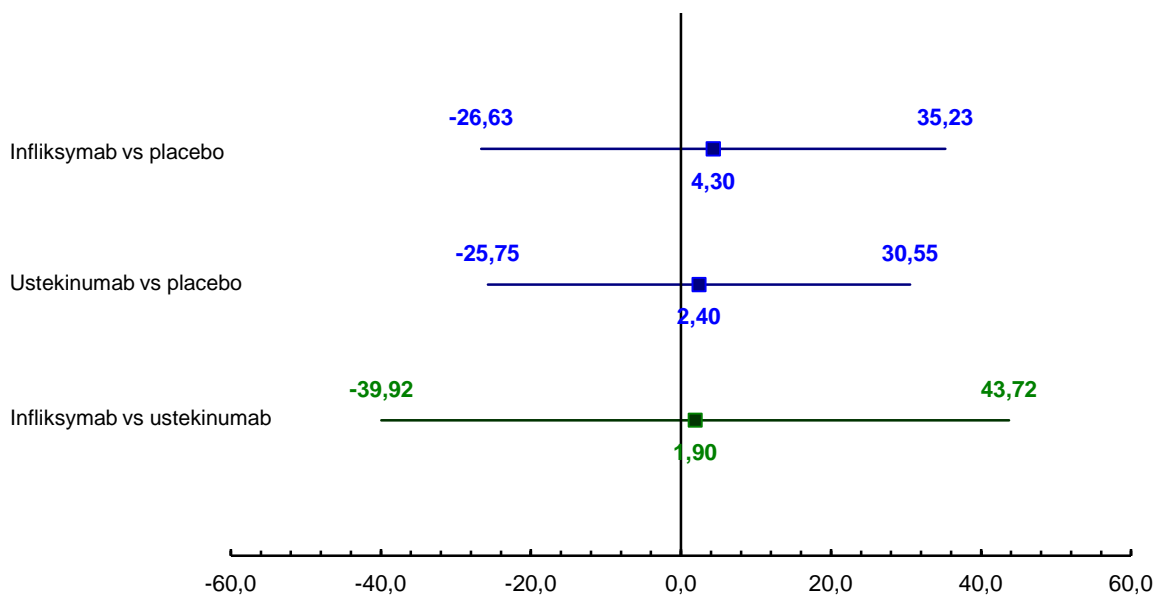
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



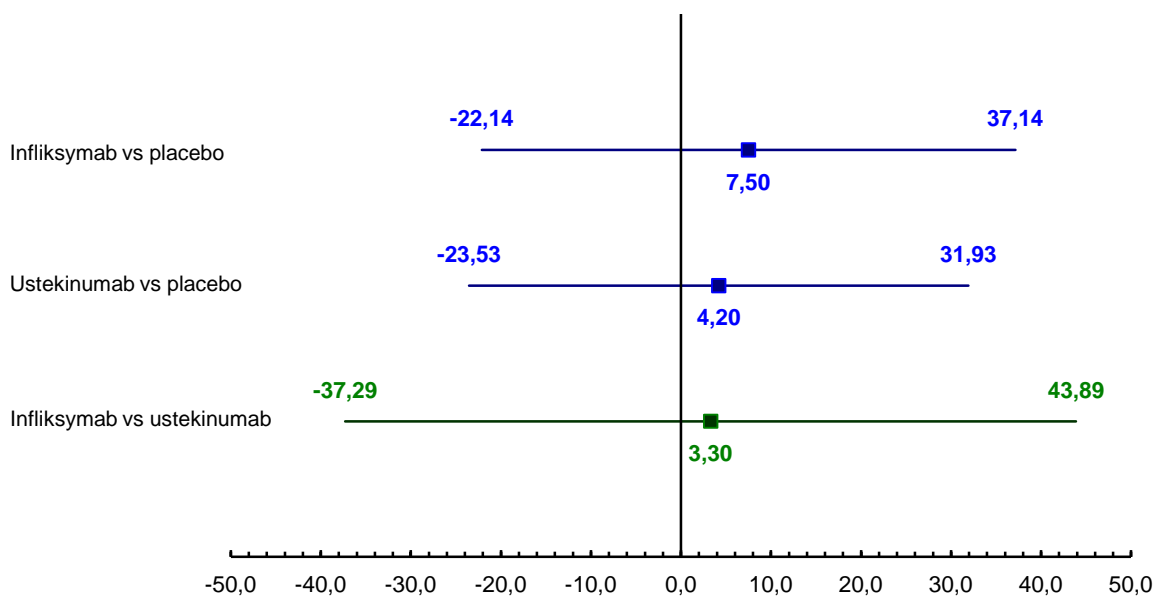
Wykres 88. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – MCS.



Wykres 89. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie fizyczne.

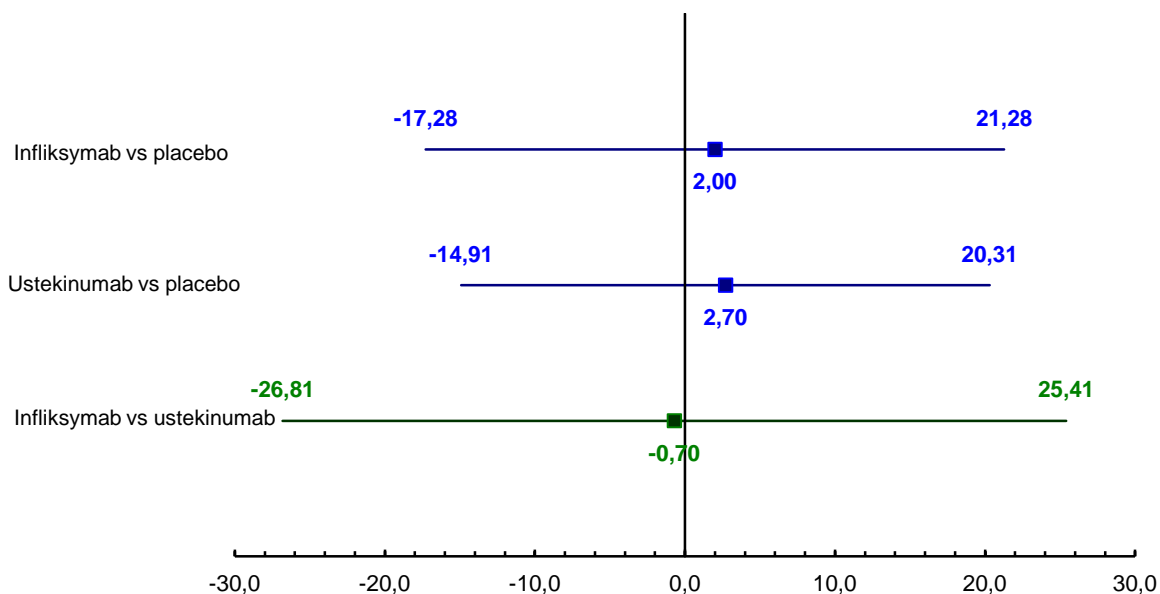


Wykres 90. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego.

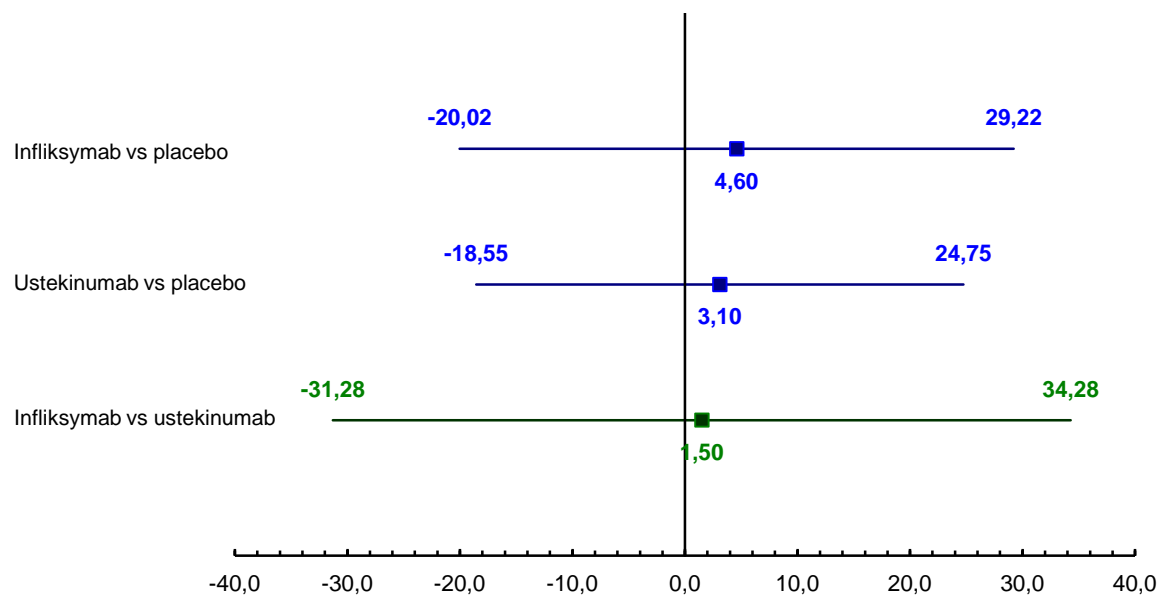


Wykres 91. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – dolegliwości bólowe.

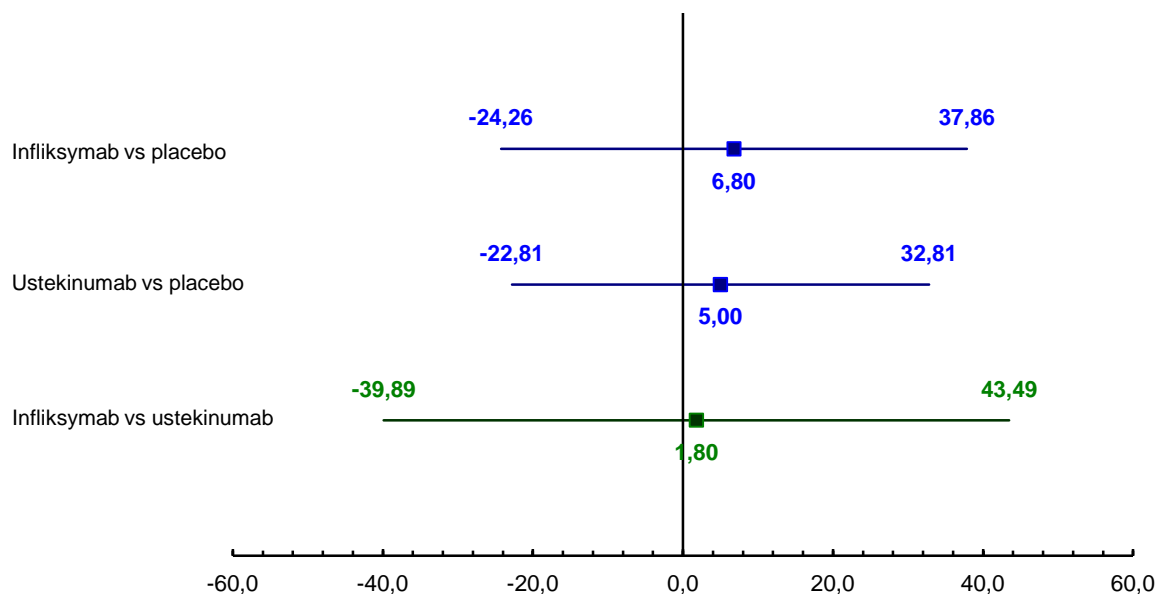
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



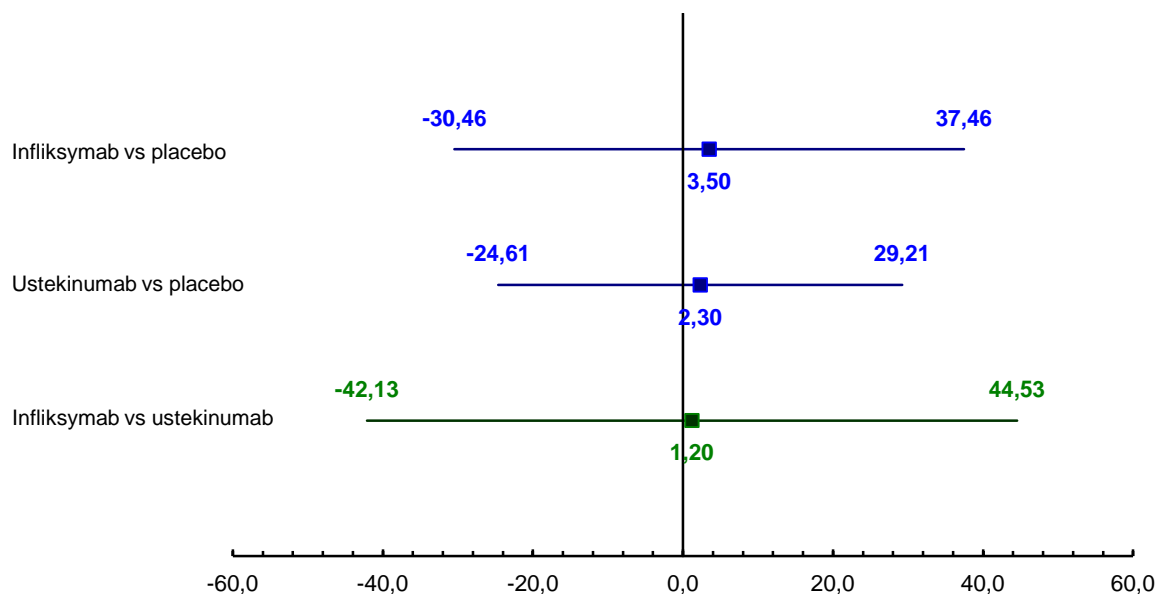
Wykres 92. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ogólne poczucie zdrowia.



Wykres 93. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – witalność.

