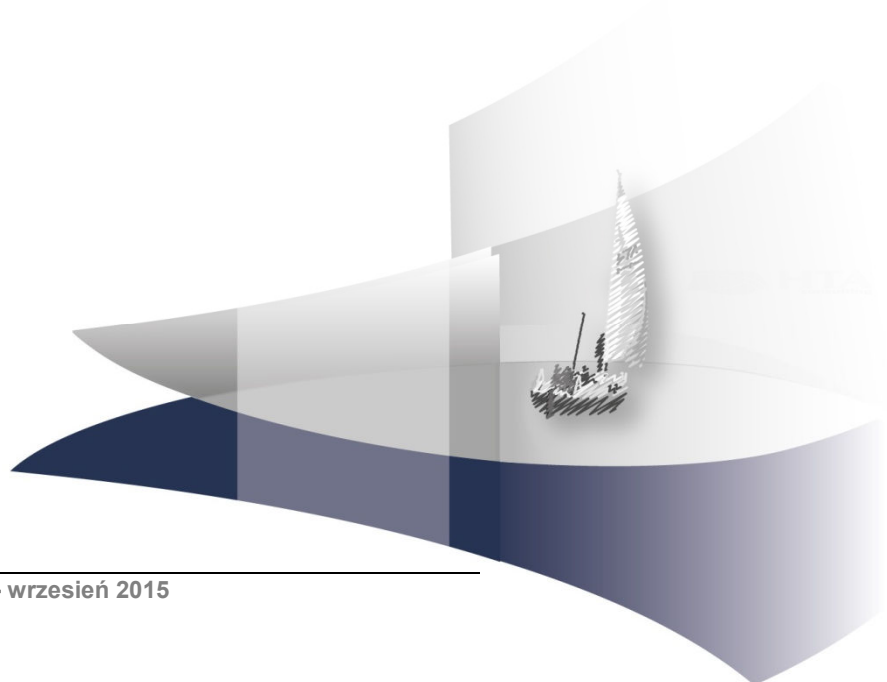


**ANALIZA KLINICZNA
Z ELEMENTAMI ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**COSENTYX®
W PORÓWNANIU Z INNYMI LEKAMI BIOLOGICZNYMI
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ PLACKOWATĄ
O NASILENIU UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO**

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 3 sierpnia 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

analiza wytycznych praktyki klinicznej, wyszukiwanie rekomendacji finansowych, analiza sposobów finansowania, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego, weryfikacja strategii wyszukiwania, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, obliczenia metodą MTC, opis wyników, wnioski końcowe, ograniczenia

[REDACTED]

opis problemu zdrowotnego, przeszukanie stron producentów leków, ekstrakcja danych z badań klinicznych, charakterystyka badań klinicznych, obliczenia, obliczenia metodą MTC, opis wyników, poszerzona analiza bezpieczeństwa, opis opracowań wtórnych, poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

charakterystyka interwencji, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz informacji medycznej, kwalifikowanie badań do analizy, PRISMA, ekstrakcja wyników z badań klinicznych, obliczenia metodą MTC, opis opracowań wtórnych

[REDACTED]

streszczenie, analiza sposobów finansowania wnioski końcowe, ograniczenia, opis opracowań wtórnych, dyskusja

[REDACTED]

streszczenie, obliczenia metodą MTC

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15
PL-02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	12
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy klinicznej	16
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	16
2. PROBLEM ZDROWOTNY	17
2.1. Definicja	17
2.2. Epidemiologia.....	18
2.2.1. Zapadalność i chorobowość w populacji polskiej	18
2.2.2. Populacja docelowa	18
2.3. Etiopatogeneza	20
2.4. Obraz kliniczny.....	21
2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania.....	22
2.5.1. Rozpoznanie	22
2.5.2. Ocena zaawansowania.....	22
2.6. Leczenie.....	23
2.6.1. Leczenie zewnętrzne/ miejscowe.....	23
2.6.2. Fototerapia.....	24
2.6.3. Leczenie ogólnoustrojowe.....	24
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	27
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej	27
3.1.1. Leki miejscowe.....	28
3.1.2. Fototerapia.....	29
3.1.3. Klastyczna terapia systemowa.....	29
3.1.4. Leczenie biologiczne.....	30
3.2. Status rejestracyjny leków biologicznych stosowanych w łuszczycy plackowatej.....	32
3.3. Praktyka kliniczna w Polsce	33
3.4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	34
3.4.1. Finansowanie w ramach programu lekowego	34
3.4.2. Finansowanie w ramach leczenia szpitalnego	36
3.5. Rekomendacje finansowe agencji HTA	37
3.6. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	41

3.7. Definiowanie problemu decyzyjnego	42
4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	44
4.1. Sekukinumab (Cosentyx)	44
4.2. Adalimumab (Humira)	44
4.3. Etanercept (Enbrel)	46
4.4. Infliksymab (Inflectra/Remicade/Remsima)	47
4.5. Ustekinumab (Stelara)	48
5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	50
5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia	50
5.1.1. Kryteria włączenia	50
5.1.2. Kryteria wykluczenia	52
5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych	52
5.2.1. Strategia wyszukiwania	52
5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	53
5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji	54
5.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji	54
5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	55
5.4. Analiza statystyczna wyników	55
5.4.1. Porównanie bezpośrednie	55
5.4.2. Porównanie pośrednie	56
5.5. Analiza homogeniczności badań klinicznych	57
5.6. Ocena siły dowodów naukowych	58
6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	59
6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	61
6.2.1. Metodyka	61
6.2.2. Populacja	65
6.2.3. Interwencja i komparatory	69
6.2.4. Punkty końcowe	74
6.2.5. Ryzyko wyjściowe	80
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	83
7.1. SEC vs PLC	83
7.1.1. Kontrola objawów choroby	83
7.1.2. Jakość życia	85
7.1.3. Autoadministracja leku	86
7.1.4. Profil bezpieczeństwa	86

7.2. SEC vs ETA(100).....	90
7.2.1. Kontrola objawów choroby.....	90
7.2.2. Jakość życia.....	91
7.2.3. Profil bezpieczeństwa.....	92
7.3. SEC vs UST.....	93
7.3.1. Kontrola objawów choroby.....	93
7.3.2. Jakość życia.....	94
7.3.3. Profil bezpieczeństwa.....	95
7.4. Wyniki porównania pośredniego SEC vs ADA, ETA(50) oraz INF.....	96
7.4.1. Kontrola objawów choroby.....	97
7.4.2. Jakość życia.....	97
7.4.3. Profil bezpieczeństwa.....	98
7.5. Podsumowanie.....	99
8. SKUTECZNOŚĆ DŁUGOTERMINOWA SEKUKINUMABU I KOMPparatorów.....	101
8.1. Odpowiedź na leczenie podczas rocznej terapii SEC.....	101
8.2. Odpowiedź na leczenie podczas fazy przedłużonej.....	102
9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	107
9.1. Alerty bezpieczeństwa.....	107
9.1.1. Adalimumab.....	107
9.1.2. Etanercept.....	108
9.1.3. Infliksymab.....	108
9.1.4. Ustekinumab.....	109
9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	109
10. OPRACOWANIA WTÓRNE.....	113
11. WNIOSKI.....	117
12. OGRANICZENIA.....	119
13. DYSKUSJA.....	121
14. BIBLIOGRAFIA.....	125
15. SPIS TABEL.....	138
16. SPIS RYSUNKÓW.....	140

INDEKS SKRÓTÓW

- AAD** Amerykańska Akademia Dermatologiczna
(*American Academy of Dermatology*)
- ACD** Australijskie Stowarzyszenie Dermatologiczne
(*The Australasian College of Dermatologists*)
- ACCEPT** Akronim badania klinicznego
(*A phase 3 Active Comparator (CNTO 1275/Enbrel) Psoriasis Trial*)
- ADA** Adalimumab
(*Adalimumab*)
- AE** Działanie niepożądane
(*Adverse Event*)
- ALT** Aminotransferaza alaninowa
(*Alanine Aminotransferase*)
- Anty-TNF** Antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF)
(*anti-Tumour Necrosis Factor*)
- AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
(*Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland*)
- AST** Aminotransferaza asparaginianowa
(*Aspartate Aminotransferase*)
- ATC** Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
(*Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system*)
- BAD** Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów
(*The British Association of Dermatologists*)
- bd** Brak danych
- BIW** Podanie leku dwa razy w tygodniu
(*Biweekly*)
- BMI** Wskaźnik masy ciała
(*Body Mass Index*)
- BSA** Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe
(*Body Surface Area*)
- BVDD** Niemiecki Związek Dermatologów
(*Berufsverband Deutscher Dermatologen*)
- CADTH** Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych
(*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)
- CDA** Kanadyjskie Stowarzyszenie Dermatologiczne
(*Canadian Dermatology Association*)
- CDLQI** Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci
(*Children's Dermatology Life Quality Index*)

- CHAMPION** Akronim badania klinicznego
(*Comparative Study of Humira vs Methotrexate vs Placebo in Psoriasis Patients*)
- CRD** Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
(*The Centre for Reviews and Dissemination*)
- CRP** Białko C-reaktywne
(*C- reactive protein*)
- ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego
(*Summary of Product Characteristics*)
- CI** Przedział ufności; przedział, w obrębie którego, z przyjętym prawdopodobieństwem, (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia)
(*Confidence Interval*)
- CLEAR** Akronim badania klinicznego
(*A 52-week, multicenter, randomized, double blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis*)
- CSA** Cyklosporyna A
(*Cyclosporine A*)
- DDG** Niemieckie Stowarzyszenie Dermatologiczne
(*Deutsche Dermatologische Gesellschaft*)
- DLQI** Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia
(*Dermatology Life Quality Index*)
- DMARDs** Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
(*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*)
- EADV** Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
(*European Academy of Dermatology and Venereology*)
- EMA** Europejska Agencja Leków
(*European Medicines Agency*)
- EOW** Podanie leku co dwa tygodnie
(*Every Other Week*)
- EQ-5D** Kwestionariusz EuroQoL 5D
(*EuroQoL 5D health questionnaire*)
- ERASURE** Akronim badania klinicznego
(*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*)
- ETA (100)** Etanercept podawany w dawce tygodniowej 100 mg
(*Etanercept*)
- ETA (50)** Etanercept podawany w dawce tygodniowej 50 mg
(*Etanercept*)
- EXPRESS** Akronim badania klinicznego
(*The long-term European Infliximab for Psoriasis Efficacy and Safety Study*)
- EXPRESS II** Akronim badania klinicznego
(*Evaluation of Infliximab for Psoriasis in a Remicade Efficacy and Safety Study*)

FDA	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>)
FEATURE	Akronim badania klinicznego (<i>A phase 3 first study of secukinumab in PFS in subjects with chronic plaque-type psoriasis: response at 12 weeks</i>)
FIXTURE	Akronim badania klinicznego (<i>Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis</i>)
G/ GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus Zapalenia Wątroby Typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
GDO	Infekcje Górnych Dróg Oddechowych
IL-12/23	Interleukina 12/23 (<i>Interleukin 12/23</i>)
INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
INF	Inflixymab (<i>Infliximab</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
i.v.	Dożylnie podanie leku (<i>Intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JUNCTURE	Akronim badania klinicznego (<i>Judging the efficacy of secukinumab in patients with psoriasis using autoinjector: a clinical trial evaluating treatment results</i>)
LOTUS	Akronim badania klinicznego (<i>A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis</i>)
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów (<i>Psoriatic arthritis</i>)

MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (<i>Major Adverse Cardiac Events</i>)
mc	Masa ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Agencja regulująca produkty lecznicze i leki (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mIGA	Zmodyfikowana całościowa ocena badacza (<i>Investigator's Global Assessment modified 2011</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy (zdarzenie)
N	Liczebność grupy
NAIL	Akronim badania klinicznego (<i>A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis</i>)
NAPSI	Wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci (<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (<i>Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Statistically Not Significant</i>)
NYHA (np. I/II)	Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (aktywność fizyczna nie powoduje (I)/ powoduje niewielkie (II) zmęczenie, duszność, kołatanie serca) (<i>New York Heart Association</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)