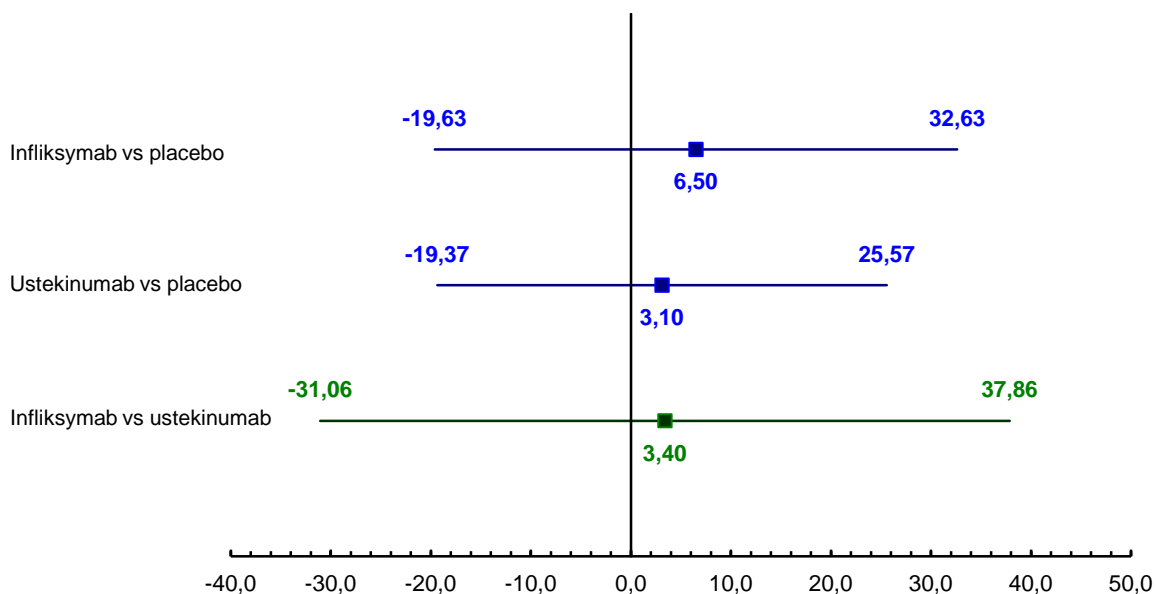


Wykres 94. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – funkcjonowanie społeczne.

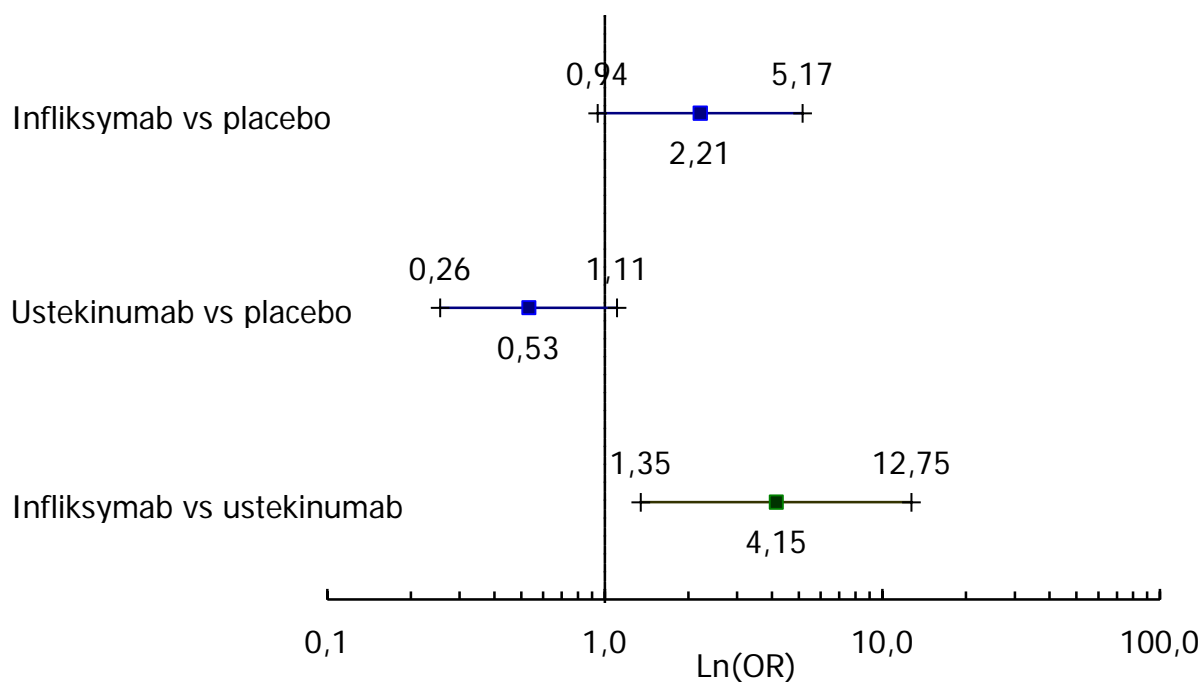


Wykres 95. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych.

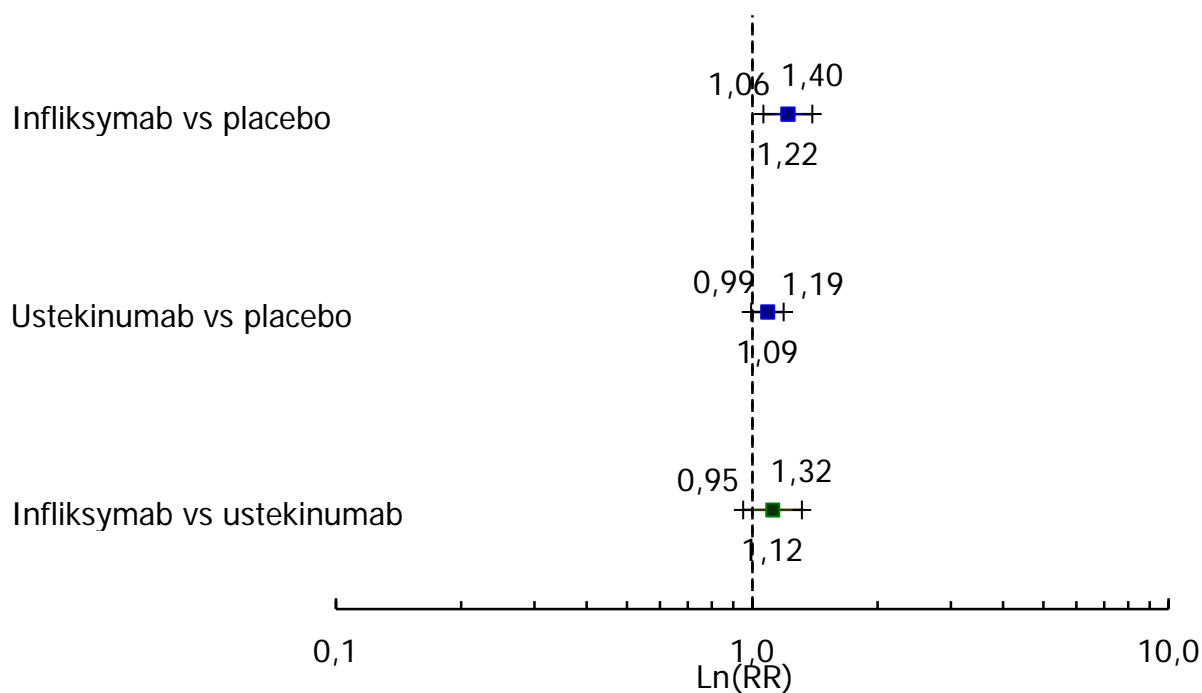
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



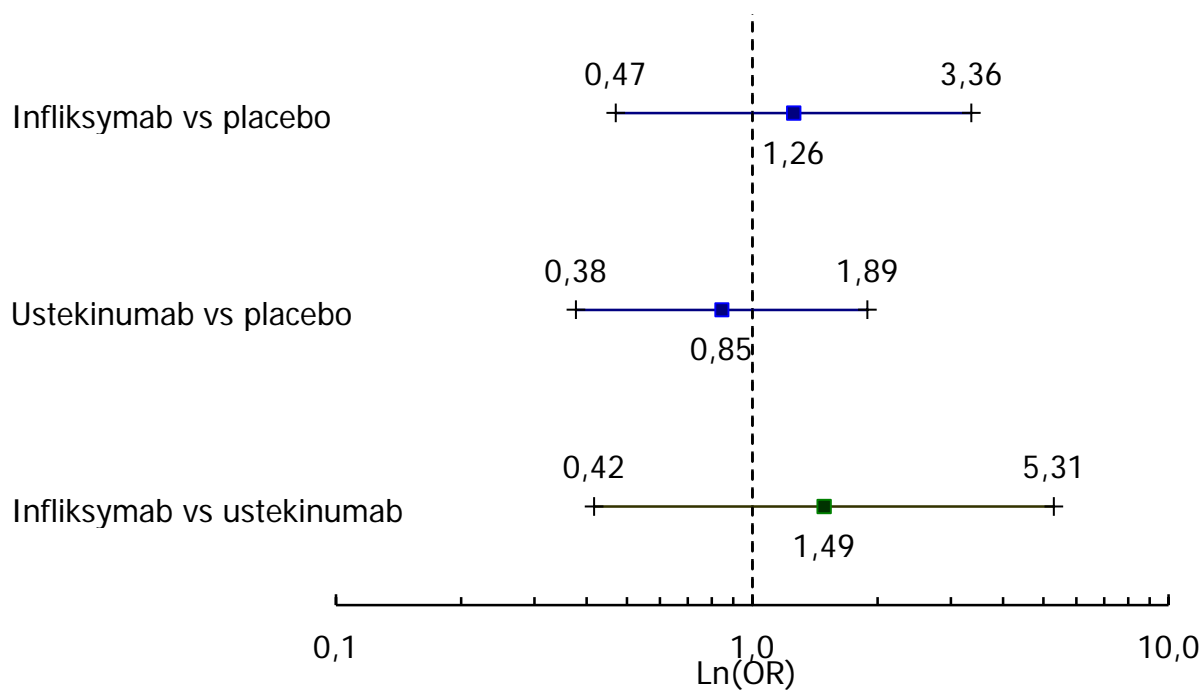
Wykres 96. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poczucie zdrowia psychicznego.



Wykres 97. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.



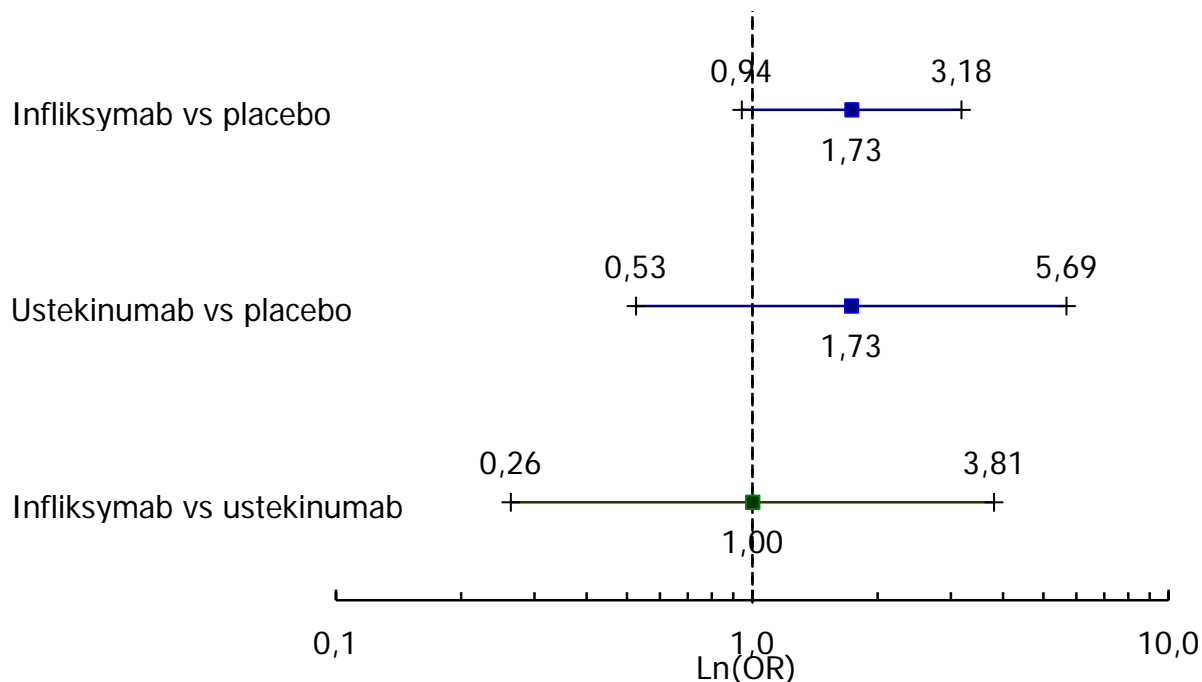
Wykres 98. Działania niepożądane.



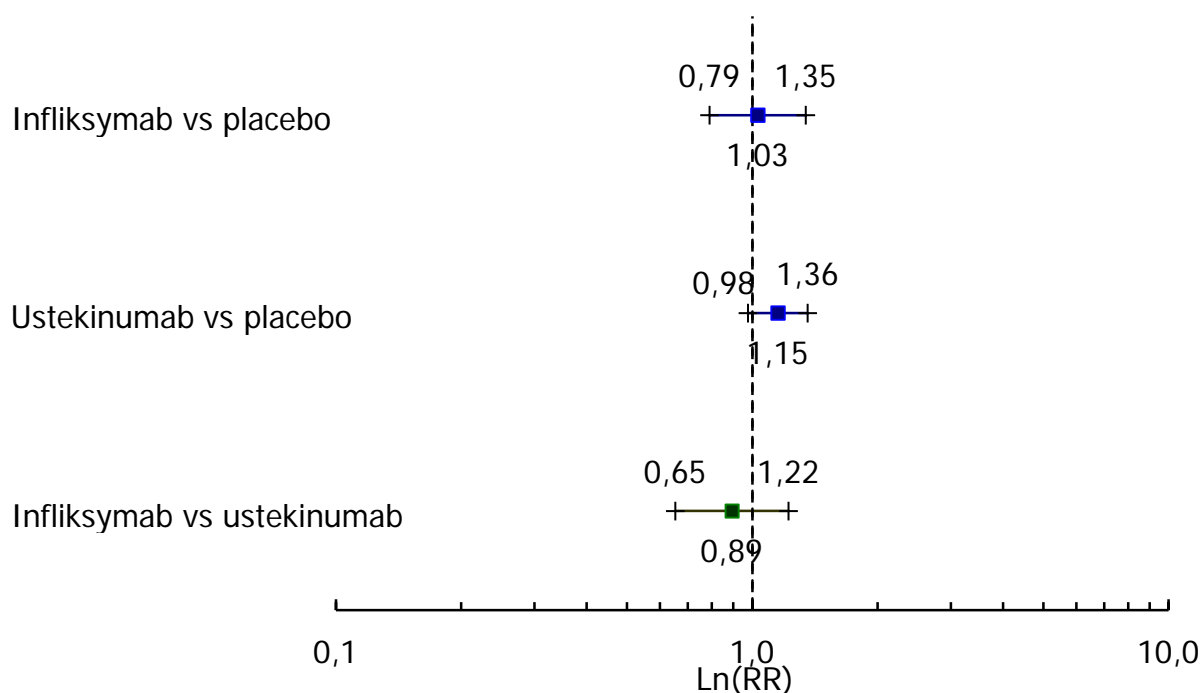
Wykres 99. Ciężkie działania niepożądane.