- p** Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
(*P-value*)
- PASI (np. PASI75)** Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy; np. PASI75 oznacza 75-procentową poprawę objawów w zakresie zmian skórnych w łuszczycy
(*Psoriasis Area and Severity Index*)
- PBAC** Australijska agencja HTA
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
- PEARL** Akronim badania klinicznego
(*A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients*)
- PGA** Ogólna Ocena Stanu Pacjenta
(*Physician's Global Assessment*)
- PHOENIX 1** Akronim badania klinicznego
(*A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis*)
- PHOENIX 2** Akronim badania klinicznego
(*A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis*)
- PICO** Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
(*Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
- PLC** Placebo
(*Placebo*)
- PP** Analiza zgodna z protokołem
(*Per Protocol Analysis*)
- PRISTINE** Akronim badania klinicznego
(*Study Evaluating Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis*)
- PSSI** Wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy skóry głowy
(*Psoriasis Scalp Severity Index*)
- PTD** Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
- PUVA** Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu
(*Psoralen and Ultraviolet Therapy*)
- QW** Podanie leku raz na tydzień
(*Once a Week*)
- RCT** Badanie randomizowane
(*Randomised Controlled Trial*)
- RD** Różnica ryzyk; różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej; wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej
(*Risk Difference*)
- REVEAL** Akronim badania klinicznego
(*Randomized Controlled Evaluation of Adalimumab Every Other Week Dosing in Moderate to Severe Psoriasis Trial*)
- RR** Ryzyko względne; stosunek ryzyka w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej; im bardziej wartość RR oddala się od 1, tym większa jest różnica wpływu między porównywanymi interwencjami
(*Relative Risk*)

RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	Podskórne podanie leku (<i>Subcutaneous</i>)
SADV	Hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii (<i>Spanish Association of Dermatologist and Venereologist</i>)
SAE	Poważne działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SEC	Sekukinumab (<i>secukinumab</i>)
SIAQ	Kwestionariusz SIAQ (<i>Self-Injection Assessment Questionnaire</i>)
SID	Towarzystwo Badań Dermatologicznych (<i>Society for Investigative Dermatology</i>)
SIGN	Szkocka agencja rządowa, zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej (<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
sPGA	Statyczna ocena ogólnego stanu pacjenta przez lekarza (<i>Static Physician Global Assessment</i>)
TCS	Kortykosteroidy stosowane miejscowo (<i>Topical corticosteroids</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (<i>Tumour Necrosis Factor</i>)
TNFR	Receptor dla czynnika martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST (45)	Ustekinumab podawany w dawce 45 mg (<i>Ustekinumab</i>)
UST (90)	Ustekinumab podawany w dawce 90 mg (<i>Ustekinumab</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sekukinumabu (SEC) względem placebo (PLC) oraz aktywnych komparatorów: adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), infliksymabu (INF) i ustekinumabu (UST) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA >10% oraz DLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane, po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (RCT) bezpośrednio porównujących SEC z wybranymi komparatorami, a także prac oceniających poszczególne opcje między sobą oraz względem placebo (PLC) w celu utworzenia sieci porównań dla metaanalizy sieciowej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 2166 niepowtarzających się publikacji, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 280 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 35 badań RCT, których wyniki przedstawiono w 131 publikacjach.

Spośród 35 włączonych badań 5 RCT oceniało SEC w porównaniu z PLC (4 RCT), ETA w dawce tygodniowej 100 mg (1 RCT) oraz UST w dawce zależnej od masy ciała (1 RCT). W 29 pracach kryteria kwalifikacji pacjentów do badań obejmowały ≥ 10 -procentowe zajęcie powierzchni ciała przez zmiany chorobowe i/lub ocenę PASI, gdy > 10 lub > 12, a więc były zbieżne z definicją populacji docelowej w odniesieniu do stopnia zaawansowania objawów choroby. Pozostałe 2 prace (Chaudhari 2001 oraz M02-528) pozwalały na włączenie pacjentów z niższym stopniem nasilenia choroby, przy czym w każdym z nich parametry wyjściowe populacji wskazywały, iż przeważająca większość chorych spełniała kryteria populacji docelowej w niniejszej analizie. Wszystkie odnalezione badania RCT zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych, w większości przypadków z zachowaniem podwójnego zaślepienia. Wiarygodność metodologiczną zdecydowanej większości prac ocenianą w skali Jadad szacowano w zakresie od umiarkowanej do bardzo dobrej (3–5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji były brak opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Wyniki analizy skuteczności

SEC vs PLC

W porównaniu bezpośrednim po 12 tygodniach terapii wykazano istotną statystycznie przewagę SEC nad PLC w zakresie kontroli objawów choroby wyrażonej PASI75 (OR = 86,50 [57,13; 130,98]), PASI90 (OR = 98,19 [50,07; 192,57]), PASI100 (OR = 77,39 [26,53; 225,79]), oceną „czysta” lub „prawie czysta” w skali mIGA (OR = 76,55 [45,64; 128,37]), a także redukcją nasilenia objawów świądu, bólu, oraz łuski w 10-stopniowej skali *Psoriasis Symptom Diary*. Ponadto, pacjenci otrzymujący SEC w porównaniu z grupą PLC raportowali wyższą jakość życia mierzoną za pomocą skali DLQI (MD = -9,45 [-11,31; -7,59]) i EQ-5D (MD = 20,14 [17,62; 22,67]).

SEC vs ETA(100)

Po 12 tygodniach leczenia SEC wykazuje przewagę nad ETA podawanym w dawce 50 mg dwa razy w tyg. (ETA(100)) w zakresie kontroli objawów choroby wyrażonej PASI75 (OR = 4,29 [3,05; 6,03]), PASI90 (OR = 4,52 [3,19; 6,39]), PASI100 (OR = 7,03 [3,88; 12,72]), oceną „czysta” lub „prawie czysta” w skali mIGA (OR = 4,46 [3,20; 6,22]), a także redukcją nasilenia objawów świądu, bólu, oraz łuski w 10-stopniowej skali *Psoriasis Symptom Diary*. Ponadto, pacjenci otrzymujący SEC w porównaniu z ETA(100) raportowali wyższą jakość życia mierzoną za pomocą skali DLQI (██████████) i EQ-5D (██████████).

SEC vs UST(45/90)

Po 16 tygodniach leczenia SEC wykazuje przewagę nad UST, podawanym w dawce 45 mg lub 90 mg na tydzień w zależności od masy ciała, w zakresie kontroli objawów choroby wyrażonej PASI75 (OR = 2,83 [1,7; 4,71]), PASI90 (OR = 2,77 [1,97; 3,90]), PASI100 (OR = 2,01 [1,46; 2,77]), oceną „czysta” lub „prawie czysta” w skali mIGA (OR = 2,34 [1,63; 3,38]), a także redukcją nasilenia objawów świądu, bólu, oraz łuski w 10-stopniowej skali *Psoriasis Symptom Diary*. Ponadto, pacjenci otrzymujący SEC w porównaniu z UST raportowali wyższą jakość życia mierzoną za pomocą skali DLQI (██████████) przy porównywalnym wyniku w skali EQ-5D (██████████).

Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego wskazują na znamienne statystycznie przewagę SEC nad ADA oraz ETA w dawce 50 mg na tydzień (ETA(50)) w zakresie kontroli objawów choroby wyrażonej prawdopodobieństwem uzyskania PASI75, PASI90, PASI100 oraz oceny „czysta” lub „prawie czysta” w skali 0-1 mIGA/PGA. Ponadto, SEC, w porównaniu z ETA, w znamienne statystycznie sposób wpływa na poprawę jakości życia, zdefiniowaną jako szansa uzyskania wyniku 0 lub 1 w skali DLQI, jak również średnia zmiana oceny DLQI. Natomiast SEC w porównaniu z INF wykazuje porównywalną skuteczność w odniesieniu do redukcji objawów chorobowych oraz poprawy jakości życia (szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli).

Oceniane punkty końcowe	SEC vs		
	ADA	ETA(50)	INF
	Dane dychotomiczne (OR [95% CI])		
PASI75	2,85 [1,63; 4,99]	6,13 [4,16; 9,03]	0,62 [0,29; 1,32]
PASI50	5,59 [2,68; 11,65]	9,38 [6,29; 13,99]	0,82 [0,39; 1,71]

Oceniane punkty końcowe	SEC vs		
	ADA	ETA(50)	INF
PASI90	4,1 [1,84; 9,14]	11,78 [6,47; 21,44]	0,73 [0,19; 2,86]
PASI100	8,68 [2,03; 37,06]	13,22 [2,5; 70,07]	0 [0; 1674304,05]
mIGAa 0-1 ^a	2,57 [1,58; 4,18]	8,99 [6,39; 12,64]	0,54 [0,28; 1,04]
DLQI 0-1	1,46 [0,29; 7,4]	9,21 [2,75; 30,82]	bd
Dane ciągłe (MD [95% CI])			
Zmiana DLQI	-1,79 [-3,97; 0,39]	-3,69 [-6,29; -1,1]	0,43 [-1,72; 2,58]

a) w badaniach dla komparatorów oceniano PGA.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

SEC vs PLC

Po 12 tygodniach leczenia SEC w porównaniu z PLC nie zwiększał odsetka chorych doświadczających ciężkich działań niepożądanych (OR = 1,18 [0,54; 2,56]), zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia (OR = 0,90 [0,35; 2,28]), a także nie wpływał na ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardzieli, świądu, dolegliwości bólowych, nudności, kandydozy, neutropenii oraz szeregu innych zdarzeń. Z kolei, w grupie leczonych SEC stwierdzono wyższy niż w ramionach PLC odsetek chorych doświadczających działań niepożądanych ogółem (OR = 1,34 [1,08; 1,66]), infekcji ogółem (OR = 1,76 [1,33; 2,34]), infekcje GDO (OR = 4,83 [1,52; 15,36]) i biegunki (3,28 [1,38; 7,77]).

SEC vs ETA(100)

Po 12-tygodniowym okresie leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEC oraz ETA(100) w odniesieniu do odsetkach chorych doświadczających działań niepożądanych ogółem (OR = 0,92 [0,67; 1,25]), ciężkich działań niepożądanych (OR = 1,33 [0,29; 5,97]) oraz zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia (OR = 0,66 [0,18; 2,35]), a także w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych, w tym infekcji ogółem, infekcje GDO, zapalenia nosogardzieli, bólu głowy, świądu, bólu gardła, biegunki, kaszlu, nudności i innych.

SEC vs UST(45/90)

Po 16-tygodniowym okresie leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEC oraz UST w odniesieniu do odsetków chorych doświadczających działań niepożądanych ogółem (OR = 1,28 [0,94; 1,75]), ciężkich działań niepożądanych (OR = 1,00 [0,41; 2,44]) oraz zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia (OR = 0,75 [0,17; 3,38]). Analiza poszczególnych zdarzeń wykazała, iż SEC w porównaniu z UST charakteryzował się niższym odsetkiem osób doświadczających świądu uogólnionego (OR = 0,12 [0,02; 0,99]), z kolei szansa wystąpienia pozostałych działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami.

Wyniki porównania pośredniego

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż SEC charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do ADA, ETA(50) oraz INF w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych o ciężkim nasileniu. SEC cechował się niższym w porównaniu z INF (OR = 0,26 [0,07; 0,92]) oraz porównywalnym z pozostałymi opcjami ryzykiem zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu.