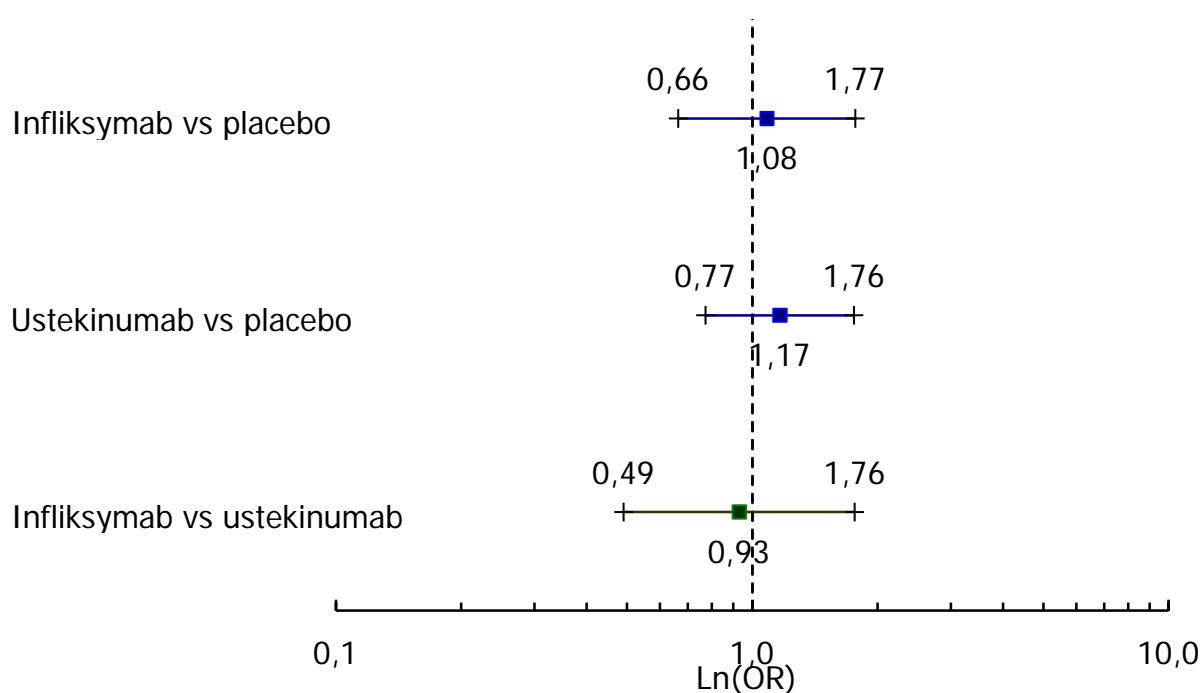
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



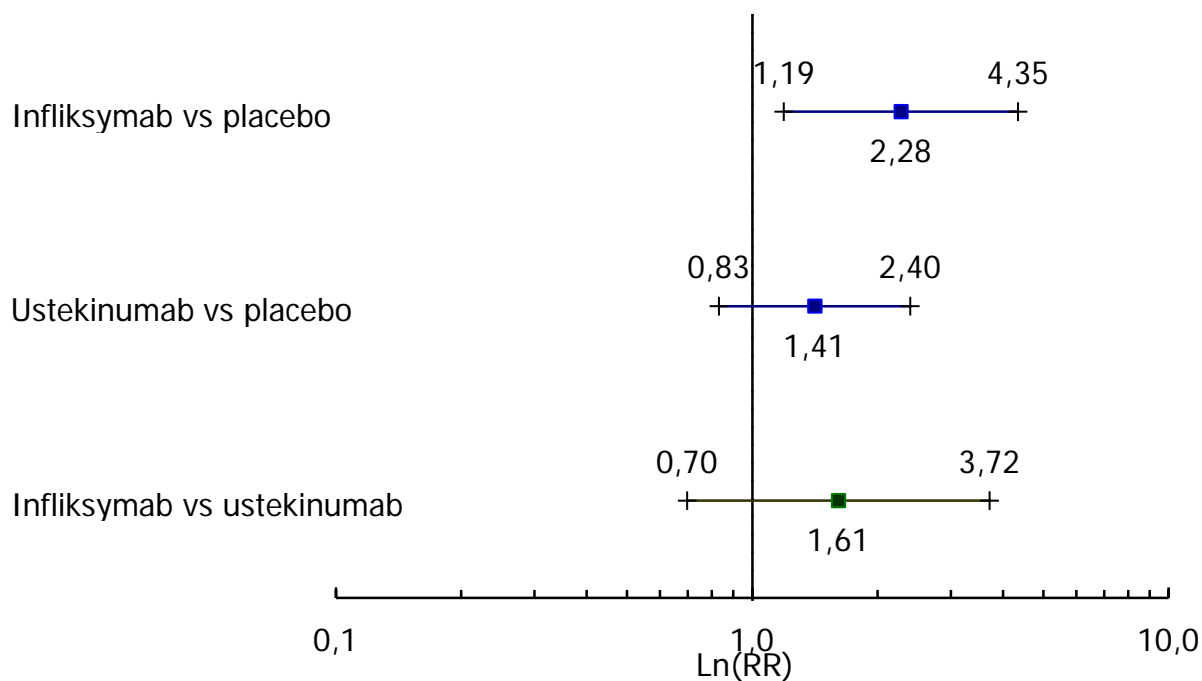
Wykres 100. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia.



Wykres 101. Poszczególne działania niepożądane – zakażenia.

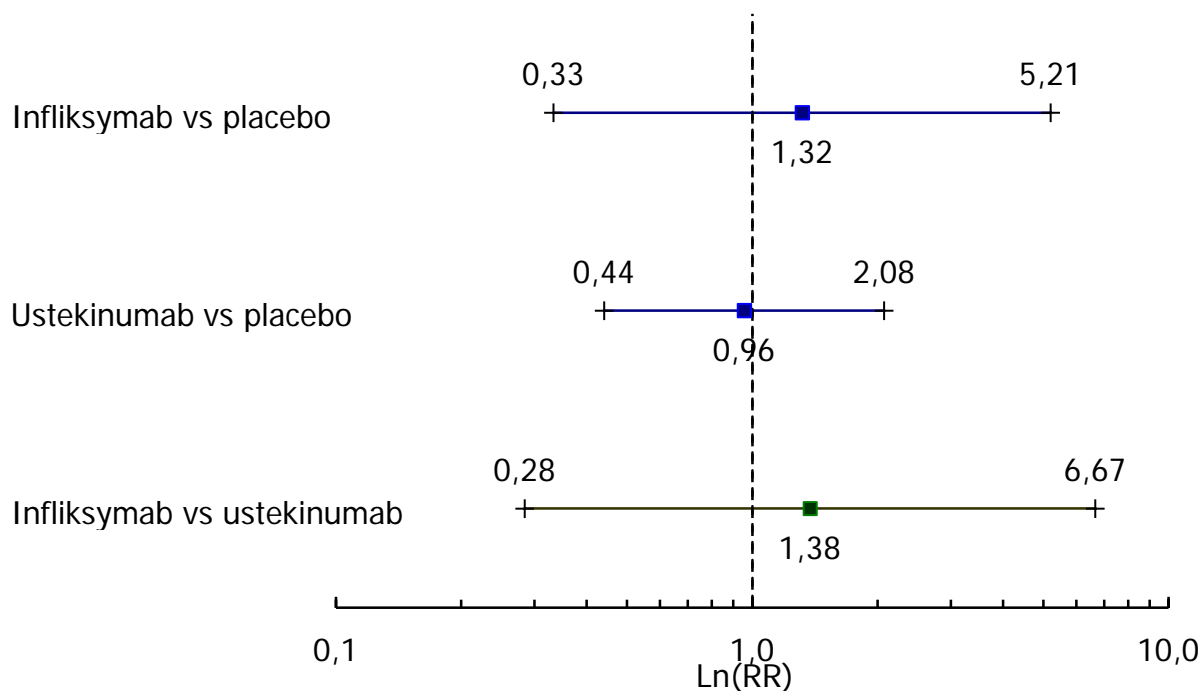


Wykres 102. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych.

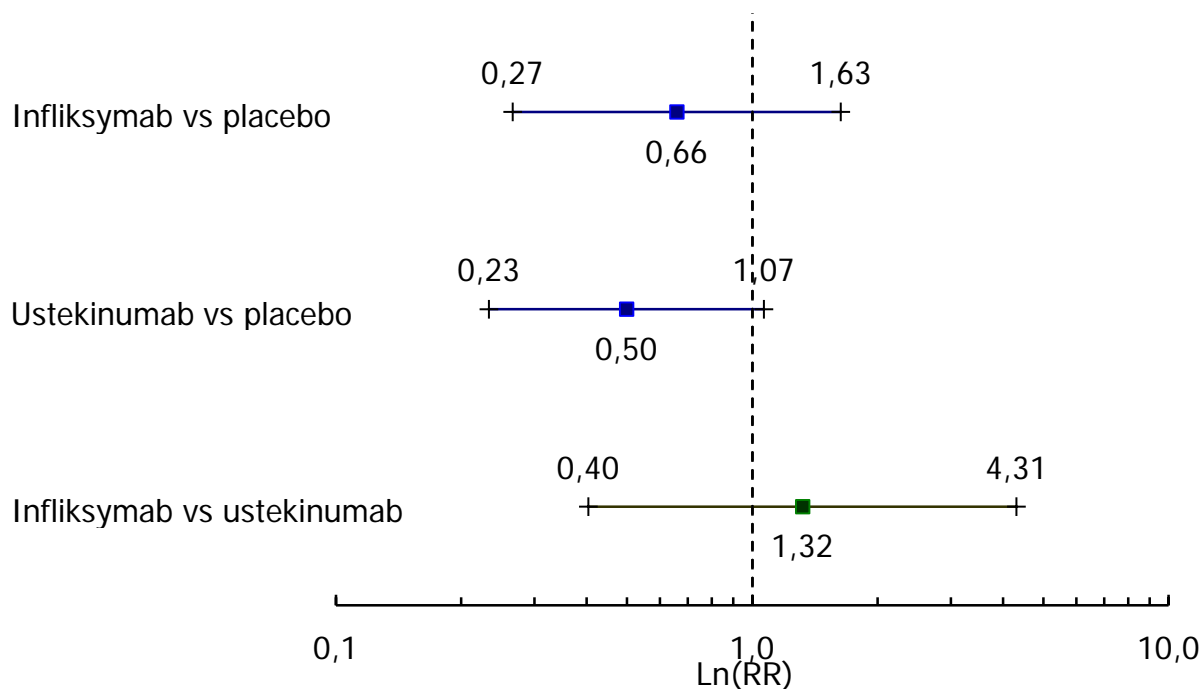


Wykres 103. Poszczególne działania niepożądane – ból głowy.

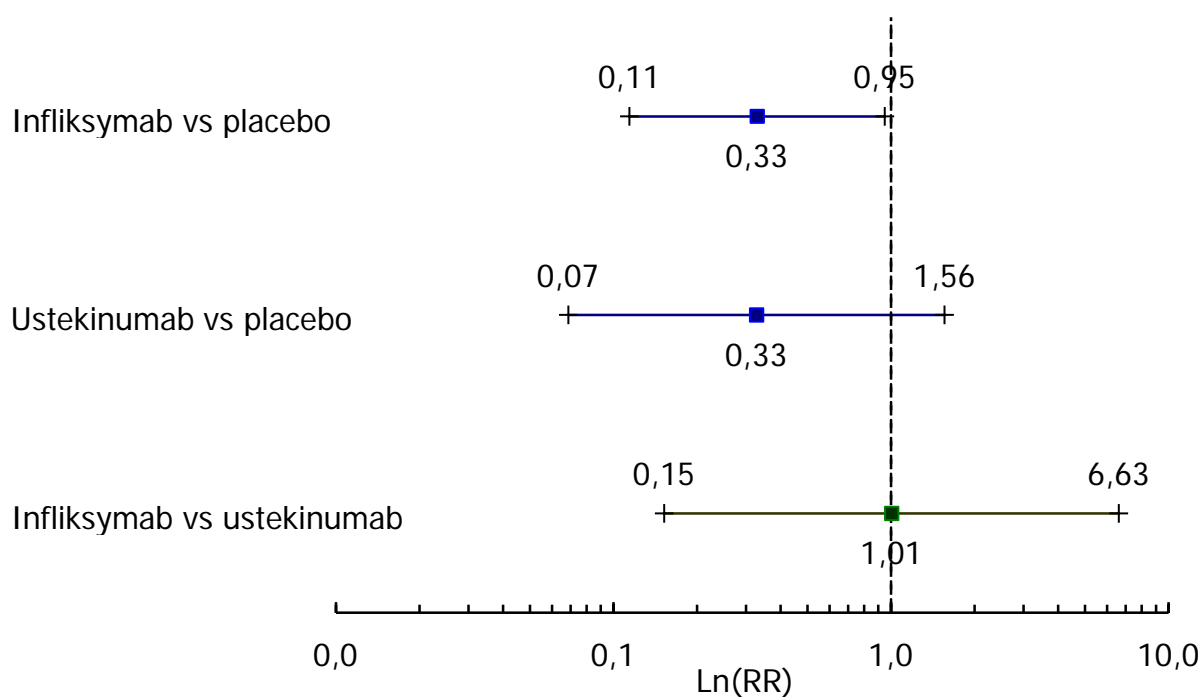
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