SEC w porównaniu z aktywnymi terapiami ADA i INF charakteryzował się porównywalnym ryzykiem wystąpienia bólu głowy, infekcji ogółem i zapalenia nosogardzieli, zaś w porównaniu z ADA, INF i ETA(50) charakteryzował się również porównywalnym ryzykiem wystąpienia świądu, oraz nudności. Z kolei infekcje GDO występowały znamienne częściej u osób leczonych SEC niż u pacjentów otrzymujących ETA(50) (OR = 2,11 [1,02; 4,38]) oraz INF (OR = 2,56 [1,18; 5,57]), i z porównywalną częstością do grupy otrzymującej ADA.

■ Wnioski końcowe

Sekukinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Sekukinumab w porównaniu do ETA, ADA oraz UST charakteryzuje się wyższą skutecznością w odniesieniu do redukcji objawów choroby w ocenie PASI i mIGA/PGA, w większym stopniu wpływa na poprawę jakości życia oraz pozwala na uzyskanie porównywalnych do INF korzyści klinicznych. Sekukinumab posiada akceptowalny, podobny do komparatorów, profil bezpieczeństwa, przez co stanowi opcję korzystną w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sekukinumabu (SEC) względem placebo (PLC) oraz aktywnych komparatorów: adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), infliksymabu (INF) i ustekinumabu (UST) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA >10% oraz DLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (tzn. pacjenci, u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi odpowiednio: PASI > 10, BSA >10% oraz > DLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły powikłania po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA
Oceniana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Sekukinumab
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Etanercept • Infliksymab • Ustekinumab
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia zmian łuszczycowych oceniana przy użyciu wskaźników: PASI, mIGA (PGA) • jakość życia oceniana z użyciem wskaźników DLQI, EQ-5D <p>Analiza bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • działania niepożądane (ogółem, ciężkie, infekcje, nowotwory, zaburzenia wątrobowe), • utrata z badania, w tym z powodu działań niepożądanych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Łuszczycyca jest grudkowo-nabłonkową (ang. *papulosquamous*), przewlekłą chorobą ogólnoustrojową o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nawrotowym przebiegiem. Zmiany chorobowe w łuszczycy obejmują głównie obszar skóry oraz stawów. [1–3]

Wyróżnia się następujące typy łuszczycy:

- **Łuszczycyca plackowata (zwykła)** (ang. *plaque psoriasis*) – najczęściej występująca forma łuszczycy, dotycząca ok. 75% wszystkich pacjentów z łuszczycą. Charakteryzuje się rumieniowatymi zmianami, dobrze wyodrębnionymi od zdrowej tkanki. W początkowym stadium może składać się z drobnych płaskich wykwitów, które w dalszych stadiach choroby rozciągają się i zlewają ze sobą, tworząc duże wypukłe blaszki łuszczycowe. Wykwity najczęściej zlokalizowane są w obrębie skóry głowy, tułowia, pośladków oraz kończyn (w szczególności okolic kolan i łokci). [1, 4, 5]
- **Łuszczycyca kropelkowata** (ang. *guttate psoriasis*) – charakteryzuje się nagłym pojawieniem się dużej liczby drobnych (2–10 mm) wykwitów łuszczycowych w obrębie tułowia i kończyn. [1, 4]
- **Łuszczycyca odwrócona** (ang. *inverse psoriasis*) – charakteryzuje się obecnością pozbawionych łusek wykwitów, które mają postać drobnych zaczerwienionych grudek. Zmiany obejmują powierzchnie zgięciowe, przede wszystkim pod piersiami, w okolicach krocza oraz pach. [1]
- **Łuszczycyca krostkowa uogólniona (typu von Zumbusha)** (ang. *generalised pustular psoriasis (von Zumbusch)*) – rzadka postać aktywnej, niestabilnej łuszczycy. Objawia się obecnością jałowych krost pokrywających znaczną część tułowia i kończyn. Pojawieniu się zmian towarzyszy najczęściej gorączka. [1, 4]
- **Łuszczycyca krostkowa dłoni i stóp** (ang. *palmoplantar pustulosis*) – objawia się obecnością jałowych krost na tle zarumienionej i pokrytej łuskami skóry stóp lub dłoni. Zmianom skórnym często towarzyszą zmiany paznokci. [1]
- **Erythrodermia łuszczycowa** (ang. *erythrodermic psoriasis*) – dotyczy rozległego objęcia większości powierzchni ciała. Możliwe jest nagłe pojawienie się tej formy łuszczycy lub stopniowy jej rozwój z innych form łuszczycy. [3]

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Zapadalność i chorobowość w populacji polskiej

W poszukiwaniu wskaźników epidemiologicznych dotyczących zapadalności oraz chorobowości dla populacji polskiej przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej (Pubmed) oraz zasobów Internetu. W wyniku tak przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zapadalności na łuszczycę w Polsce. Zidentyfikowano jedną pozycję bibliograficzną (Łuczowska 2005 [6]), w której chorobowość związaną z łuszczycą w Polsce określono na poziomie 2%, ale powyższe dane nie zostały oparte na konkretnym badaniu, zatem tych danych nie można uznać za wiarygodne. W związku z tym wykorzystano wyniki badań z innych państw w Europie. W publikacji Augustin 2010 [7] dokonano analizy danych około 1,3 mln osób ubezpieczonych w ramach obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego w Niemczech. Do badania wybrano populację osób, u których w 2005 roku została zdiagnozowana łuszczycą. Wyznaczona średnia chorobowość łuszczycy w badanej grupie wyniosła 2,53%. Natomiast badanie Seminara 2011 [8] oparte zostało na populacji liczącej około 7,5 mln pacjentów z Wielkiej Brytanii zarejestrowanych w bazie danych THIN. Oszacowana średnia chorobowość w tej grupie wyniosła 1,87%. Na podstawie tych wyników można przypuszczać, że chorobowość łuszczycy w Polsce mieści się w zakresie 1,87–2,53%.

2.2.2. Populacja docelowa

Chorobowość łuszczycy, wyznaczona na podstawie dwóch badań populacyjnych (Seminara 2011 [8] i Augustin 2010 [7]), mieści się w przedziale 1,87–2,53%. Kolejnym krokiem oszacowania liczebności populacji docelowej jest określenie chorobowości łuszczycy plackowatej. W tym celu wykorzystano badanie Dubertret 2006 [5] oparte na wynikach anonimowych ankiet przeprowadzonych wśród członków stowarzyszenia chorych na łuszczycę z Belgii, Czech, Finlandii, Francji, Niemiec, Włoch i Holandii w 2002 roku. W sumie rozesłano około 50 tys. kwestionariuszy. Spośród osób chorych na łuszczycę, u 75% została rozpoznana łuszczycą plackowatą.

W populacji docelowej stopień ciężkości choroby u osób z łuszczycą plackowatą obejmuje postać umiarkowaną i ciężką. Dodatkowym warunkiem jest brak odpowiedzi na leczenie, zatem pacjenci ci powinni być objęci opieką dermatologiczną. Potrzebny odsetek osób będących pod opieką poradni specjalistycznej zaczerpnięto z publikacji Lebwohl 2014 [9]. W badaniu dane zostały zebrane wśród około 3 tys. osób w przedziale wiekowym 18–97 lat chorych na łuszczycę z Ameryki Północnej (Stany Zjednoczone, Kanada) i Europy (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania). Na podstawie ankiet stwierdzono, że spośród chorych na łuszczycę w Europie, 49% korzystało z pomocy medycznej w ciągu ostatnich 12 miesięcy, a jedynie 55% spośród nich było pod stałą opieką poradni dermatologicznej, co oznacza, że 27% pacjentów chorych na łuszczycę wymaga stałej opieki dermatologicznej. Odsetek osób z ciężką postacią łuszczycy spośród objętych opieką dermatologa

oszacowano na podstawie badania Palotai 2010 [10], które przeprowadzono w 2008 roku wśród dermatologów z Europy Środkowej i Wschodniej (Czech, Estonii, Węgier, Łotwy, Litwy, Polski, Rumunii, Słowacji i Słowenii) na próbie liczącej 913 pacjentów (w tym 210 z Polski) chorych na łuszczycę plackowatą. Dla badanej populacji zaprezentowano wartości średnie, mediany i odchylenia standardowe dla poszczególnych współczynników oceny stopnia zaawansowania łuszczycy plackowatej (BSA, PASI i DLQI), z rozróżnieniem na państwa biorące udział w badaniu, a także podano globalne korelacje pomiędzy współczynnikami BSA, PASI i DLQI. Na podstawie tych wyników populację chorych z wartościami współczynników PASI lub BSA powyżej 10 i DLQI powyżej 10 oszacowano na 43,10%.

Kolejnym czynnikiem warunkującym możliwość włączenia do programu leczenia łuszczycy plackowatej jest zakwalifikowanie pacjentów do leczenia systemowego. Na podstawie wspomnianej już wcześniej publikacji Palotai 2010 [10] odsetek osób z ciężką postacią łuszczycy objętych leczeniem systemowym oszacowany został na poziomie 58%.

Na podstawie wyników badania Feldman 2005 określono odsetek pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, oraz u których występują przeciwwskazania i/lub nietolerancja na takie leczenie. [11] Efektywność leczenia ogólnego oceniano po 12, 26 i 52 tygodniach terapii na podstawie danych około 2 tys. pacjentów z rejestru ubezpieczeń zdrowotnych w USA. Ryzyko wystąpienia niepowodzenia rosło wraz z upływem czasu – najwyższy odsetek chorych nieskutecznie leczonych, wynoszący 19,8%, obserwowano w 52. tygodniu terapii.

Zatem, na podstawie opisanego powyżej oszacowania, liczebność populacji docelowej mieści się w przedziale 5902–7986. Kolejne kroki obliczeń podsumowano poniżej (Tabela 2), szczegóły oszacowań zaprezentowano w Analizie wpływu na budżet. [12]

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło	Populacja
Populacja dorosłych w Polsce	-	GUS [13]	31 517 506
Chorobowość łuszczycy	1,87–2,53%	Badanie epidemiologiczne Augustin 2010 [7]	589 283–797 393
Chorobowość łuszczycy plackowatej	75,00%	Badania epidemiologiczne Dubertret 2006 [5]	441 962–598 045
Chorzy objęci opieką w ciągu ostatnich 12 miesięcy	49,00%	Badanie epidemiologiczne Lebwohl 2014 [9]	216 562–293 042
Chorzy objęci opieką dermatologiczną	55,00%	Badanie epidemiologiczne Lebwohl 2014 [9]	119 109–161 173
Chorzy z ciężką i umiarkowaną postacią łuszczycy: PASI lub BSA powyżej 10 i DLQI powyżej 10	43,10%	Badanie epidemiologiczne Palotai 2010 [10]	51 393–69 543
Pacjenci objęci leczeniem systemowym	58,00%	Badanie epidemiologiczne Palotai 2010 [10]	29 808–40 335 ^a

Parametr	Wartość	Źródło	Populacja
Pacjenci z brakiem odpowiedzi na terapię systemową po 52 tygodniach (populacja docelowa)	19,80%	Badania epidemiologiczne Feldman 2005 [11]	5902–7986

a) populacja ogólna - liczba osób ze wskazaniami do terapii SEC.

2.3. Etiopatogeneza

Dokładny mechanizm powstawania łuszczycy nie został poznany; wiadomo jednak, że choroba rozwija się na skutek czynników genetycznych i środowiskowych.

Czynniki genetyczne

Etiologia łuszczycy ma silną komponentę dziedziczną – krewni pierwszego stopnia mają 4–6-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z populacją ogólną. Analiza sprzężeń wykazała 10 regionów chromosomalnych, nazwanych PSORS1–PSORS10, istotnie związanych z rozwojem łuszczycy. [14] Ponadto, w badaniach asocjacyjnych całego genomu (ang. *Genome Wide Association Studies*, GWAS) zidentyfikowano szereg genów zwiększających podatność na łuszczycę. Są to geny związane z odpowiedzią immunologiczną (interferon (IFN), czynnik transkrypcyjny NF-κB), geny związane z interleukiną 17 (IL-17) (IL12B, IL23A, IL23R, TRAF3IP2, TYK2) oraz z procesem różnicowania keratynocytów (LCE3B oraz LCE3C). [15]

Immunopatologia

Łuszczycyca należy do grupy chorób o podłożu autoimmunologicznym. Rozwój choroby uzależniony jest od mechanizmów wynikających z interakcji pomiędzy limfocytami T, cytokinami prozapalnymi oraz keratynocytami. Według dostępnych danych głównymi komórkami w patogenezie łuszczycy są limfocyty Th CD4+ (Th1, Th17, Th22) oraz Tc CD8+ (Tc1, Tc17, Tc22), znajdujące się w warstwie skóry właściwej. Produkują one szereg cytokin, m.in. IFN γ , TNF α , IL-17A, IL-17F, IL-22, które infiltrują warstwę naskórka. W patogenezie łuszczycy biorą także udział inne komórki, takie jak keratynocyty, komórki tuczne, neutrofile, komórki NK, makrofagi oraz komórki dendrytyczne. Mieloidalne komórki dendrytyczne specyficzne dla łuszczycy (Tip-DCs) pod wpływem różnorodnych czynników (IL, TNF, IFN) produkują mediatory prozapalne (m.in. indukowaną syntazę tlenu azotu (iNOS) i TNF α) oraz IL-20, która stymuluje proliferację keratynocytów, oraz interleukiny IL-12 i IL-23. IL-12 oraz IL-23 indukujące różnicowanie naiwnych (dziewiczych) limfocytów CD4+ odpowiednio w limfocyty Th1 i Th17. Proces ten wydaje się kluczowy w patogenezie łuszczycy. Szczególnie istotny w procesie powstawania łuszczycy jest najprawdopodobniej szlak IL-23/Th17. Wiele genów związanych z tym szlakiem zostało w badaniach ludzkiego genomu zidentyfikowanych jako zwiększające podatność na łuszczycę. [15, 16]

Komórki skóry, w tym fibroblasty, komórki endotelialne i keratynocyty biorą udział w procesie tworzenia wykwitów łuszczycowych. Keratynocyty uważane są za główne komórki odpowiadające na napływ prozapalnych cytokin. Utrzymują one i zwiększają stan zapalny skóry poprzez ekspresję

peptydów antydrobnoustrojowych (ang. *antimicrobial peptides*, AMPs), chemokin, cytokin, czynników wzrostu o działaniu neoangiogennym oraz metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. [15]

Czynniki środowiskowe

Poza czynnikami genetycznymi zidentyfikowano również szereg czynników środowiskowych, które wpływają na rozwój łuszczycy lub zaostrzenie istniejącej choroby. Do czynników mających najsilniejszy wpływ należą palenie papierosów oraz otyłość. Ponadto stwierdzono związek pomiędzy konsumpcją alkoholu, dietą, infekcjami, przyjmowanymi lekami oraz stresem, a rozwojem i progresją choroby. [17]

2.4. Obraz kliniczny

Łuszczyca wykazuje znaczne zróżnicowanie pod względem morfologii, lokalizacji zmian oraz stopnia ich nasilenia. Do najbardziej charakterystycznych objawów występujących w przebiegu klinicznym łuszczycy należą wypukłe wykwity w postaci grudek (<1 cm średnicy) lub blaszek (>1 cm średnicy). Zmiany te są zwykle rumieniowate o kolistym kształcie, wyraźnie wyodrębnione od zdrowej tkanki i pokryte biało-srebrzystą łuską, po zdrapaniu której występuje punktowe krwawienie (objaw Auspitz). Mogą ograniczać się do pojedynczych niewielkich wykwitów lub tworzyć duże zmiany rozlane po większych powierzchniach ciała. Wykwity łuszczycowe najczęściej zlokalizowane są symetrycznie w obrębie skóry głowy, łokci, kolan, pleców, w okolicach odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa oraz w obrębie zgięć ciała. Mogą się również pojawiać w miejscu urazów naskórka (objaw Köbnera). Zmianom skórnym często towarzyszą zmiany w obrębie paznokci. Wykwity mogą występować przewlekłe w stałej formie lub pojawiać się nagle, z szybką progresją i zajęciem dużej powierzchni ciała. Nieleczona i niekontrolowana łuszczyca może doprowadzić do wystąpienia erytrodermii łuszczycowej, czyli do zajęcia rozległej powierzchni skóry przez zmiany chorobowe. [1, 2]

Ocena histologiczna wykwitów łuszczycowych wykazuje hiperprolifrację keratynocytów z parakeratozą¹, wzmożoną angiogenezę oraz infiltrację przez komórki układu odpornościowego, takie jak limfocyty T, neutrofile, makrofagi oraz komórki dendrytyczne. [18]

Łuszczyca nie wpływa na przeżycie, jednakże charakteryzuje się negatywnym wpływem na jakość życia. Choroba ma negatywny wpływ na pacjentów pod względem fizycznym, emocjonalnym i społecznym, może prowadzić do poczucia wykluczenia, depresji, lęku oraz myśli samobójczych. [1]

¹ Patologiczny proces rogowacenia związany ze skróceniem czasu przejścia keratynocytu z warstwy podstawnej do warstwy zrogowaciałej. Charakteryzuje się on obecnością jąder komórkowych w keratynocytach warstwy zrogowaciałej.

2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania

2.5.1. Rozpoznanie

Do rozpoznania łuszczycy zazwyczaj wystarcza ocena charakterystycznych objawów klinicznych. Potwierdzenie histopatologiczne nie jest konieczne w znacznej większości przypadków. [4]

2.5.2. Ocena zaawansowania

Obecnie „złotym standardem” oceny zaawansowania łuszczycy jest skala PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), wykorzystywana do oceny nasilenia wykwitów łuszczycowych i określenia powierzchni ciała, jaką zajmują zmiany chorobowe. Wynik w skali PASI mieści się w przedziale 0–72, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 72 - maksymalne nasilenie choroby. Szczegółowy sposób oceny przedstawiono poniżej (Tabela 3). [19, 20]

Tabela 3.
Skala PASI oceniająca nasilenie wykwitów łuszczycowych oraz powierzchnię ciała, jaką zajmują [19]

		Głowa	Kończyny górne	Tułów	Kończyny dolne
1.	Rumień ^a (R)	0–4	0–4	0–4	0–4
2.	Naciek ^a (N)	0–4	0–4	0–4	0–4
3.	Łuska ^a (Ł)	0–4	0–4	0–4	0–4
4.	Suma R + N + Ł (S)	0–12	0–12	0–12	0–12
5.	Powierzchnia ^b (P)	0–6	0–6	0–6	0–6
6.	S x P x waga	S x P x 0,1	S x P x 0,2	S x P x 0,3	S x P x 0,4
7.	Wynik PASI – suma wyników z wiersza 6.				0–72

a) 0 – brak; 4 – bardzo nasilony.

b) Punktacja w zależności od odsetka pokrytej powierzchni: 0% – 0 pkt, <10% – 1 pkt, 10–<30% – 2 pkt, 30–<50% – 3 pkt, 50–<70% – 4 pkt, 70–<90% – 5 pkt, ≥90% – 6 pkt.

Ocena skuteczności leczenia przedstawiana jest jako redukcja wartości PASI o 50%, 75% i 90%, oznaczana jest odpowiednio jako: PASI50, PASI75 oraz PASI90. PASI75 oznacza redukcję objawów łuszczycy o 75% i uznana jest za klinicznie istotną. [19]

Inną powszechnie używaną skalą do oceny nasilenia choroby jest całościowa ocena lekarska (ang. *Physician Global Assessment*, PGA), która może być wykorzystywana w formie statycznej (ocena stanu pacjenta w pojedynczym punkcie czasowym) lub dynamicznej (zmiana stanu pacjenta w czasie). Ocena polega na estymacji zmian skórnych w siedmiostopniowej skali, od czystej do ciężkiej. [20]

Tabela 4.
Całościowa ocena lekarska PGA [20]

Ocena	Definicja
Czysta	Brak oznak łuszczycy
Prawie czysta	Pomiędzy czystą a łagodną
Łagodna	Delikatne wykwity, łuska i/lub rumień
Łagodna do umiarkowanej	Pomiędzy łagodną a umiarkowaną
Umiarkowana	Umiarkowane wykwity, łuska i/lub rumień
Umiarkowana do ciężkiej	Wyraźne wykwity, łuska i/lub rumień
Ciężka	Bardzo wyraźne wykwity, łuska i/lub rumień

2.6. Leczenie

Na postępowanie terapeutyczne wpływa przede wszystkim stan nasilenia objawów. Trzy główne strategie leczenia stosowanego w łuszczycy to:

- Leczenie zewnętrzne/miejscowe,
- Fototerapia,
- Leczenie systemowe (tradycyjne oraz leki biologiczne).

Ważnym elementem terapii jest również edukacja pacjentów w zakresie specyfiki choroby, ze szczególnym naciskiem na naukę rozpoznawania czynników środowiskowych, które wywołują objawy lub powodują ich zaostrzenie.

2.6.1. Leczenie zewnętrzne/ miejscowe

Leczenie zewnętrzne/miejscowe stosowane jest w pierwszej linii i jest zwykle skuteczne u pacjentów z łuszczycą o nasileniu od niewielkiego do średniego. Do powszechnie używanych preparatów zewnętrznych należą:

- **Glikokortykosteroidy** – najpowszechniej stosowane preparaty w leczeniu łuszczycy, wykazują działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne oraz właściwości antyproliferacyjne.
- **Analogi witaminy D** (kalcytriol, kalcyipotriol, takalcytol) – stosowane są najczęściej w terapii złożonej z kortykosteroidami; dokładny mechanizm działania w łuszczycy nie został poznany.
- **Tazaroten** – pochodna retinoidowa, stosowana najczęściej w połączeniu z kortykosteroidami lub analogami witaminy D w leczeniu opornych wykwitów łuszczycowych. Mechanizm działania polega na modulacji proliferacji i różnicowania keratynocytów.
- **Kwas salicylowy** – wykazuje działanie keratolityczne, dlatego stosowany jest do usuwania łuski, najczęściej w terapii złożonej - z innymi preparatami działającymi miejscowo. [18, 21]

Ponadto, wszystkim pacjentom cierpiącym na łuszczycę zaleca się regularne stosowanie emolientów oraz substytutów mydła w celu utrzymania odpowiedniego nawilżenia skóry oraz łagodzenia podrażnień. [18]

2.6.2. Fototerapia

Terapia światłem ultrafioletowym (UV) indukuje apoptozę limfocytów T w wykwitach łuszczycowych. Stosowana jest zazwyczaj w drugiej linii leczenia, w przypadku, gdy terapia preparatami miejscowo stosowanymi na skórę nie jest skuteczna. Fototerapia charakteryzuje się wysoką skutecznością, ale również wysoką toksycznością – istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów skóry.

Najpopularniejszymi schematami fototerapii są PUVA oraz NB-UVB. **PUVA** (ang. *Psoralen-UVA*) to połączenie terapii 8-metoksypsoralenem, stosowanym doustnie lub miejscowo, oraz ekspozycji na promieniowanie nadfioletowe z zakresu UVA (320–400 nm), natomiast **NB-UVB** (ang. *Narrow Band UVB*) jest terapią polegająca na naświetlaniu skóry wąską wiązką fal świetlnych o długości 311–313 nm (zakres UVB). Naświetlania NB-UVB mogą być połączone z terapią farmakologiczną stosowaną miejscowo lub ogólnoustrojowo. [18, 21]

2.6.3. Leczenie ogólnoustrojowe

Tradycyjne preparaty ogólnoustrojowe stosowane są zazwyczaj w trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu preparatów działających miejscowo oraz fototerapii.