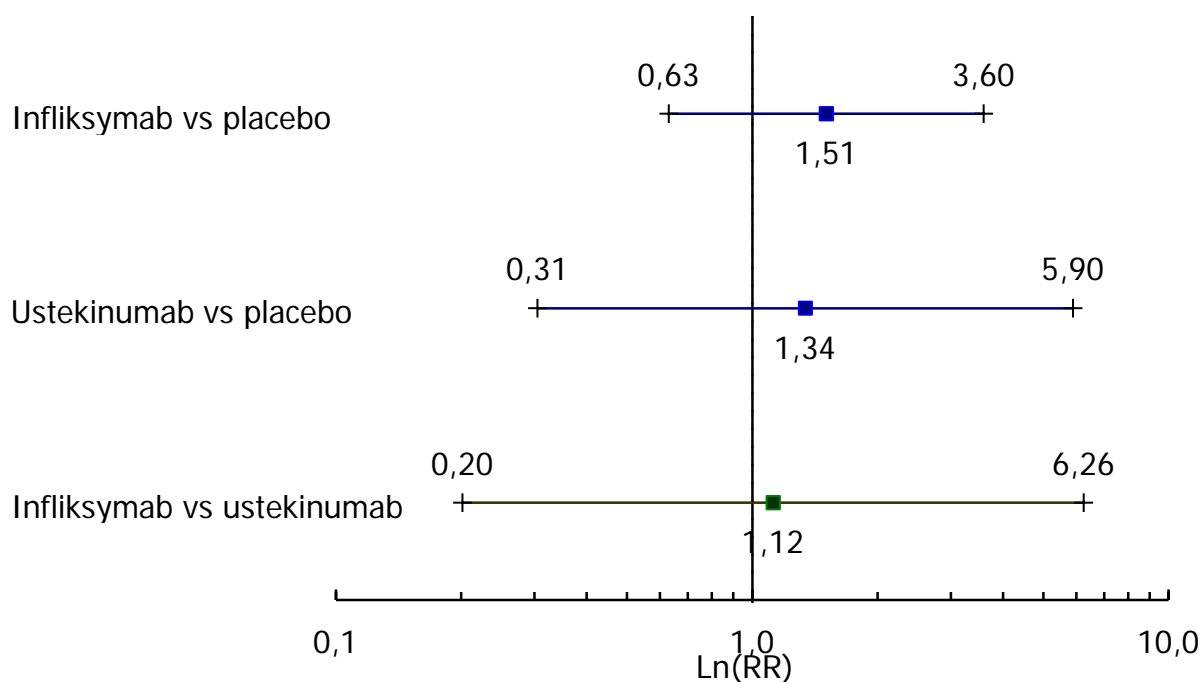
Wykres 104. Poszczególne działania niepożądane – kaszel.



Wykres 105. Poszczególne działania niepożądane – świąd.



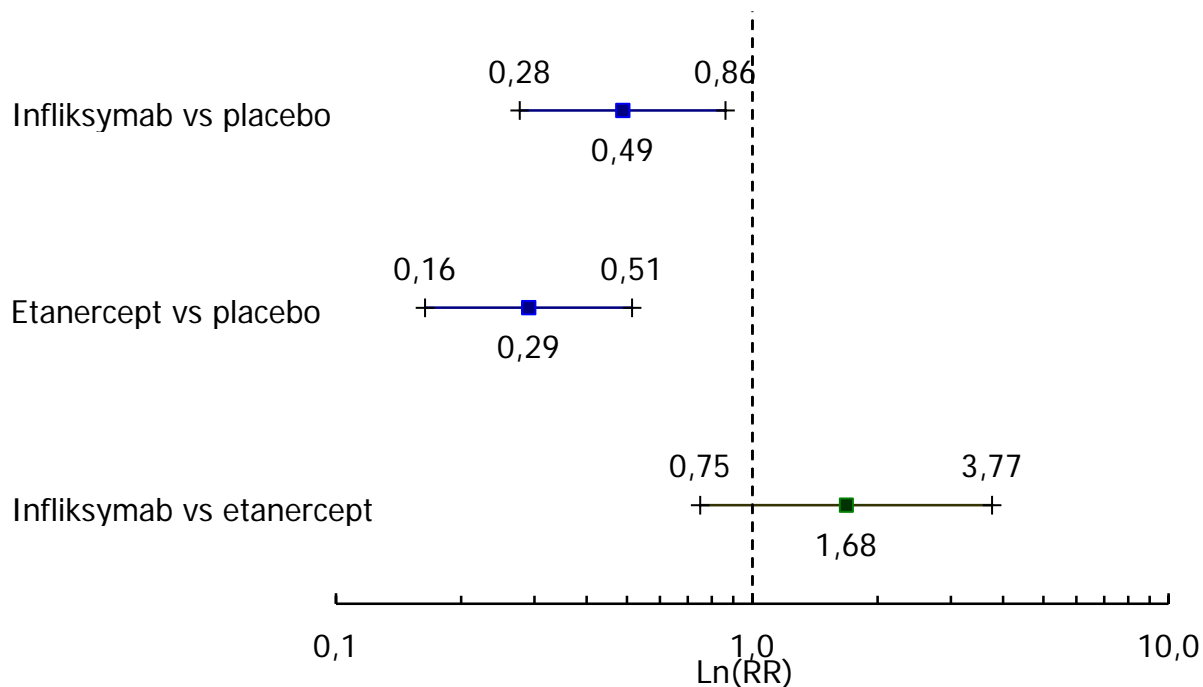
Wykres 106. Poszczególne działania niepożądane – łuszczyca.



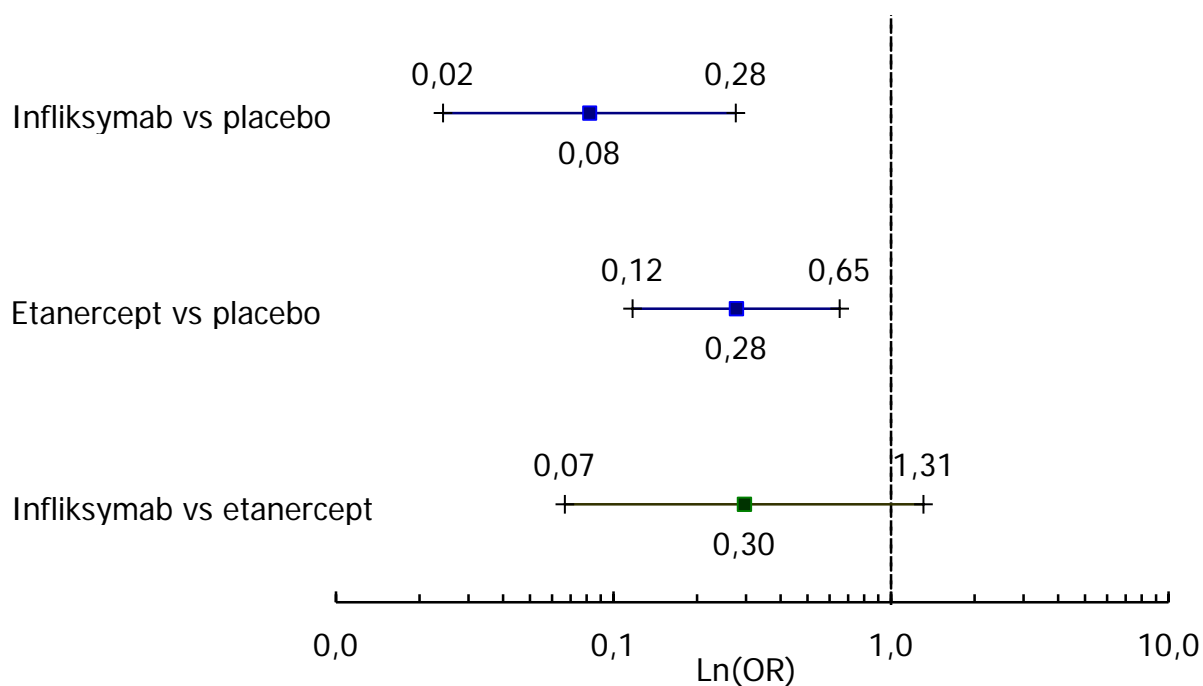
Wykres 107. Poszczególne działania niepożądane – zapalenie gardła.

### Infliximab vs etanercept - porównanie pośrednie przez placebo

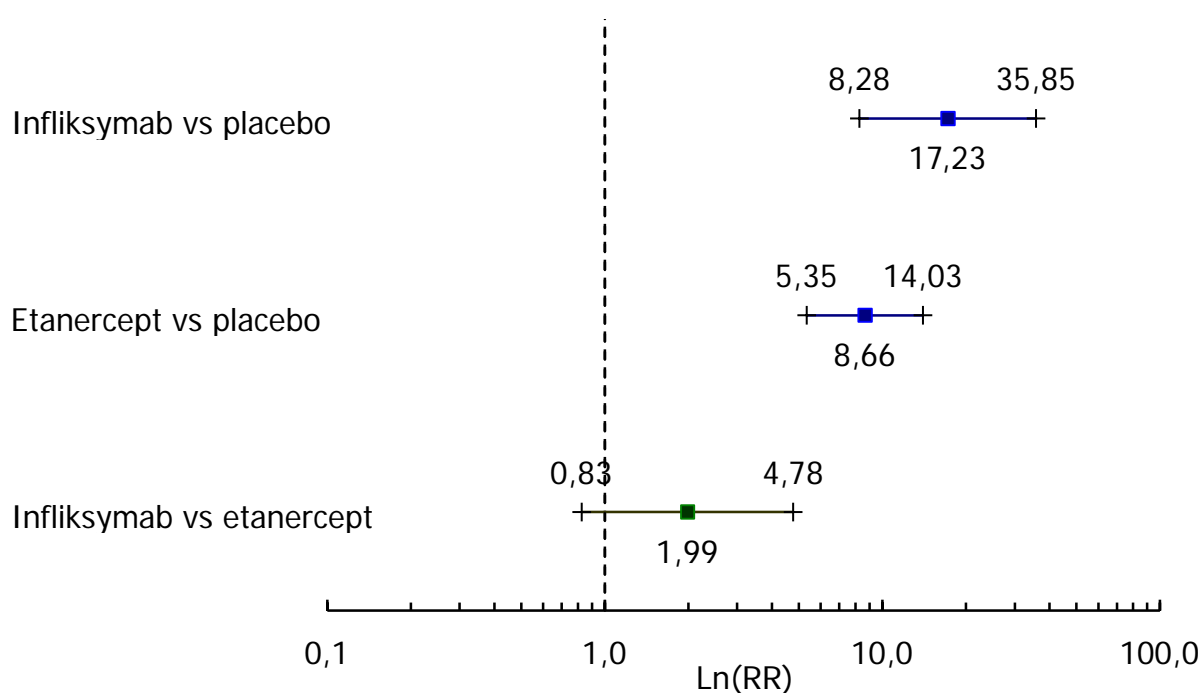
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



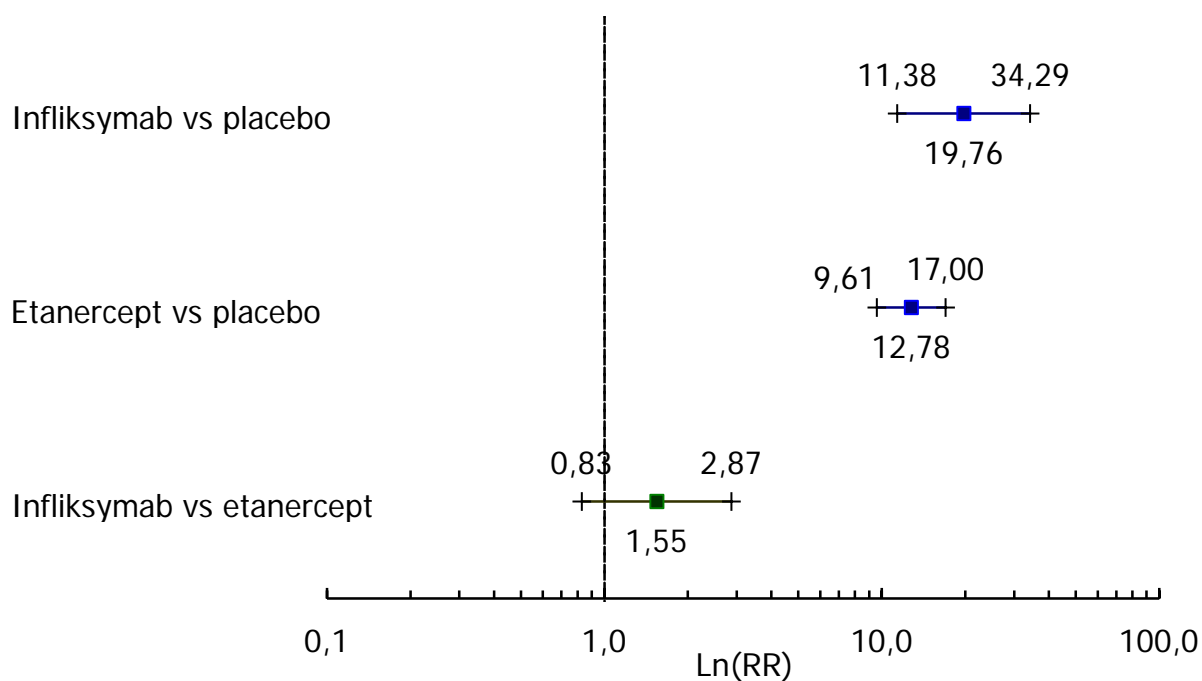
Wykres 108. Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.



Wykres 109. Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.

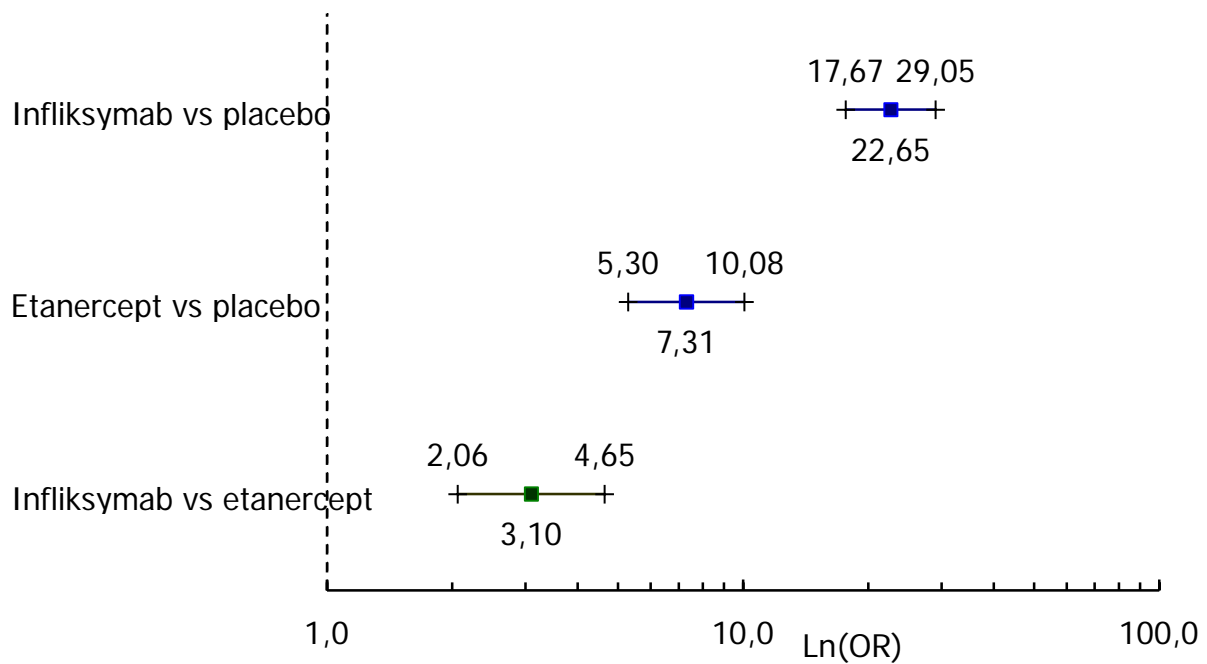


Wykres 110. Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1.

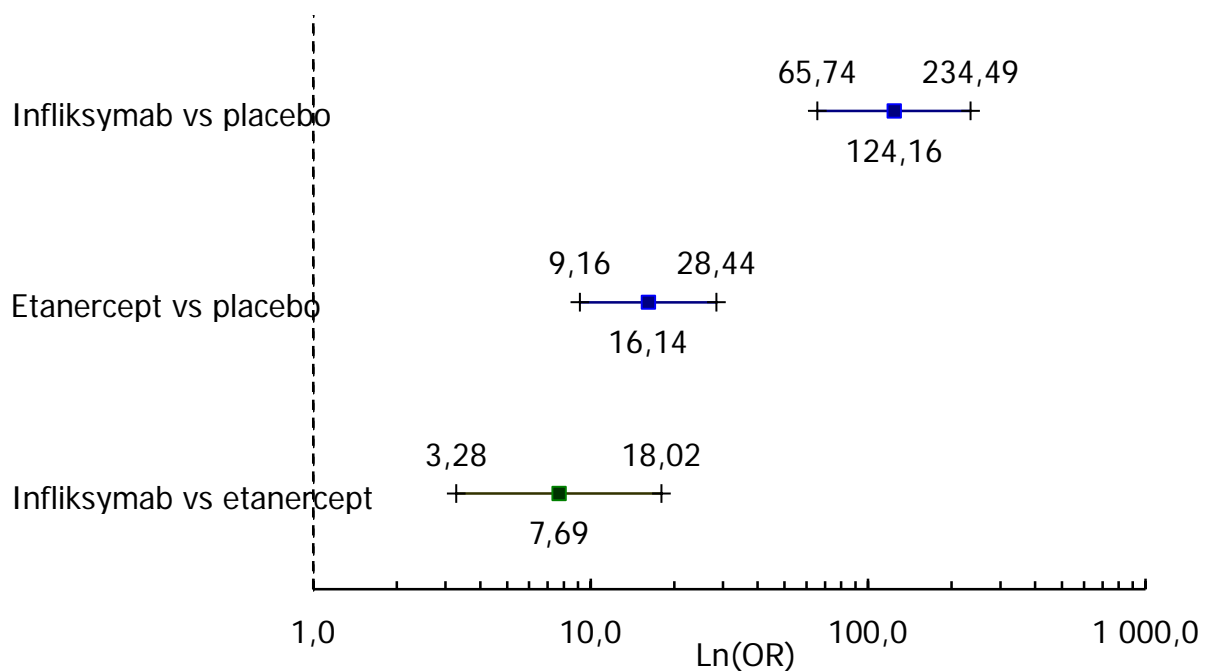


Wykres 111. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań

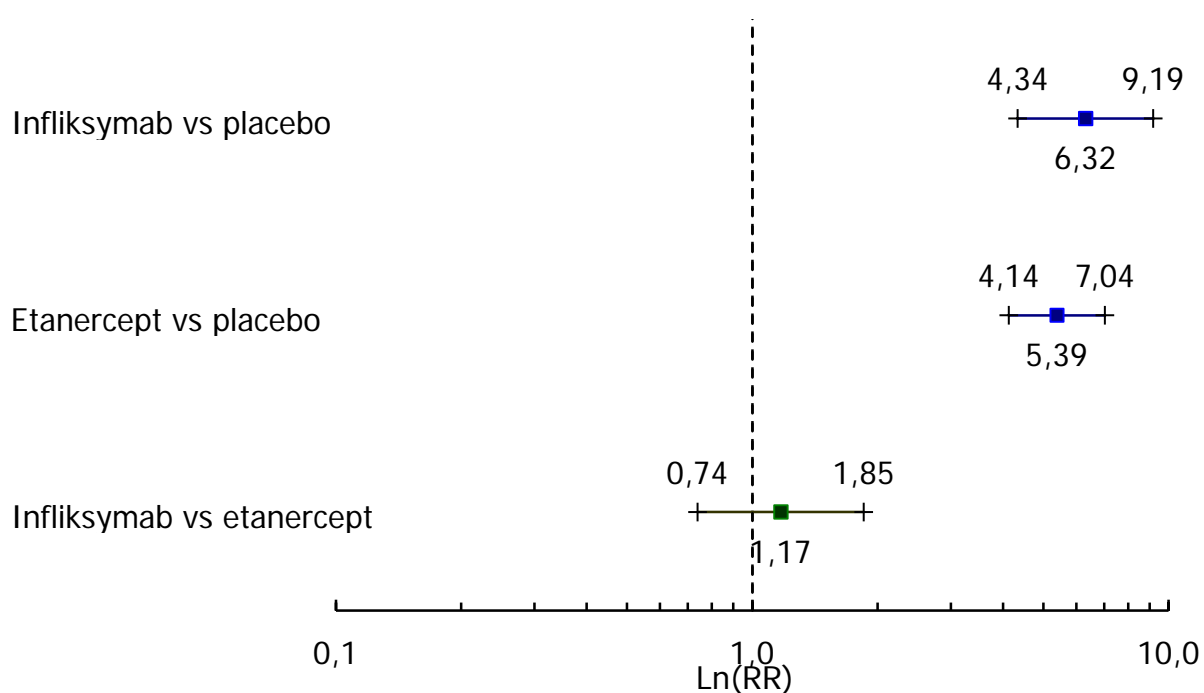


Wykres 112. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).

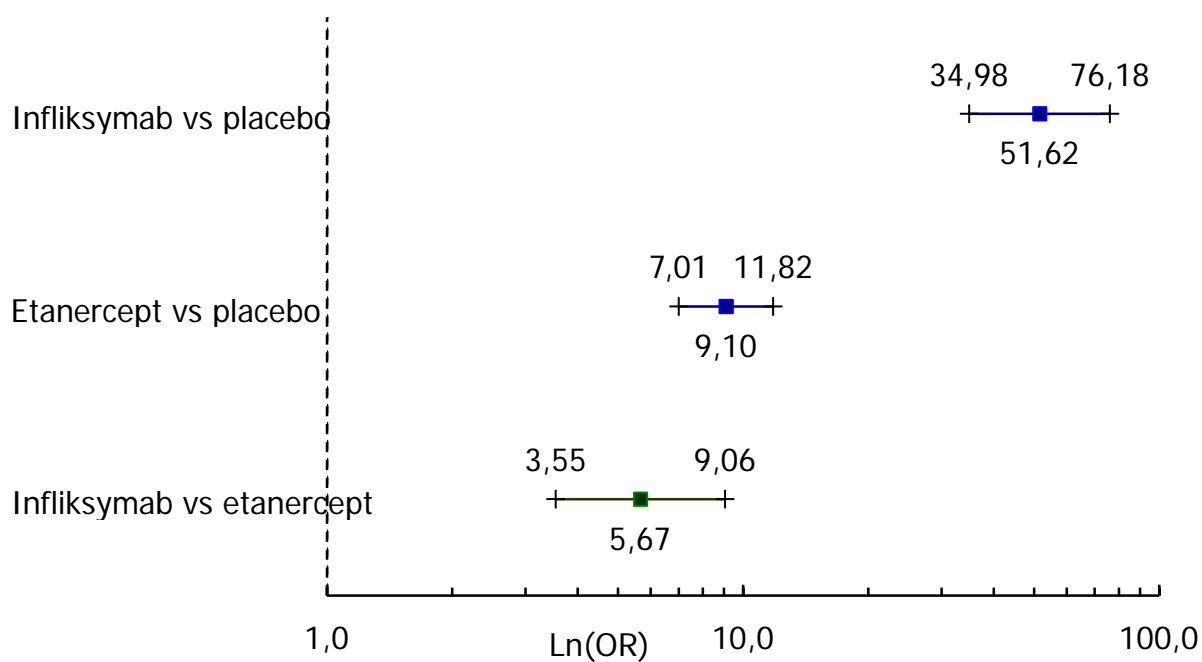


Wykres 113. Pacjenci z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).



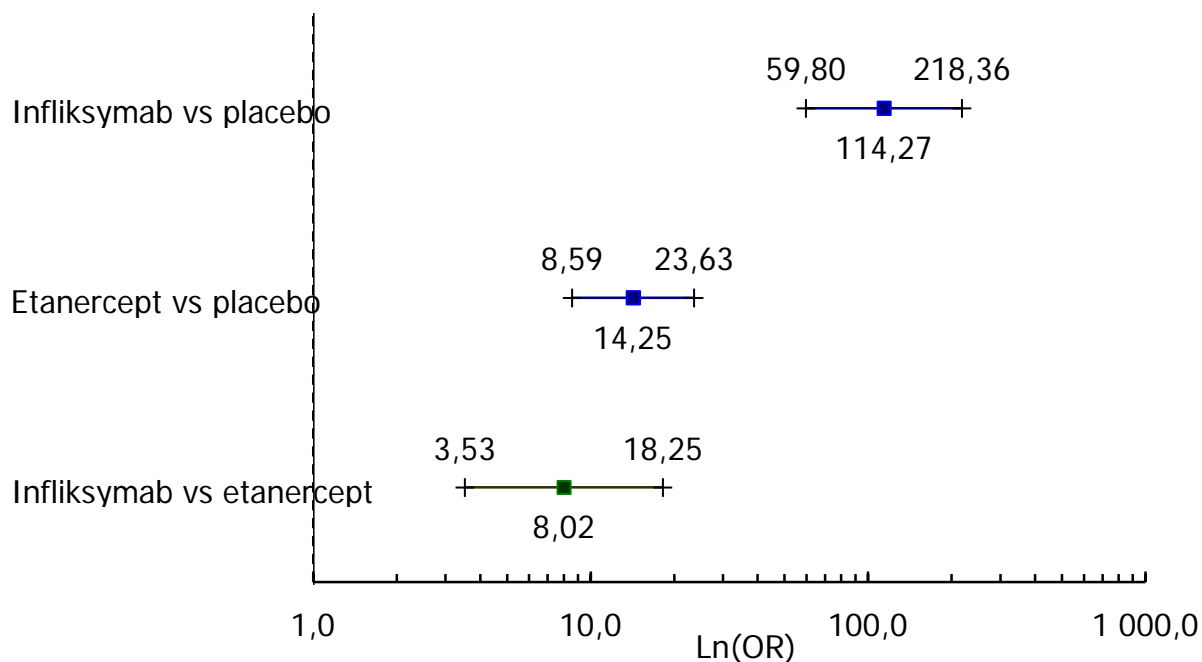


Wykres 114. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

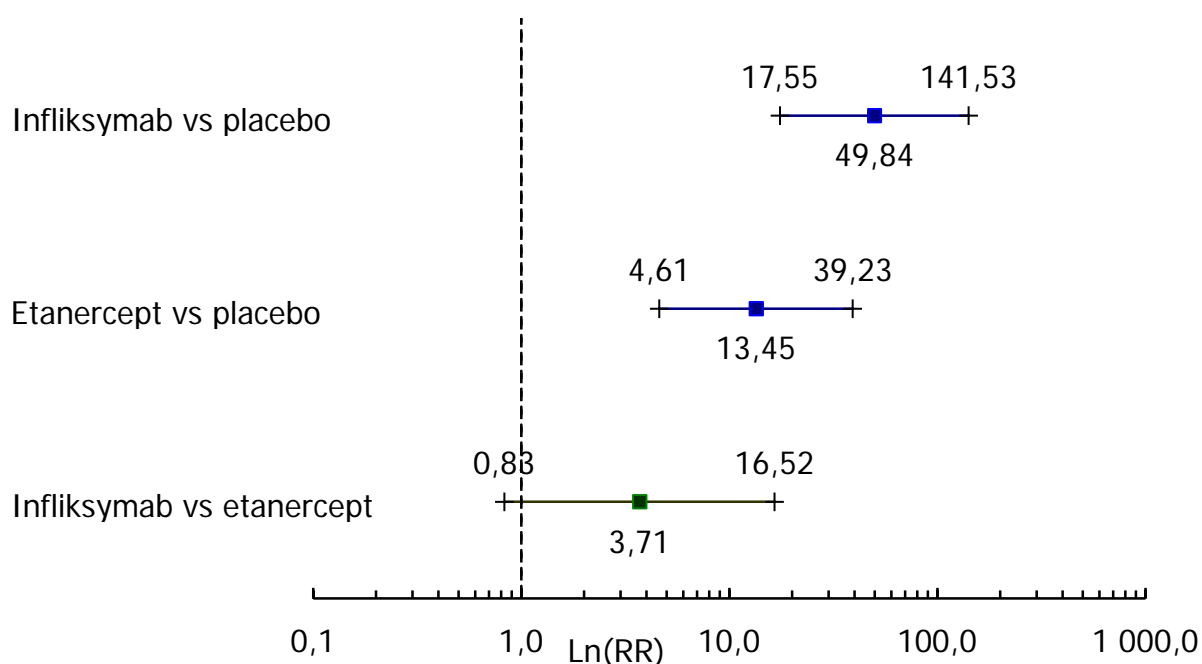


Wykres 115. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).