Tradycyjne leki ogólnoustrojowe

Do tradycyjnych leków ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu łuszczycy należą:

- **Metotreksat** – preparat z grupy antagonistów kwasu foliowego, który zapobiega replikacji keratynocytów i limfocytów T w wykwitach łuszczycowych. Wykazuje działanie teratogenne i mielosupresyjne.
- **Cyklosporyna** – preparat o działaniu immunosupresyjnym. Zapobiega aktywacji limfocytów T, przez co hamuje produkcję prozapalnych cytokin.
- **Retinoidy** (pochodne witaminy A) – normalizują proliferację i różnicowanie keratynocytów. Mogą być używane z innymi terapiami, w tym z fototerapią z użyciem UVA i UVB.
- **Kwas fumarowy i estry kwasu fumarowego** – prawdopodobnie działają przez indukcję apoptozy limfocytów T oraz inhibicję NF-κB. [18, 21]

Leki biologiczne

Poznanie etiopatologii łuszczycy pozwoliło na stworzenie produktów bezpośrednio oddziałujących na cząsteczki lub komórki biorące udział w patologicznym procesie zapalnym. Stosowane są u pacjentów z najcięższą postacią łuszczycy, u których zastosowanie pozostałych dostępnych terapii było

nieskuteczne. Do dwóch głównych typów leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy należą:

- preparaty przeciwko cytokinom prozapalnym,
- preparaty przeciwko limfocytom T. [18, 21, 22]

Charakterystykę poszczególnych preparatów zamieszczono poniżej (Tabela 5).

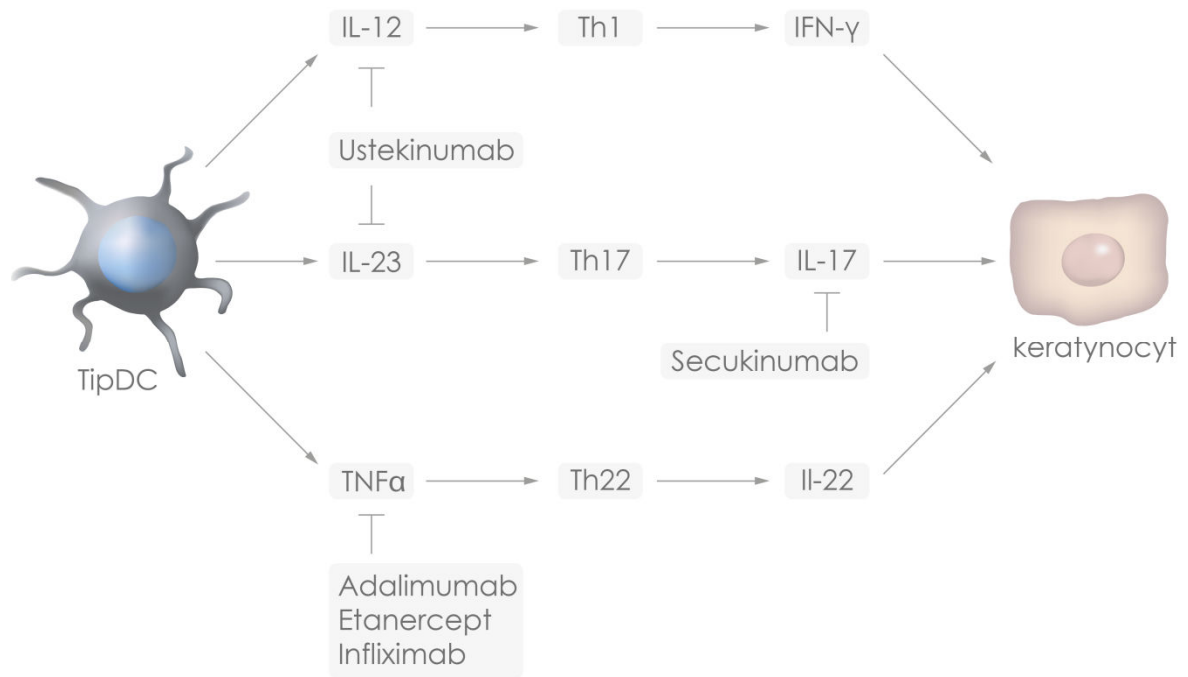
Miejsce działania w szlaku sygnalizacyjnym poszczególnych leków biologicznych przeciwko cytokinom prozapalnym przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Tabela 5
Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy [18, 21, 22]

Preparat	Charakterystyka	Droga podania
Preparaty przeciwko cytokinom prozapalnym		
Etanercept	Rekombinowane ludzkie mAb; inhibitor TNF α	SC
Infliximab	Chimeryczne mAb; inhibitor TNF α	IV
Adalimumab	Ludzkie mAb; inh bitor TNF α	SC
Sekukinumab	Ludzkie mAb; inhibitor IL-17A	SC
Ustekinumab	Ludzkie mAb; inh bitor IL-12 oraz IL-23	SC
Preparaty przeciwko limfocytom T		
Alefacept	Białko rekombinowane; inhibitor aktywacji limfocytów T	IM
Efalizumab^a	Humanizowane mAb; inhibitor aktywacji limfocytów T oraz inh bitor adhezji limfocytów T z komórkami endotelialnymi	SC

a) Ze względu na wystąpienie postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej, śmiertelnej choroby wirusowej, u czterech pacjentów stosujących efalizumab, preparat został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej oraz Stanów Zjednoczonych.

Rysunek 1.
Miejsce działania leków biologicznych przeciwko cytokinom prozapalnym (na podstawie Han 2014 [22])



3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

1. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
2. Prezentacje opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce (status rejestracyjny),
3. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego preparatu Cosentyx oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. Przedstawienie aktualnych rekomendacji finansowych wydanych przez wybrane agencje HTA dla preparatu Cosentyx oraz potencjalnych komparatorów,
5. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać Cosentyx w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
6. Proponowany zakres oraz metodykę oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie produktu leczniczego Cosentyx ze środków publicznych.

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z łuszczycą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie **10** dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (

Tabela 6). Odnalezione wytyczne prezentują zasadniczo spójny algorytm postępowania terapeutycznego, stąd też analizę odnalezionych rekomendacji przeprowadzono w sposób zbiorczy.

Tabela 6.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ (aktualizacji)	Ref.
Polskie wytyczne			
PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne)	Wytyczne dotyczące stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i stawowej	2010	[23]
	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej	2014	[24]
Zagraniczne wytyczne			
ACD (The Australasian College of Dermatologists)	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy	2013	[25]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ (aktualizacji)	Ref.
SADV (Spanish Association of Dermatologist and Venereologist)	Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia łuszczycy	2013	[26]
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy	2012	[2]
	Wytyczne dotyczące leczenia sekukinumabem umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej	2015	[27]
DDG/BVDD (Deutsche Dermatologische Gesellschaft/ Berufsverband Deutscher Dermatologen)	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy plackowej	2012	[28]
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia łuszczycy i łuszczycy stawowej	2010	[29]
BAD (British Association of Dermatologists)	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy oraz zalecenia dotyczące terapii biologicznych	2009	[30, 31]
CDA (Canadian Dermatology Association)	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy plackowej	2009	[32]
EADV (European Academy of Dermatology and Venereology)	Wytyczne dotyczące leczenia systemowego łuszczycy	2009	[33, 34]
AAD (American Academy of Dermatology)	Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy	2008-2010	[3, 35–39]

3.1.1. Leki miejscowe

Leczenie miejscowe zalecane jest przede wszystkim do stosowania w przypadku zmian o niewielkim nasileniu, a także jako terapia uzupełniająca do leczenia systemowego u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej. [2, 29, 32, 33, 36, 40] Lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy o niskiej mocy, pochodne witaminy D3 (kalcipotriol, takalcytol) oraz cygnolina. Glikokortykosteroidy oraz pochodne witaminy D3 wykazują działanie synergistyczne, dlatego często są stosowane łącznie. [2, 29, 32, 33, 36, 40]

W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do wspomnianych powyżej terapii można stosować również glikokortykosteroidy o dużej i bardzo dużej sile działania, pochodne witaminy A oraz dziegiecie. [2, 29, 32, 33, 36, 40]

Wytyczne PTD oraz AAD rekomendują, aby na samym początku terapii, w celu usunięcia nawarstwień łusek, utrudniających penetrację leków w głąb skóry, zastosować preparaty keratynolityczne, zawierające mocznik, siarkę lub kwas salicylowy. [36, 40]

3.1.2. Fototerapia

Fototerapia powinna być rozpoczęta po niepowodzeniu terapii miejscowej, a przed rozpoczęciem leczenia systemowego, u wszystkich pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do tego typu leczenia. Nie należy jej stosować u pacjentów cierpiących na toczeń rumieniowaty, skórę pergaminową, natomiast w przypadku osób z nowotworami skóry w wywiadzie oraz osób stosujących leki immunosupresyjne po przeszczepach wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności. [2, 24, 29, 31, 37] Zależnie od rozległości zmian łuszczycowych naświetlana jest cała skóra albo prowadzona jest fototerapia miejscowa. [24, 37]

Według wytycznych NICE, DDG/BVDD, EADV oraz SIGN fototerapię należy rozpoczynać od wąskozakresowej UVB, a w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi, można zastosować PUVA. [2, 28, 29, 33] W pozostałych dokumentach nie wskazano kolejności stosowania poszczególnych typów fototerapii. [24, 37, 32] Szerokozakresowa fototerapia UVB rekomendowana jest przez wytyczne PTD, AAD, CDA, [24, 32, 37] Niezależnie od wybranej metody fototerapii nie należy stosować przez długi okres. [24, 32, 37]

W celu wzmocnienia efektu po zabiegu fototerapii zaleca się podawanie leków działających miejscowo – głównie pochodnych witaminy D₃. Niewskazane jest równoczesne stosowanie fototerapii oraz przyjmowanie leków fotouczulających lub fototoksycznych. Do działań niepożądanych związanych z fototerapią należą: rumień, świąd, pieczenie skóry, a w przypadku PUVA – także nudności. [24, 28, 37]

3.1.3. Klastyczna terapia systemowa

Terapia systemowa klasyczna zalecana jest dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu terapii miejscowej i/lub fototerapii. Dostępne opcje leczenia ogólnoustrojowego obejmują metotreksat, cyklosporynę oraz retinoidy. [2, 24, 25, 29, 32, 34, 38]

Metotreksat jest stosunkowo dobrze tolerowany, dlatego może być stosowany przez długi okres. [2, 24, 29, 32, 34, 38] Zalecany jest szczególnie u pacjentów ze współistniejącym łuszczycowym zapaleniem stawów. [24, 29, 38] Stosowanie metotreksatu wymaga suplementacji kwasu foliowego w celu ochrony szpiku, układu pokarmowego i wątroby przed jego toksycznym wpływem. [24, 29, 38]

Terapia cyklosporyną powinna być prowadzona krótkotrwale, w cyklach 3–6 mies., nie dłużej niż przez 2 lata. Dłuższa terapia związana jest z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, uszkodzeniem nerek oraz nowotworami skóry. Jest to lek z wyboru w leczeniu ciężkiej łuszczycy u kobiet w ciąży. [2, 24, 29, 32, 34, 38]

Retinoidy, w przeciwieństwie do pozostałych leków systemowych, nie wpływają na układ odpornościowy chorego. Działanie tych leków polega na hamowaniu proliferacji i stymulowaniu różnicowania keratynocytów. [24] Z uwagi na silne działanie teratogenne retinoidy nie mogą być

stosowane u kobiet w ciąży, a u kobiet w okresie reprodukcyjnym podczas terapii retinoidami należy stosować skuteczne metody antykoncepcji. Retinoidy powinny być stosowane w przypadku nieskuteczności cyklosporyny i metotreksatu, a także u pacjentów z chorobami układu odpornościowego, w tym zakazonych wirusem HIV. Retnoidy najczęściej stosowane są razem z fototerapią (rePUVA) lub środkami o działaniu miejscowym. [2, 24, 29, 32, 34, 38]

3.1.4. Leczenie biologiczne

Wytyczne PTD zalecają rozpoczęcie terapii biologicznej u pacjentów z łuszczycą zwyczajną:

- w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10%),
- znacząco upośledzającą jakość życia pacjenta i ograniczającą jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI > 10 pkt),
- po niepowodzeniu co najmniej dwóch różnych metod klasycznego leczenia ogólnego (PUVA, metotreksat, cyklosporyna, retinoidy) lub z przeciwwskazaniami do stosowania co najmniej dwóch z nich).