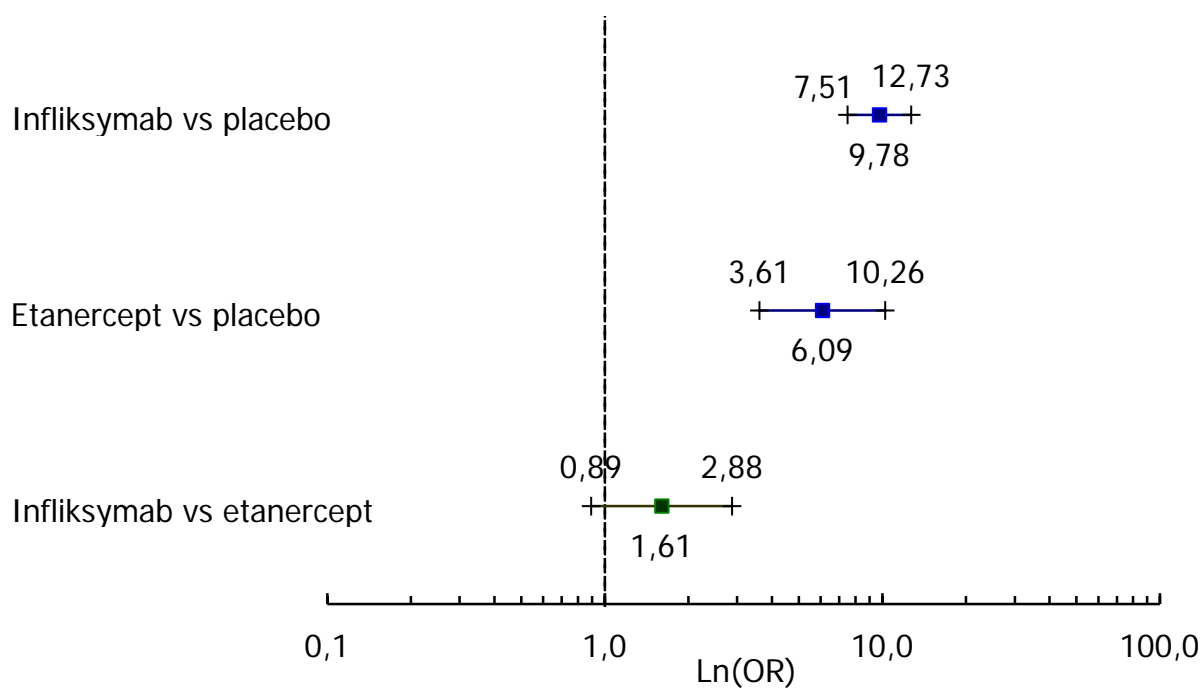
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



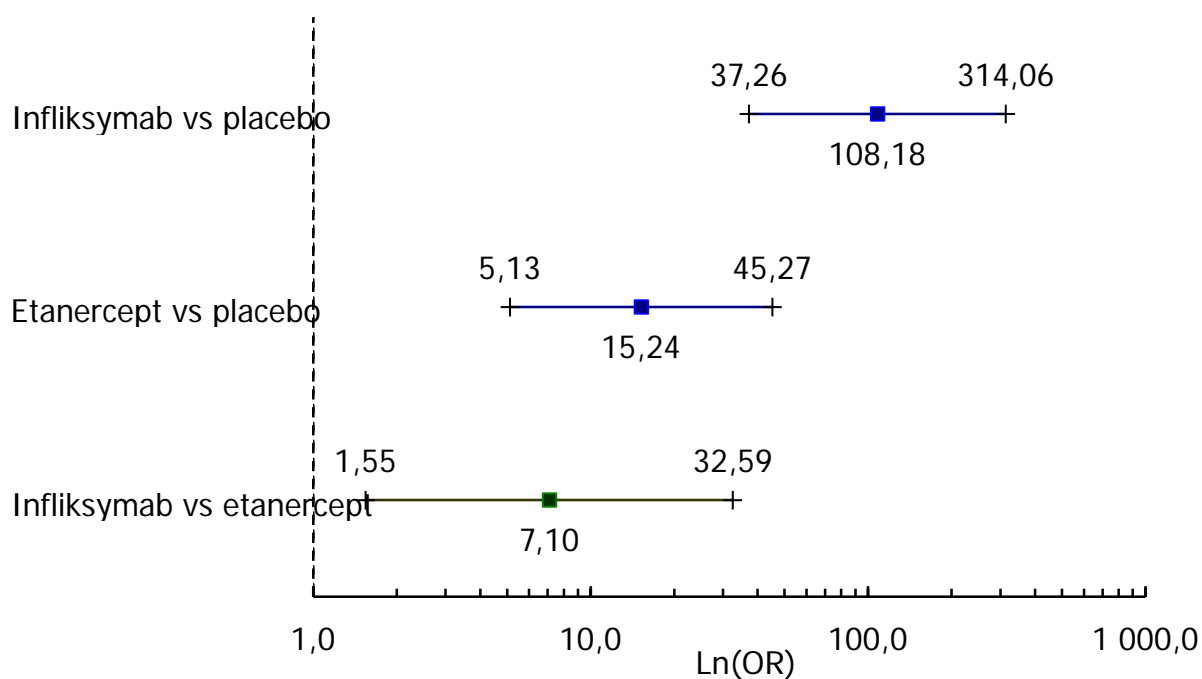
Wykres 116. Pacjenci z  $\geq 50\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).



Wykres 117. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

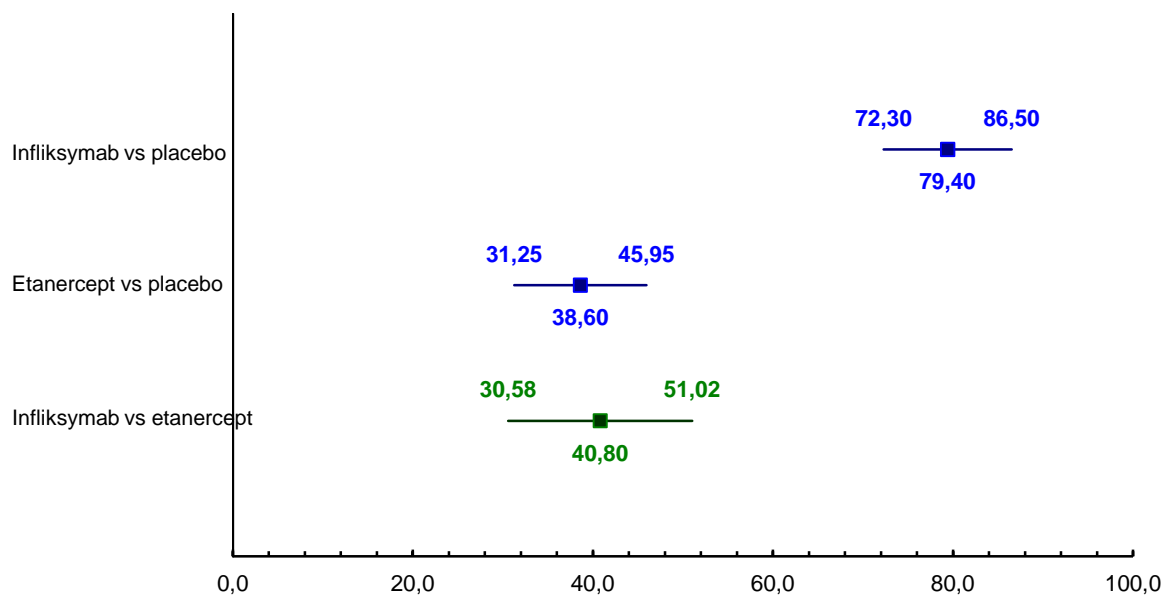


Wykres 118. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (Peto OR).

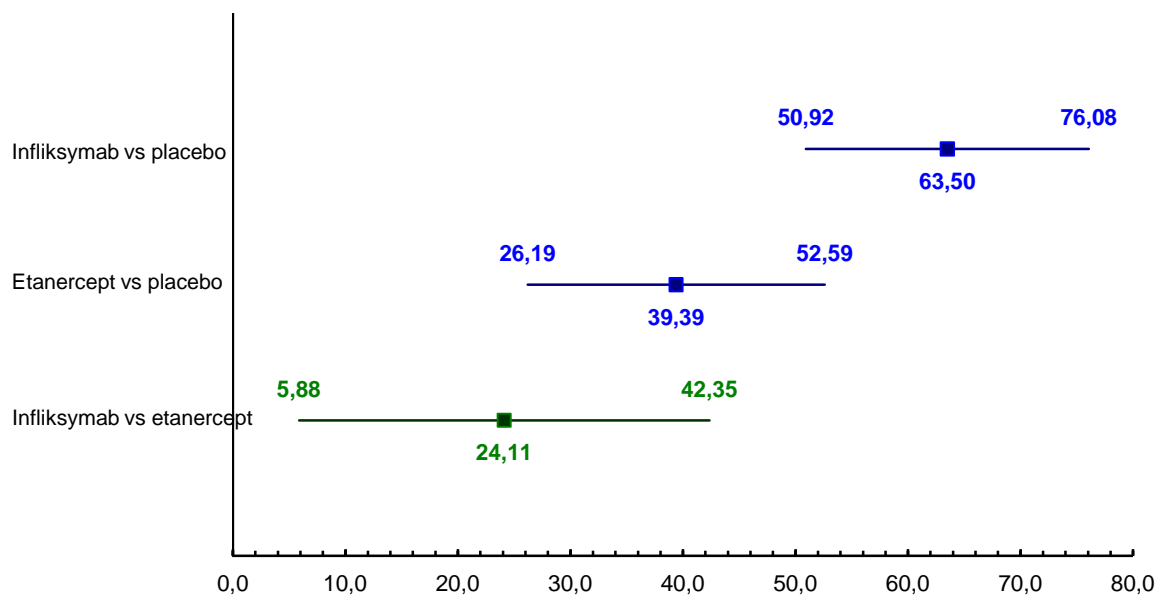


Wykres 119. Pacjenci z  $\geq 90\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (OR).

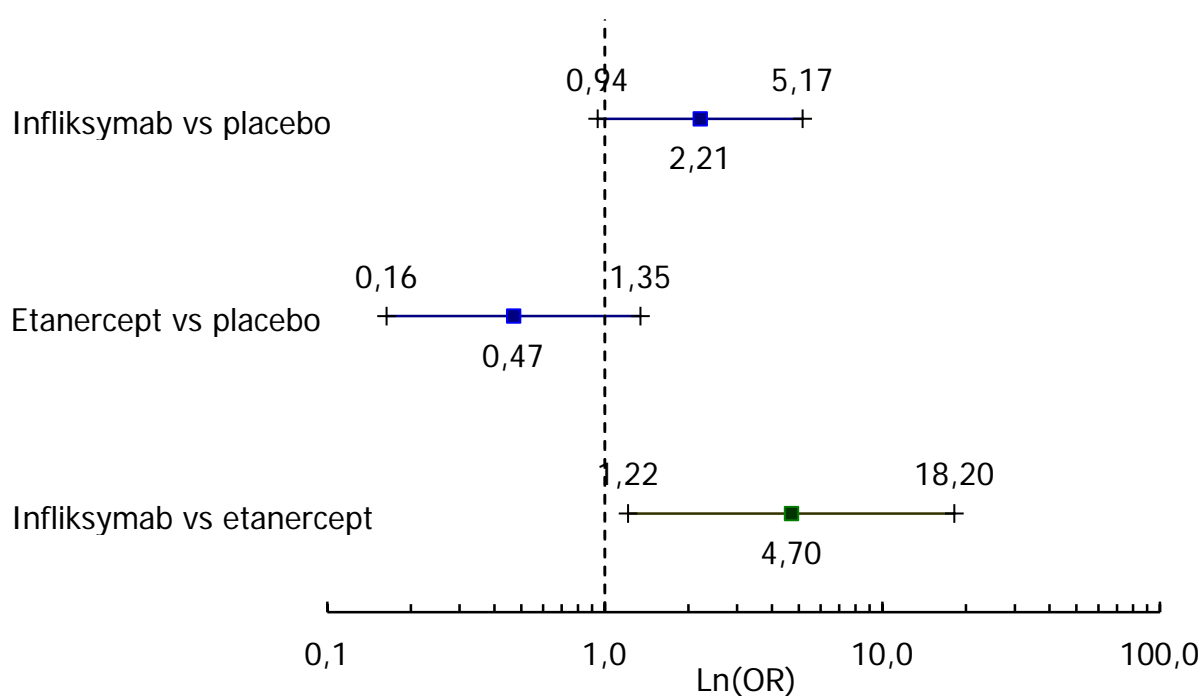
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



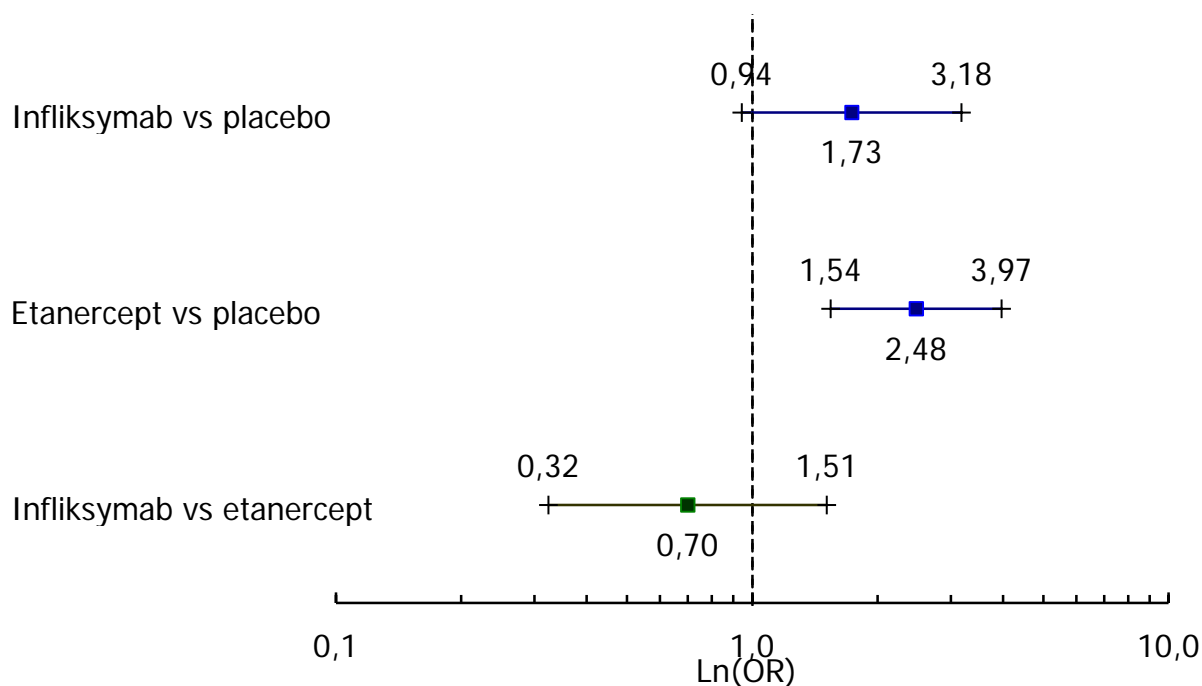
Wykres 120. Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI.



Wykres 121. Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.

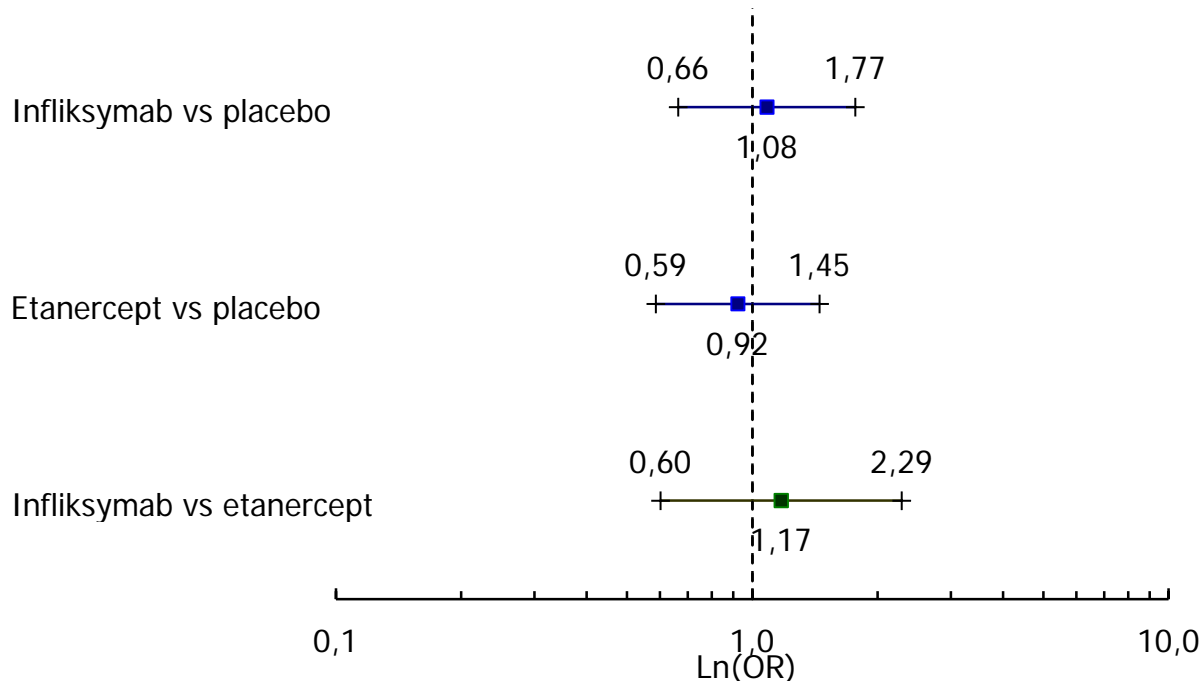


Wykres 122. Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

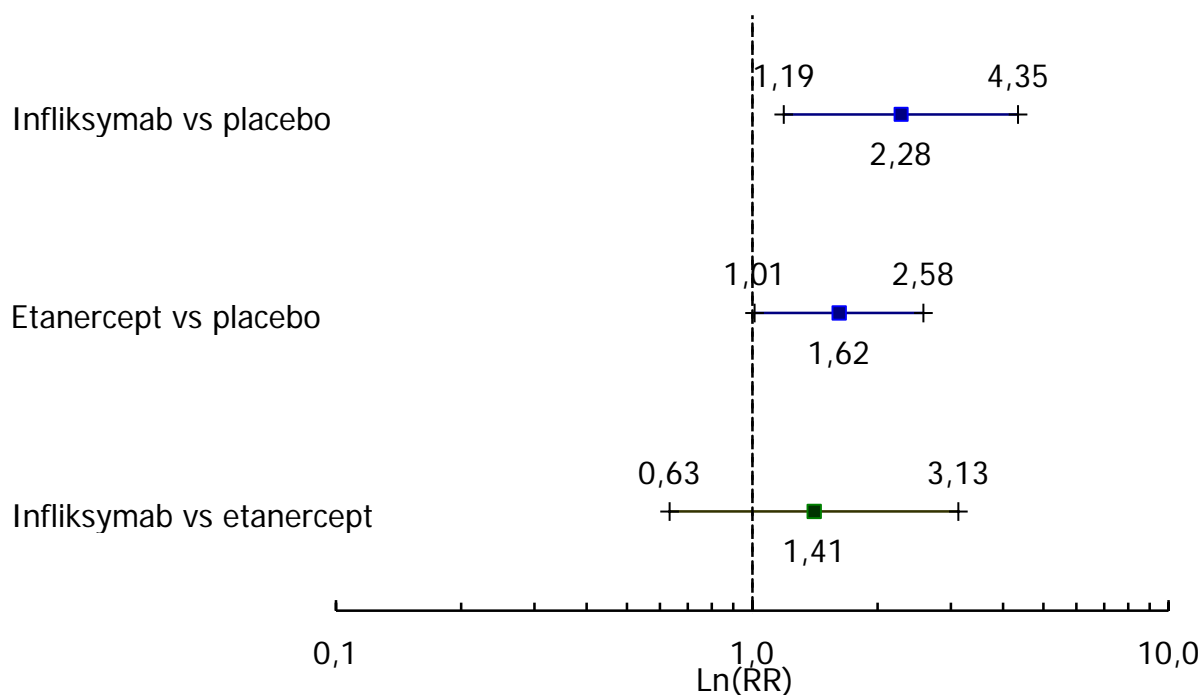


Wykres 123. Poszczególne działania niepożądane - reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia.

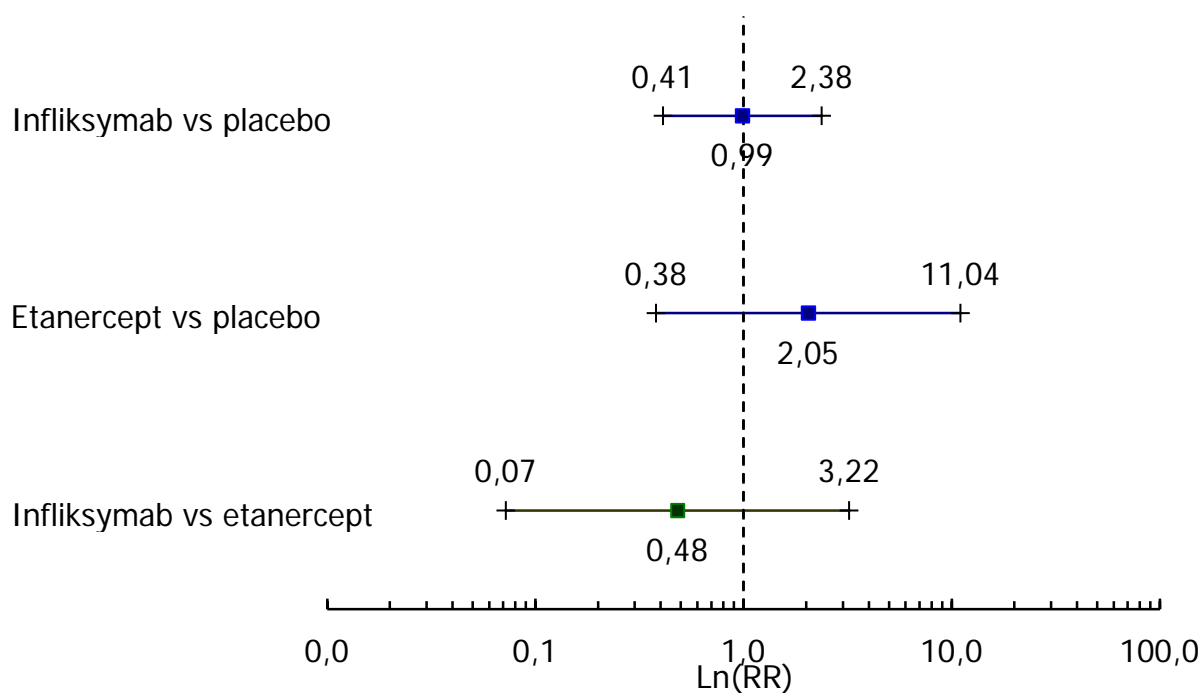
Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



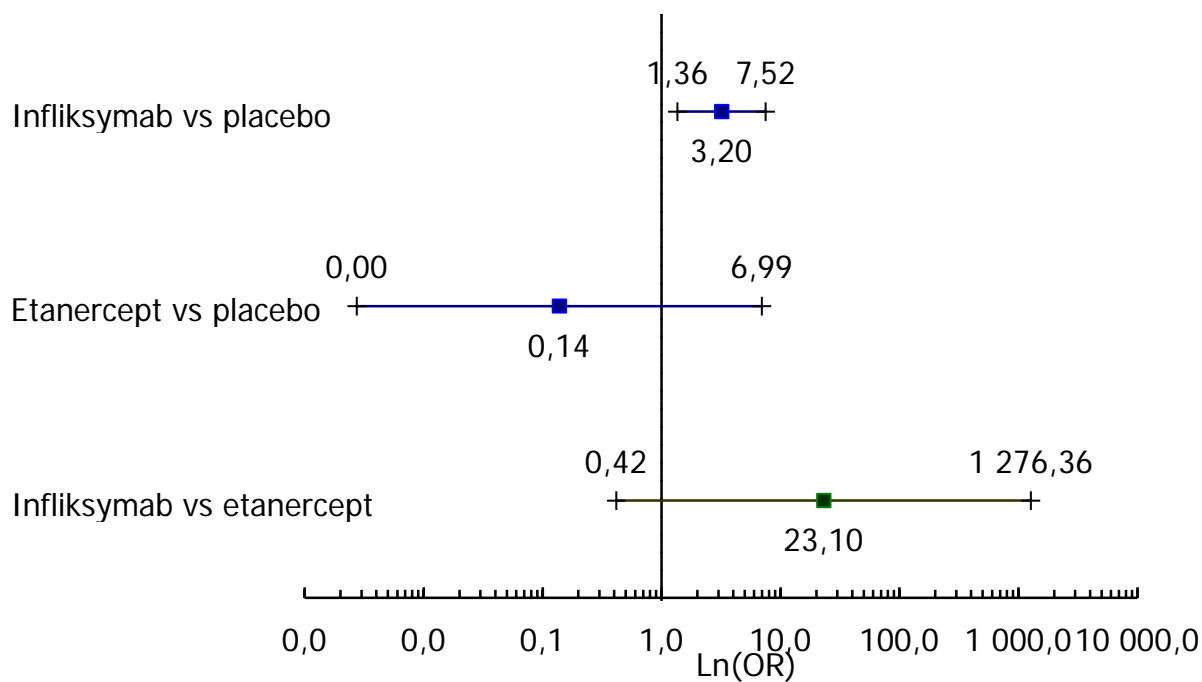
Wykres 124. Poszczególne działania niepożądane - zakażenie górnych dróg oddechowych.



Wykres 125. Poszczególne działania niepożądane – ból głowy.



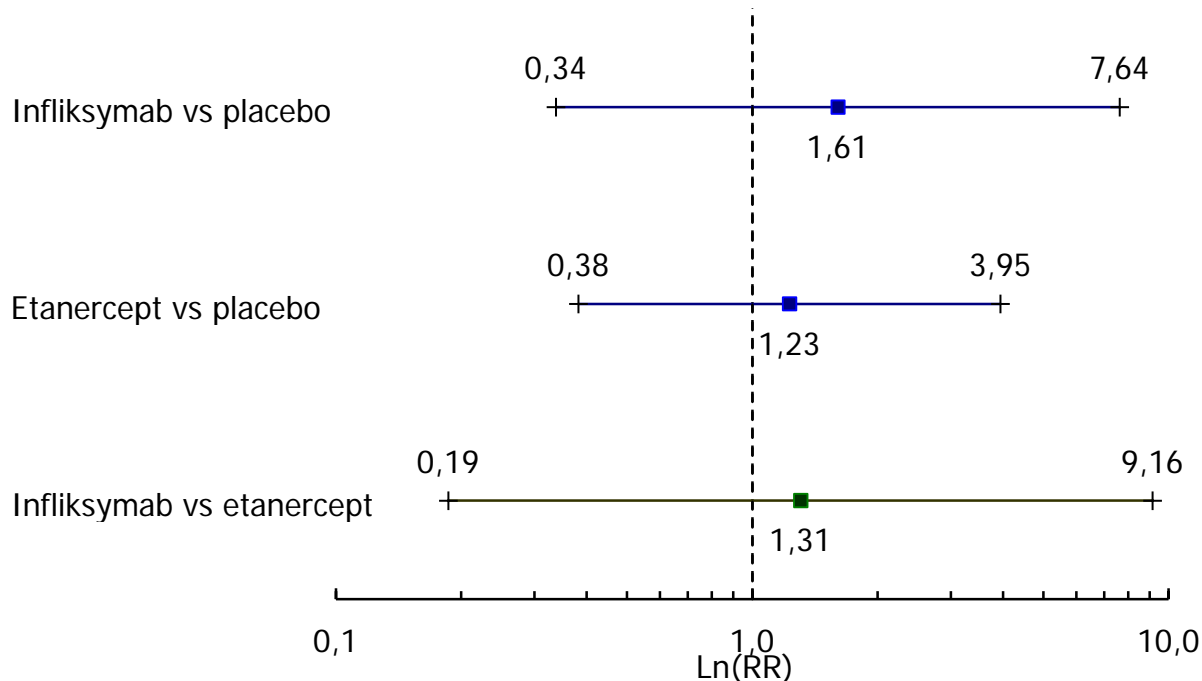
Wykres 126. Poszczególne działania niepożądane – nudności.