Poza PTD, jeszcze 4 inne organizacje zdefiniowały kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej w oparciu o wartości parametrów PASI, BSA czy DLQI (NICE, BAD, ACD, SADV). Wszystkie organizacje zgodnie przyjęły wartości PASI > 10 oraz DLQI > 10 za niezbędne do rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi. Trzy organizacje (PTD, BAD, SADV) biorą pod uwagę dodatkowo powierzchnię ciała zajętej przez zmiany chorobowe. Kolejnym kryterium niezbędnym do wdrożenia terapii biologicznej jest niepowodzenie klasycznej terapii systemowej. Warunek ten zapisano zarówno w dokumencie PTD, jak również we wszystkich zaleceniach europejskich (NICE, BAD, SADV, EADV) i australijskich (ACD), przy czym tylko w dwóch z nich (PTD, ACD) określono ich liczbę (≥ 2). Amerykańskie i kanadyjskie towarzystwa (AAD, CDA) dopuszczają natomiast stosowanie leków biologicznych, niezależnie od wcześniejszej klasycznej terapii systemowej.

W większości dokumentów wymieniono cztery leki biologiczne: adalimumab, etanercept, infliksymab oraz ustekinumab, przy czym decyzja o wyborze konkretnego produktu pozostawiana jest lekarzom. Wytyczne AAD, CDA oraz EADV wymieniają wśród dostępnych opcji również alefacept oraz efalizumab. Jako lek o największej skuteczności kilka organizacji wskazuje infliksymab, po nim kolejno ustekinumab, adalimumab i na końcu etanercept (PTD, AAD, SADV). Sekukinumab został ujęty jako opcja rekomendowana w projekcie wytycznych NICE, których publikacja przewidywana jest na lipiec 2015 roku. Szczegółowe zalecenia poszczególnych towarzystw odnośnie do kryteriów wymaganych do rozpoczęcia terapii biologicznej, oraz rekomendacje dotyczące wyboru preparatu, przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Zalecenia poszczególnych towarzystw dotyczące terapii biologicznej

Nazwa towarzystwa/rok	Kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej	Wybór preparatu
PTD 2010 [23]	<p><u>Umiarkowana i ciężka łuszczycza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 10 i/lub • DLQI >10 oraz • BSA >10 • brak odpowiedzi na leczenie, przeciwwskazania lub brak tolerancji ≥ 2 innych metod leczenia systemowego : <ul style="list-style-type: none"> ○ metotreksat ○ retinoidy ○ cyklosporyna ○ PUVA 	Nie określono kryteriów wyboru preparatu. Za lek o najwyższej skuteczności uznano INF, następnie UST, ADA i na końcu ETA
BAD 2009 [31]	<p><u>Ciężka łuszczycza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 10 lub BSA > 10% w przypadku braku pomiaru PASI • DLQI >10 • Pacjenci niespełniający powyższych kryteriów mogą być poddani terapii biologicznej, jeśli zmiany chorobowe dotyczą wyjątkowo wrażliwych miejsc (np. podeszwy stóp) i znacząco upośledzają funkcjonowanie • Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji a bo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych (nie określono liczby wcześniejszych terapii) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wybór spośród dostępnych leków: ADA lub INF, zależy od klinicznych cech łuszczycy, wcześniejszych chorób współistniejących, preferencji pacjenta, preferencji przepisywania i udogodnień. • Łuszczycza stabilna: ETA lub ADA (korzystny profil bezpieczeństwa i łatwość podania). • Przypadki wymagające szybkiej kontroli choroby: INF lub ADA. • Łuszczycza niestabilna lub erytrodermiczna: INF. • Łuszczycza w stopniu ciężkim lub przy przeciwwskazaniach, lub nieskuteczności inhibitorów TNF: UST.
CDA 2009 [32]	<p><u>Łuszczycza w stopniu umiarkowanym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wystarczającej kontroli choroby przy zastosowaniu metod rutynowych, i/lub • choroba w znaczący sposób wpływa na jakość życia poprzez rozległość zmian chorobowych, dyskomfort, jaki powoduje (świąd, ból) lub poprzez lokalizację zmian (twarz, dłonie, stopy, genitalia). <p><u>Łuszczycza w stopniu ciężkim</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wystarczającej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia miejscowego, oraz • znaczące obniżenie jakości życia, • leki biologiczne są równorzędną opcją terapeutyczną jak klasyczne leki systemowe (wybór metody i leku do decyzji lekarza) 	Nie określono kryteriów wyboru preparatu.
EADV 2009 [34]	<p><u>Łuszczycza w stopniu umiarkowanym do ciężkiego</u></p> <p>Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych (nie określono wymaganej liczby wcześniejszych terapii).</p>	<p>Nie określono kryteriów wyboru preparatu. Zwrócono uwagę na szybkość działania INF oraz jego znaczącą skuteczność. Wytyczne nie obejmowały UST z uwagi na brak dostępnych badań naukowych podczas tworzenia dokumentu.</p>
AAD 2008 [3]	<p>Łuszczycza o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku braku poprawy, pomimo leczenia miejscowego i fototerapii. Leki biologiczne uznano za równorzędną opcję terapeutyczną, jak klasyczne leki systemowe. Nie ma zatem wymogu wcześniejszego stosowania klasycznej terapii systemowej.</p>	<p>Nie określono kryteriów wyboru preparatu. Za najbardziej skuteczny lek uznano INF, następnie ADA oraz ETA. Nie wydano rekomendacji odnośnie do UST, ze względu na ograniczone dowody naukowe dla tego leku w czasie opracowywania wytycznych.</p>
SIGN 2010 [29]	<p>Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych, takich jak: metotreksat i cyklosporyna (nie określono liczby wcześniejszych terapii).</p>	<p>W przypadkach wymagających szybkiej kontroli choroby zaleca się INF, w pozostałych przypadkach nie określono kryteriów wyboru preparatu.</p>

Nazwa towarzystwa/rok	Kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej	Wybór preparatu
SADV 2013 [26]	<p>Łuszczycza o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 10 i/lub • BSA 5-10 oraz • DLQI >10. <p>Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat, • cyklosporyna, • PUVA. <p>Nie określono liczby wcześniejszych terapii.</p>	INF zalecany jest w przypadku łuszczycy b. ciężkiej (aczkolwiek nie powinien być ograniczany ty ko do tej populacji pacjentów)
NICE 2012, NICE 2015^a [2, 27]	<p>Łuszczycza o nasileniu ciężkim (lub b. ciężkim):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 10 (>18) • DLQI >10 (>20) <p>Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat, • cyklosporyna, • PUVA. <p>Nie określono liczby wcześniejszych terapii.</p>	<p><u>SEC, ETA, ADA i UST:</u> Łuszczycza w stopniu ciężkim:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 10, • DLQI >10. <p><u>INF:</u> Łuszczycza w stopniu bardzo ciężkim:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 18, • DLQI >20.
DDG/BVDD 2012 [28]	<p>Łuszczycza o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przy przeciwwskazaniach, nietolerancji a bo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych.</p>	Nie określono
ACD 2013 [25]	<p>Łuszczycza o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI \geq 10 i/lub • DLQI \geq10, • BSA natomiast nie jest brane pod uwagę. <p>Przy przeciwwskazaniach, nietolerancji albo braku skuteczności fototerapii oraz klasycznych terapii systemowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat, • cyklosporyna, • retinoidy, • PUVA (\geq2 spośród wymienionych). 	Nie określono

a) projekt rekomendacji NICE

3.2. Status rejestracyjny leków biologicznych stosowanych w łuszczycy plackowatej

Danych na temat dostępności na rynku polskim leków biologicznych zalecanych w terapii łuszczycy plackowatej poszukiwano na stronach MZ, URPLW MiPB oraz EMA. Spośród preparatów wymienionych przez wytyczne praktyki klinicznej niedostępne są preparaty wpływające bezpośrednio na limfocyty, tj. efalizumab (wycofany z rynku decyzją EMA) oraz alefacept (niezarejestrowany w UE za względu na niską skuteczność i wysokie ryzyko wystąpienia SAE) [23, 41]. W lutym 2015 r. EMA dopuściła do obrotu apremilast (Otezla). [42] Szczegółowe informacje dotyczące wskazań rejestracyjnych pozostałych preparatów zestawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie leków biologicznych zarejestrowanych do leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce (stan na 8 stycznia 2015 r.) [43–46]

Preparat	Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Kategoria dostępności	Droga podania
Inhibitory TNF				
ADA	Humira	Abbvie	Rpz	podskórnice
ETA	Enbrel	Pfizer	Rp/Rpz	podskórnice
INF	Remicade Remisma Inflectra	Janssen Celltrion Hospira	Rp	dożylnie
Inhibitory IL-12 oraz IL-23				
UST	Stelara	Janssen-Cilag	Rpz	podskórnice
Inhibitory IL-17				
SEC	Cosentyx	Novartis	Rp	podskórnice
Inhibitory fosfodiesterazy 4				
Apremilast	Otezla	Celgene	Rp	doustnie
Leki wpływające bezpośrednio na limfocyty				
Alefacept	<i>Niezarejestrowany w Polsce.</i>			
Efalizumab	<i>Niezarejestrowany w Polsce.</i>			

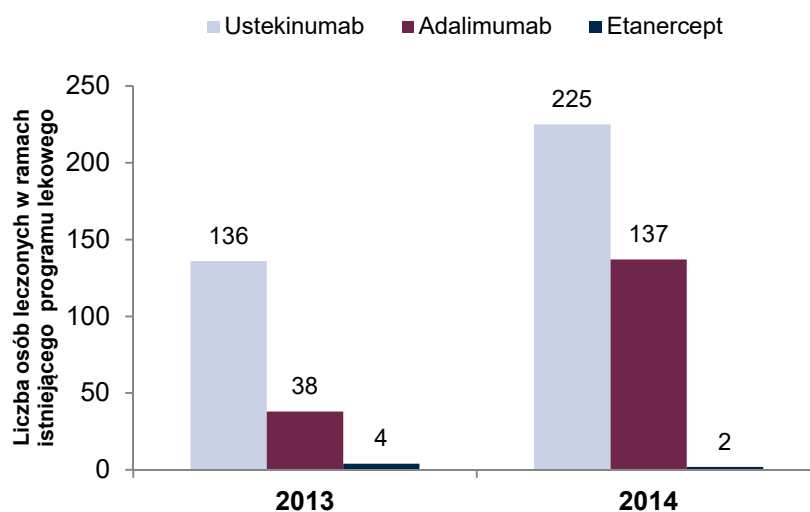
Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

3.3. Praktyka kliniczna w Polsce

Dane na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przedstawiono na podstawie raportu AOTMiT -OT-4351-4/2015. [47] W ramach programu lekowego leczonych było 178 pacjentów w 2013 r. oraz 365 w 2014 r. Najczęściej stosowaną opcją był w każdym przypadku ustekinumab, natomiast etanerceptem leczonych było zaledwie kilku pacjentów (Rysunek 2).

Rysunek 2.