Wykres 127. Poszczególne działania niepożądane – zapalenie zatok.



Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



Wykres 128. Poszczególne działania niepożądane – osłabienie.

#### 14.14. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 118. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] dotyczących zastosowania infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały włączone do metaanalizy.

Badania [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], jednośrodkowe: [1]-[4], wielośrodkowe: [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18].	Jakość wyników: <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18]
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18]	Ocena poziomu dowodów: <b>A:</b> [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] <b>B:</b> [1]-[4]
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji [17]-[18], brak opisu metody zamaskowania [17]-[18], badania jednośrodkowe [1]-[4], niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) w grupie kontrolnej [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [17]-[18], utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): [5]-[7]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	RR* = 0,49 [0,28; 0,86] p* = 0,01
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	Peto OR* = 0,08 [0,02; 0,28] p* < 0,0001
Pacjenci odpowiadający na leczenie – ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0–1	RB* = 17,45 [7,74; 39,31] p* < 0,0001
Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	RB* = 19,22 [8,11; 45,52] p* < 0,0001 Peto OR* = 22,65 [17,67; 29,05] p* < 0,0001 OR* = 134,91 [71,26; 255,61] p* < 0,0001 RD* = 0,76 [0,73; 0,79] p* < 0,0001
Pacjenci z ≥90% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	RB* = 53,74 [19,07; 151,44] p* < 0,0001 Peto OR* = 9,78 [7,51; 12,73] p* < 0,0001 OR* = 116,26 [39,94; 339,27] p* < 0,0001

		RD*=0,53 [0,46; 0,60] p* <0,0001
<b>Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>		WMD*=-8,71 [-10,24; -7,18] p* <0,0001
<b>Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36</b>	Ocena stanu fizycznego (PCS)	WMD*=4,42 [3,27; 5,58] p* <0,0001
	Ocena stanu psychicznego (MCS)	WMD*=-6,05 [4,59; 7,50] p* <0,0001
<b>Profil bezpieczeństwa</b>		
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</b>		Peto OR*=2,21 [0,94; 5,17] p*=0,07
<b>Działania niepożądane</b>		RR*=1,21 [1,06; 1,39] p*=0,005
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>		Peto OR*=1,26 [0,47; 3,36] p*>0,05
<b>Reakcje w miejscu infuzji</b>		Peto OR*=1,73 [0,94; 3,18] p*=0,08

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Tabela 119. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [16] dotyczącego zastosowania infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które nie zostało włączone do metaanalizy.

Badanie [16]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody zamaskowania, badania, niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) w grupie kontrolnej. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
<b>Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu</b>	RR*=0,41 [0,11; 1,50] p*>0,05
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności</b>	Peto OR*=4,82 [0,26; 90,24] p*>0,05
<b>Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Peto OR*=15,27 [5,01; 46,49] p^<0,001; p* <0,05
<b>Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	MD*=-9,5 [-13,56; -5,44] p^<0,001; p* <0,05
Profil bezpieczeństwa	
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</b>	RR/PetoOR*=0,54 [0,06; 5,07] p*>0,05
<b>Działania niepożądane</b>	RR*=1,68 [1,25; 2,68] p* <0,05
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	RR*=0,52 [0,03; 9,66] p*>0,05
<b>Reakcje w miejscu infuzji</b>	RR*1,63 [0,25; 11,08] p*>0,05

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Tabela 120. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] i adalimumabu [27]-[32], [39]-[45] w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego infliksymabu z adalimumabem poprzez placebo (wspólny komparator).

Badania [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45] jedoośrodkowe: [1]-[4], wieloośrodkowe: [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45].	Jakość wyników: <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45]
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45]	Ocena poziomu dowodów: <b>A:</b> [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [27]-[32], [39]-[45] <b>B:</b> [1]-[4]
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji [17]-[18], brak opisu metody zamaskowania [17]-[18], [27]-[32], badania jednoośrodkowe [1]-[4], niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) w grupie kontrolnej [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [17]-[18], [39]-[45] utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): [5]-[7]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
<b>Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu</b>	RR*=1,37 [0,68; 2,78] p*=>0,05
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności</b>	Peto OR*=1,21 [0,27; 5,41] p*>0,05
<b>Pacjenci odpowiadający na leczenie – ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0–1</b>	RB*=1,27 [0,66; 2,46] p*>0,05

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



<b>Pacjenci z <math>\geq 75\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	RB* = 2,22 [0,64; 7,62] $p^* > 0,05$ Peto OR* = 1,80 [1,28; 2,51] $0,0001 < p^* < 0,001$ OR* = 3,85 [1,59; 9,30] $0,001 < p^* < 0,01$ RD* = 13,5 [8,5; 18,4] $p^* < 0,05$	
<b>Pacjenci z <math>\geq 90\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	RB* = 4,35 [1,00; 18,90] $0,01 < p^* < 0,05$ Peto OR* = 1,57 [1,09; 2,26] $0,01 < p^*$ ; $p < 0,05$ OR* = 5,46 [1,37; 21,79] $0,01 < p^* < 0,05$ RD* = 17,2 [9,6; 24,8] $p^* < 0,05$	
<b>Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	WMD* = -2,30 [-16,95; 12,35] $p^* > 0,05$	
<b>Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36</b>	Ocena stanu fizycznego (PCS)	WMD* = 1,38 [-27,44; 30,20] $p^* > 0,05$
	Ocena stanu psychicznego (MCS)	WMD* = 2,80 [-32,48; 38,08] $p^* > 0,05$
<b>Profil bezpieczeństwa</b>		
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</b>	Peto OR* = 8,66 [2,59; 28,99] $0,0001 < p^* < 0,001$	
<b>Działania niepożądane</b>	RR* = 1,14 [0,97; 1,34] $p^* > 0,05$	
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	Peto OR* = 1,21 [0,33; 4,41] $p^* > 0,05$	

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Tabela 121. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] i ustekinumabu [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego infliksymabu z ustekinumabem poprzez placebo (wspólny komparator).

<b>Badania [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61]</b>		
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] jedoośrodkowe: [1]-[4], wieloośrodkowe: [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61]	Jakość wyników: <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61]	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61]	Ocena poziomu dowodów: <b>A:</b> [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61] <b>B:</b> [1]-[4]	
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji [17]-[18], [61], brak opisu metody zamaskowania [17]-[18], [46]-[48], [49]-[52], [53]-[56], [57]-[58], [61], badania jednoośrodkowe [1]-[4], niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [17]-[18] (w grupie kontrolnej) [46]-[48], [57]-[58], utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników ( $> 20\%$ ): [5]-[7]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)	
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
<b>Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu</b>	RR* = 1,02 [0,48; 2,21] $p^* > 0,05$	
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności</b>	Peto OR* = 0,30 [0,06; 1,44] $p^* > 0,05$	
<b>Pacjenci odpowiadający na leczenie – ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0–1</b>	Peto OR* = 1,77 [1,30; 2,43] $0,0001 < p^* < 0,001$	
<b>Pacjenci z <math>\geq 75\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	RB* = 1,55 [0,83; 2,87] $p^* > 0,05$ Peto OR* = 1,42 [1,04; 1,93] $0,01 < p^* < 0,05$ OR* = 2,54 [1,23; 5,24] $0,01 < p^* < 0,05$ RD* = 13,1 [7,0; 19,2] $p^* < 0,05$	
<b>Pacjenci z <math>\geq 90\%</math> poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	RB* = 1,91 [0,60; 6,10] $p^* > 0,05$ Peto OR* = 0,82 [0,58; 1,15] $p^* > 0,05$ OR* = 2,05 [0,62; 6,76] $p^* > 0,05$ RD* = 9,6 [-3,6; 22,9] $p^* > 0,05$	
<b>Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	WMD* = -0,87 [-12,64; 10,90] $p^* > 0,05$	
<b>Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36</b>	Ocena stanu fizycznego (PCS)	WMD* = 2,17 [-23,95; 28,29] $p^* > 0,05$
	Ocena stanu psychicznego (MCS)	WMD* = 2,90 [-28,10; 33,90] $p^* > 0,05$
<b>Profil bezpieczeństwa</b>		
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</b>	Peto OR* = 2,21 $p^* = 0,07$	
<b>Działania niepożądane</b>	RR* = 1,12 [0,95; 1,32] $p^* > 0,05$	
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	Peto OR* = 1,49 [0,42; 5,31] $p^* > 0,05$	

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

**Tabela 122. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego [62] dotyczącego zastosowania infliksymabu w porównaniu do etanerceptu w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.**

Badanie [16]		
Rodzaj badania: randomizowane, brak danych dotyczących zamaskowania, jednośrodkowe, w układzie równoległym, podtyp IIA, brak danych jakiego typu ( <i>superiority/ non-inferiority</i> ).	Jakość wyników: <b>średnia</b>	
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>	
<p>Ograniczenia metodyki: brak opisu metody zamaskowania, badanie jednośrodkowe, niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu), utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (&gt;20%), badanie przedstawiono jedynie w oparciu o doniesienie konferencyjne, w którym brak wielu istotnych danych np. czy badanie było zamaskowane, opisu metody randomizacji, przyjętych założeń (badanie typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.</p>		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
<b>Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	Okres obserwacji 12 tygodni	RB* = 3,50 [1,71; 8,05] p <sup>^</sup> = 0,00; p* < 0,05
	Okres obserwacji 24 tygodnie	RB* = 2,07 [1,18; 3,97] p <sup>^</sup> = 0,01; p* < 0,05
Ogólna ocena pacjenta – zupełna/ dobra kontrola choroby (okres obserwacji 12 tygodni)	RB* = 1,34 [0,89; 2,14] p <sup>^</sup> = 0,15	
Czas trwania remisji [tygodnie] (okres obserwacji 24 tygodnie)	MD* = 1,8 [-7,36; 10,96] p <sup>^</sup> = 0,7	
Profil bezpieczeństwa		
<b>Działania niepożądane (okres obserwacji 24 tygodnie)</b>	<b>łagodne</b>	RR* = 1,17 [0,80; 1,76] p* > 0,05
	<b>ciężkie</b>	RR* = 0,92 [0,10; 8,53] p* > 0,05
	<b>poważne</b>	RR* = 0,46 [0,06; 3,32] p* > 0,05

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

**Tabela 123. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania infliksymabu [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18] i etanerceptu [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] w porównaniu do placebo w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego infliksymabu z etanerceptem poprzez placebo (wspólny komparator).**

Badania [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, podtyp IIA, typu <i>superiority</i> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] jedoośrodkowe: [1]-[4], wieloośrodkowe: [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]	Jakość wyników: <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71]	Ocena poziomu dowodów: <b>A:</b> [5]-[7], [8]-[13], [14]-[15], [17]-[18], [63]-[66], [67]-[68], [69], [70]-[71] <b>B:</b> [1]-[4]
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji [17]-[18], [70]-[71], niedokładny opis metody randomizacji [67]-[68], brak opisu metody zamaskowania [17]-[18], [70]-[71], badania jednośrodkowe [1]-[4], niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu) [1]-[4], [5]-[7], [8]-[13], [17]-[18] (w grupie kontrolnej) [69], [70]-[71], utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): [5]-[7]. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
<b>Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu</b>	RR* = 1,68 [0,75; 3,77] p* > 0,05
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności</b>	Peto OR = 0,30 [0,07; 1,31] p* > 0,05
<b>Pacjenci odpowiadający na leczenie – ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0–1</b>	RB* = 1,99 [0,83; 4,78] p* > 0,05
<b>Pacjenci z ≥75% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	RB* = 1,81 [0,84; 3,88] p* > 0,05 Peto OR* = 3,10 [2,06; 4,65] p* < 0,0001 OR* = 7,69 [3,28; 18,02] p* < 0,0001 RD* = 45,4 [39,9; 50,9] p* < 0,05
<b>Pacjenci z ≥90% poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI</b>	RB* = 3,71 [0,83; 16,52] p* > 0,05 Peto OR* = 1,61 [0,89; 2,88] p* > 0,05 OR* = 7,10 [1,55; 32,59] 0,01 < p* < 0,05

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



	RD*=42,0 [34,6; 49,4] p*<0,05
<b>Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI</b>	WMD*=40,80 [30,58; 51,02] p*<0,0001
<b>Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI</b>	WMD*=24,11 [5,88; 42,35] 0,001<p*<0,01
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
<b>Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych</b>	Peto OR*=4,70 [1,22; 18,20] 0,01<p*<0,05

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

## 14.15. TABELE POMOCNICZE

**Tabela 124. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii\*.**

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

**Tabela 125. Opis arkusza skali Jadad.**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i> )?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	<b>5 punktów</b>

**Tabela 126. Opis skali GRADE.**

Typ badania	Jakość dowodów naukowych
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka
Badania obserwacyjne	średnia
Inne typy badań	niska
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodyce badań	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie
poważne	-1
	+1

(randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	bardzo poważne	-2	wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki $\geq 2$ badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 127. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub metaanaliz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 128. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 129. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Sylwia Łopuch, Małgorzata Gawin

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna

Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań



---

Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna



## **Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa**

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.