Rozpowszechnienie leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego „leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego” na podstawie AOTMiT-OT-4351-4/2015 [47]



Dodatkowo, etanercept oraz infliksymab mogły być stosowane w ramach hospitalizacji (świadczenie 5.52.01.0001490). W roku 2013 udzielono w sumie 420 świadczeń oznaczonych takim kodem, zdefiniowanych jako pojedyncze podanie leku. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów stosujących leki biologiczne w kolejnych latach, jak również wzajemne udziały obydwu leków. [47]

3.4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Leczenie łuszczycy za pomocą preparatów biologicznych finansowane jest w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) [48] lub w ramach leczenia szpitalnego według jednorodnych grup pacjentów (JGP) (infliksymab). [49] W obydwu przypadkach terapia jest dla pacjentów bezpłatna.

3.4.1. Finansowanie w ramach programu lekowego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 24 czerwca 2015 roku w leczeniu łuszczycy plackowatej w stopniu umiarkowanym i ciężkim od 1 lipca 2015 roku finansowane będą następujące leki biologiczne:

- Humira,
- Enbrel,
- Stelara,
- Remsima. [48]

Leki te finansowane są w ramach Programu Lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10, L-40.0)”, wyłącznie u pacjentów spełniających poniższe kryteria:

- ciężka postać łuszczycy plackowatej (w przypadku INF, ciężka lub umiarkowana):
 - PASI > 18 dla terapii ADA, ETA lub UST oraz PASI > 10 w przypadku terapii INF,
 - DLQI (ewentualnie CDLQI) >10
 - BSA >10
- ≥18 lat (w przypadku ETA ≥6 lat)
- brak odpowiedzi na leczenie, przeciwwskazania lub brak tolerancji co najmniej dwóch innych metod leczenia ogólnego²:
 - metotreksat w dawce ≥15 mg/tydz.³, ocena po 3 mies.
 - retinoidy w dawce ≥0,5 mg/kg mc./dobę, ocena po 2 mies.
 - cyklosporyna w dawce 3-5 mg/kg mc./dobę, ocena po 3 mies.
 - PUVA⁴, ocena po 3 mies. [48]

Dodatkowo, do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej. [50]

Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni ETA lub INF w ramach hospitalizacji według JGP pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. [48]

W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:

- 15 tyg. od podania ostatniej dawki UST albo
- 5 mies. od podania ostatniej dawki ADA, albo
- 6 mies. od podania ostatniej dawki ETA lub INF.

Leczenie kontynuowane jest aż do uzyskania remisji. [48]

Terapia przerywana jest w przypadku nieuzyskania przez pacjentów adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 12 (ETA), 14 (INF), 16 lub 28 tyg. (ADA), 28 (UST). U chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, terapia może być kontynuowana maksymalnie przez 24 tyg. w przypadku terapii ETA, 48 tyg. w przypadku terapii ADA lub UST oraz 96 tyg. u chorych otrzymujących INF (Tabela 9). [48]

Tabela 9.
Leki biologiczne dostępne w programie lekowym [48]

Lek	Droga podania	Dawkowanie w fazie indukcji	Częstość podawania w dalszej części terapii	Ocena skuteczności	Max czas leczenia ^b
ADA	podskórnie	80 mg, a po upływie tygodnia od dawki początkowej 40 mg EOW	Co 2 tyg.	16 i 28 tyg.	48 tyg.

² w przypadku pacjentów od 6 do 18. roku życia – min 1 metody klasycznej terapii ogólnej.

³ w przypadku pacjentów od 6 do 18. roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydz. do co najmniej 15 mg/tydz.

⁴ nie dotyczy pacjentów poniżej 18. roku życia.

Lek	Droga podania	Dawkowanie w fazie indukcji	Częstość podawania w dalszej części terapii	Ocena skuteczności	Max czas leczenia ^b
ETA	podskórnie	>18. r.ż.: 25 mg BIW lub 50 mg OW ^a <18. r.ż.: 0,8 mg/kg mc. (max. 50 mg) OW	1-2 x /tydz.	12 i 24 tyg.	24 tyg.
INF	dożylnie	5 mg/kg mc. kolejna dawka po 2 i 6 tyg., a następna co 8 tyg.	Co 8 tyg.	14, 46 i 94 tyg.	96 tyg.
UST	podskórnie	45 mg (pacjenci >100 kg 90 mg), kolejna dawka po 4 tyg., a następne co 12 tyg.	Co 12 tyg.	28 tyg.	48 tyg.

a) dopuszczalne jest również dawkowanie 50 mg 2 razy na tydz.;

b) W uzasadnionych przypadkach, można zastosować terapię >96 tygodni (w przypadku INF), > 48 tygodni (w przypadku terapii UST lub ADA) albo 24 tygodni (w przypadku terapii ETA). Długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Terapia biologiczna w ramach programu lekowego przerywana jest w przypadku:

- braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo brak poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów, lub
- utraty odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie tzn.:
 - PASI > 10⁵ lub > 18⁶,
 - BSA > 10
 - DLQI (ew. CDLQI) > 10, lub
- wystąpienia następujących działań niepożądanych:
 - reakcja alergiczna na lek;
 - zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby;
 - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;
 - choroba nowotworowa;
 - wykładniki ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia. [48]

3.4.2. Finansowanie w ramach leczenia szpitalnego

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 02 stycznia 2015 r. INF może być finansowany w ramach katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako produkt leczniczy niezawarty w kosztach świadczenia „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” (kod produktu 5.53.01.0001436; kod świadczenia: 5.52.01.0001490). [49]

⁵ jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI < 18

⁶ jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI >18

Kryteria kwalifikacji

- umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej:
 - PASI > 10
 - BSA > 10%
 - DLQI > 10 oraz
- brak poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami), przy czym brak poprawy po klasycznym leczeniu ogólnym może być stwierdzony w przypadku zastosowania maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez co najmniej 3 miesiące, albo
- występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przeciwwskazanie do stosowania terapii ogólnej musi być oparte na charakterystyce danego produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej. [49]

Kryteria zakończenia udziału pacjenta w terapii biologicznej

Ocenę skuteczności leczenia dokonuje się pomiędzy 12. a 16. tygodniem terapii. Leczenie należy przerwać w przypadku braku zadawalającej odpowiedzi, zdefiniowanej jako: zmniejszenie wartości PASI \geq 75% albo uzyskanie poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50–75% wraz z jednoczesną poprawą jakości życia w skali DLQI o co najmniej 5 punktów. [49]

3.5. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i za granicą, dotyczące finansowania leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTM, NICE, SMC, PBAC, CADTH oraz HAS.

Do zakończenia prac nad analizą kliniczną dla sekukinumabu tylko jedna agencja HTA wydała opinię co do zasadności finansowania tego leku z budżetu państwa (SMC). Szkocka agencja uznała refundowanie tego leku za zasadne. [51] AOTMiT (wcześniej AOTM) wydała swoje rekomendacje dla czterech preparatów (ADA, ETA, INF oraz UST) uznając za zasadne ich finansowanie w ramach programu lekowego, tj. w populacji PASI > 18, oraz rekomendację negatywną dla stosowania INF (Remisma) w ramach programu lekowego u pacjentów z PASI > 10. Poniżej przedstawiono zestawienie rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA (Tabela 10, Tabela 11).

Tabela 10.
Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
SEC	BR	BR	R	BR	BR	BR

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
ETA	R	R	R	BR	R	R
INF	R/NR	R	R	BR	R	R
UST	R	R	R	R	R	R
ADA	R	R	R	R	R/NR	R

strony internetowe agencji HTA przeszukiwano, używając słów kluczowych uwzględniających nazwę międzynarodową substancji oraz nazwy produktów handlowych dostępnych w danym kraju. W tabeli zamieszczono wyniki wyszukiwania dla produktów, dla których odnaleziono co najmniej jedną rekomendację finansową.

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji.

Tabela 11.
Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
SEC				
SMC	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych przy spełnieniu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, kandydaci do terapii systemowej • po niepowodzeniu, z nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). 	[51]
ADA				
AOTM	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego (lekowego).	[52]
NICE	2008	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych przy spełnieniu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu ciężkim (PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10), • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). Terapia powyżej 16 tyg. powinna być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75 lub PASI 50 i ≥ 5 -punktowa redukcja wyn ku DLQI).	[53]
SMC	2008	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych przy spełnieniu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu ciężkim (PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10), • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). Kontynuacja terapii powyżej 16 tyg. powinna być rozważana tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.	[54]
CADTH	2008	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych przy spełnieniu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu ciężkim, ograniczająca aktywność, • zmiany łuszczycowe zajmujące $> 10\%$ powierzchni ciała i/lub zajmujące znaczną część twarzy, stóp, dłoni lub genitaliów, • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat), • po niepowodzeniu, nietolerancji lub w przypadku braku możliwości zastosowania fototerapii. Leczenie powyżej 16 tyg. powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75 lub PASI 50 i ≥ 5 -punktowa redukcja wyn ku DLQI lub znacząca redukcja powierzchni zmian skórnych, szczególnie na twarzy, dłoniach, stopach i genitaliach i w dawce nieprzekraczającej 40 mg co 2 tyg.	[55]
PBAC	2009	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu ciężkim.	[56]
	2013	Negatywna	Nie rekomenduje rozszerzenia finansowania ze środków publicznych z populacji pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim do chorych z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej.	[57]

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
HAS	2010	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych (finansowanie w 65%) u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do ≥ 2 standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA)	[58]
ETA				
AOTM	2011 2013	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach programu lekowego	[52, 59]
NICE	2008	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych przy spełnieniu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza w stopniu ciężkim (PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10), • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). Terapia powyżej 12 tyg. powinna być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75 lub PASI 50 i 5-punktowa redukcja wyn ku DLQI)	[60]
SMC	20112	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych przy spełnieniu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza w stopniu ciężkim (PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10), • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). Terapia powyżej 12 tyg. powinna być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75 lub PASI 50 i 5-punktowa redukcja wyn ku DLQI)	[61]
PBAC	2006 2012	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim w wieku ≥ 18 lat. Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim w wieku <18 lat, terapia nie powinna trwać dłużej niż 24 tyg. (lub 12 tyg. w przypadku braku poprawy wskaźnika PASI).	[62, 63]
HAS	2010 2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim w wieku ≥ 18 lat.	[64, 65]
INF				
	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego.	[52]
AOTM	2015	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego. Zdaniem prezesa agencji proponowana zmiana stanowiłaby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu (PASI > 10) jedynie do wnioskowanego leku (remisma), z pominięciem pozostałych preparatów infl ksymbu, które aktualnie są możliwe do zastosowania w ramach leczenia szpitalnego. Dodatkowo szacowane koszty związane z realizacją programu były wyższe od podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia.	[66]
NICE	2008	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych tylko przy spełnieniu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza w stopniu bardzo ciężkim (PASI ≥ 20 oraz DLQI > 18), • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazania do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA). Leczenie powyżej 10 tyg. powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75 lub PASI 50 i 5-punktowa redukcja wyn ku DLQI)	[67]
SMC	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych tylko u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA)	[68]
PBAC	2006	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim.	[69]
HAS	2006	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim.	[70]
UST				
AOTM	2011	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego.	[52]

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
NICE	2009	Pozytywna	<p>Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych tylko przy spełnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu ciężkim (PASI \geq10 oraz DLQI > 10), • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazania do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA), • podmiot odpowiedzialny zagwarantuje dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawkę podwójną (90 mg) w cenie dawki pojedynczej <p>Leczenie powyżej 16 tyg. powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75 lub PASI 50 i 5-punktowa redukcja wyn ku DLQI)</p>	[71]
SMC	2009	Pozytywna	<p>Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych przy spełnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat, PUVA), <p>Leczenie powyżej 16 tyg. powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75)</p>	[72]
CADTH	2009	Pozytywna	<p>Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych tylko przy spełnieniu wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu ciężkim, ograniczająca aktywność, • zmiany łuszczycowe zajmujące >10% powierzchni ciała i/lub zajmujące znaczną część twarzy, stóp, dłoni lub genitaliów, • niepowodzenie, nietolerancja lub przy przeciwwskazania do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat), • niepowodzenie, nietolerancja lub braku możliwości zastosowania fototerapii. <p>Leczenie powyżej 16 tyg. powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (tj. PASI 75 lub PASI 50 i \geq5-punktowa redukcja wyniku DLQI) lub znaczącą redukcję powierzchni zmian skórnych, szczególnie na twarzy, dłoniach, stopach i genitaliach</p>	[73]
PBAC	2009	Pozytywna	<p>Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim.</p>	[74]
HAS	2011	Pozytywna	<p>Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych tylko przy spełnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy w stopniu ciężkim, • po niepowodzeniu, nietolerancji lub przy przeciwwskazaniach do standardowych terapii systemowych (cyklosporyna, metotreksat). 	[75]

3.6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być zatem interwencje, które w praktyce klinicznej mogą być zastępowane przez sekukinumab. [76]

Wskazaniem do stosowania leków biologicznych w łuszczycy jest nieskuteczność klasycznych terapii systemowych, do których zalicza się cyklosporynę, metotreksat oraz retinoidy. Zgodnie z zapisami programu lekowego terapia biologiczna może być wdrażana dopiero po niepowodzeniu (przy przeciwwskazaniach/nietolerancji) co najmniej dwóch metod klasycznej terapii systemowej lub PUVA. Wobec powyższego klasyczne terapie systemowe oraz PUVA nie stanowią komparatorów. Żadne alternatywne dla leków biologicznych sposoby postępowania po niepowodzeniu terapii klasycznych nie są aktualnie dostępne. Sekukinumab należy do leków biologicznych, zatem w praktyce klinicznej będzie stanowił alternatywę terapeutyczną dla aktualnie dostępnych w Polsce terapii biologicznych. Aktualnie w ramach terapii biologicznej łuszczycy opcjami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce są ADA, ETA oraz UST podawane w ramach istniejącego programu lekowego u dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą (PASI >18 oraz DLQI i BSA > 10) oraz INF podawany w ramach leczenia szpitalnego u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10 oraz DLQI i BSA > 10). Zgodnie z obwieszczeniem dotyczącym wykazu leków refundowanych od 1 lipca 2015 roku terapia INF będzie refundowany w ramach programu lekowego z zachowaniem dotychczasowych kryteriów kwalifikacji, tj. PASI > 10 oraz DLQI > 10 oraz BSA > 10. [48] Wobec powyższego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej SEC będzie stanowił alternatywę dla obecnie dostępnych w programie lekowym opcji terapeutycznych (ADA, ETA, UST), w tym również dla INF. (Tabela 12)

Bezpośrednie porównanie dostępne jest dla dwóch spośród wymienionych opcji, tj. ustekinumabu (w dawce 45 lub 90 mg, zależnie od masy ciała) oraz etanerceptu (w dawce tygodniowej 100 mg), dla oceny efektywności względem pozostałych opcji konieczne będzie wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego. Dodatkowo, w celu pełnej oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa sekukinumabu przedstawione zostanie porównanie względem placebo. (Tabela 12)

Tabela 12.
Podsumowanie dla uzasadnienia wyboru komparatorów do analizy klinicznej

Wytyczne	Rejestracja w PL	Refundacja		Najczęściej stosowane w PL	Komparator	Dostępne porównania H2H
		PASI>18 ^a	PASI>10 ^b			
ADA	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
ETA	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
INF	TAK	TAK	TAK ^c	NIE	TAK	NIE

UST	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

- a) tj. w ramach programu lekowego,
 b) tj. w ramach JGP,
 c) refundacja w ramach JGP oraz w ramach programu lekowego.

Podsumowując, komparatorami dla sekukinumabu w ramach analiz HTA będą pozostałe leki biologiczne stosowane w terapii ciężkiej łuszczycy plackowatej finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. ADA, ETA, INF oraz UST.

3.7. Definiowanie problemu decyzyjnego

Populacja docelowa

Populację docelową, zgodnie z zapisami proponowanego Programu Lekowego, stanowią dorośli pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą:

- w stopniu średnim do ciężkiego (PASI > 10 pkt lub BSA > 10%),
- znacząco upośledzającą jakość życia pacjenta i ograniczającą jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI > 10 pkt),
- po niepowodzeniu co najmniej dwóch różnych metod klasycznego leczenia ogólnego (PUVA, metotreksat, cyklosporyna, retinoidy) lub nietolerancją, lub przeciwwskazaniami do stosowania co najmniej dwóch z nich).

Interwencja

Sekukinumab (Cosentyx) stosowany podskórnie w dawce 300 mg początkowo co tydzień (przez pierwsze 4 tygodnie terapii), a następnie co miesiąc.

Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA dla preparatu SEC w dawce 300 mg będą:

- ADA w dawkowaniu zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi,
- ETA w dawkowaniu zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (tj. 50 mg lub 100 mg/tydz.),
- INF w dawkowaniu zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi,
- UST w dawkowaniu zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnymi (tj. 45 lub 90 mg).

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.6.

Punkty końcowe

Głównymi celami terapeutycznymi leczenia łuszczycy plackowatej jest zmniejszenie nasilenia zmian łuszczycowych – a co za tym idzie – poprawa jakości życia pacjentów. W związku z powyższym, jako główne punkty końcowe dla skuteczności w ramach analizy klinicznej, oceniane będą:

- jakość życia mierzona za pomocą skal DLQI,
- poprawa (i jej utrzymanie) w zakresie nasilenia zmian łuszczycowych (PASI 75, a także PASI 50, 90, 100),
- uzyskanie wyniku mIGA (lub PGA) 0 lub 1 oznaczającego skórę „czystą” lub „prawie czystą”,
- łatwość użycia wstrzykiwacza/ampułkostrzykawki do autoinfekcji oceniana wg kwestionariusza SIAQ,
- immunogenność.

Dodatkowo, w analizie klinicznej zostanie oceniony profil bezpieczeństwa sekukinumabu, w ramach którego przeanalizowana zostanie śmiertelność, częstość zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również częstość zdarzeń o charakterze ciężkim i związanym z leczeniem, a także ryzyko wystąpienia poszczególnych rodzajów AE.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

4.1. Sekukinumab (Cosentyx)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L04AC10, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny. [77]

Mechanizm działania: Substancją czynną preparatu Cosentyx jest przeciwciało monoklonalne – sekukinumab, który poprzez zahamowanie interakcji naturalnie występującej cytokiny prozapalnej – interleukiny 17A z receptorem dla IL-17, zmniejsza jej udział w wywołaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych oraz hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin. [77, 78]

Wskazania do stosowania: Produkt wskazany jest do leczenia łuszczycy plackowatej – postaci umiarkowanej do ciężkiej u osób dorosłych, które spełniają kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. [77, 78]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne zakażenie (np. czynna gruźlica). [77]

Dawkowanie i droga podania: Produkt wstrzykiwany podskórnym. Dla dorosłych dawka zalecana to 300 mg preparatu podawana w postaci 2 wstrzyknięć po 150 mg. Preparat stosuje się co tydzień od 0. do 3. tyg., a od 4. tyg. co miesiąc podawana jest dawka podtrzymująca. [77, 78]

Zdarzenia niepożądane: częstość występowania działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych z 4 badań III fazy. Występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia górnych dróg oddechowych, natomiast występujące często ($\geq 1/100$) to: opryszczka jamy ustnej, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, pokrzywka. [77]

Rejestracja: Cosentyx został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 15.01.2015 r.

Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited [78]

Status refundacyjny: Obecnie produkt leczniczy Cosentyx w przedmiotowym wskazaniu nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu łuszczycy plackowatej. [48]

4.2. Adalimumab (Humira)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L04AB04, selektywne leki immunosupresyjne. [79]

Mechanizm działania: Substancją czynną preparatu Humira jest przeciwciało monoklonalne – adalimumab, które blokuje wiązanie się czynnika martwicy guzów (TNF) z receptorami p55 i p75, co w konsekwencji prowadzi do neutralizacji jego czynności biologicznej. Adalimumab, poprzez zmianę

odpowiedzi biologicznej indukowanej lub generowanej przez TNF, może także wpływać na poziomy cząsteczek adhezji międzykomórkowej, które odpowiadają za migracje leukocytów. [79, 80]

Wskazania do stosowania: U osób z niewystarczającą odpowiedzią lub z przeciwwskazaniami do innych terapii, produkt wskazany jest do leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii osiowej, choroby Leśniowskiego-Crohna, łuszczycy, czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. [79, 80]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica (lub inne ciężkie zakażenie, np. posocznica, zakażenia oportunistyczne), umiarkowana i ciężka niewydolność serca. [79]

Dawkowanie i droga podania: Produkt wstrzykiwany podskórnym. Dla dorosłych dawka zalecana to 40 mg preparatu co 2 tyg. Dawka indukcyjna, podawana w tyg. 0 dla pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub łuszczycą, wynosi 80 mg, a od kolejnego tyg. – 40 mg w odstępach dwutygodniowych (dawka podtrzymująca). Osoby z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego powinny stosować co 2 tyg. dwie pierwsze dawki leku wynoszące odpowiednio 160 mg i 80 mg, a następnie 40 mg co 2 tyg. [80]

Zdarzenia niepożądane: Występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia układu oddechowego, leukopenia, niedokrwistość, podwyższone stężenie lipidów we krwi, ból głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, podwyższony poziom enzymów wątrobowych. [80] Natomiast występujące często ($< 1/10$) to: ciężkie zakażenia, zakażenia (skóry, ucha, jamy ustnej, dróg rodnych, dróg moczowych, grzybicze, stawów), nowotwory łagodne, rak skóry, reakcje alergiczne, odwodnienie, wahania nastroju, niepokój, trudności z zasypianiem, zaburzenia czucia, migrena, ucisk korzenia nerwowego, zaburzenia widzenia, stan zapalny oka, zapalenie powiek i obrzęk oka, zaburzenia równowagi, wrażenie szybkiego bicia serca, wysokie ciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry, krwawk, kaszel, astma, duszność, krwawienie z przewodu pokarmowego, objawy dyspeptyczne, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości, świąd, swędząca wysypka, siniaczenie, zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zwiększona potliwość, wypadanie włosów, wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy, skurcze mięśni, krew w moczu, dolegliwości ze strony nerek, bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka, zmniejszenie liczby płytek krwi, zaburzenie gojenia ran. [81]

Rejestracja: Adalimumab został dopuszczony do obrotu na terenie EU w dniu 1.09.2003 r. pod nazwą handlową Trudexa, a następnie 8.09.2003 r. pod nazwą Humira. Preparat Trudexa obecnie nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (wycofany na wniosek podmiotu odpowiedzialnego).

Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Ltd (Humira), Abbott Laboratories Ltd (Trudexa). [80, 82]

Status refundacyjny: Obecnie produkt leczniczy Humira w przedmiotowym wskazaniu finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. [48]

4.3. Etanercept (Enbrel)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L04AB01. Leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α). [83]

Mechanizm działania: Substancją czynną preparatu Enbrel jest etanercept, który dezaktywuje czynnik martwicy guzów (TNF), który jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym podczas RZS, poprzez kompetycyjne zahamowanie wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi (TNFR), co w konsekwencji zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby. Dodatkowo etanercept może wpływać na odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki indukowane lub regulowane przez TNF. [83, 84]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do leczenia RZS, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), łuszczycowego zapalenia stawów, osiowej spondyloartropatii (także bez zmian radiologicznych), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycy zwykłej (plackowatej) w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na inne metody leczenia. [83]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek składnik preparatu, posocznica lub ryzyko jej wystąpienia. Dodatkowo nie należy stosować preparatu wśród chorych wykazujących czynniki zakażenia (w tym zakażenie przewlekłe lub miejscowe). [83]

Dawkowanie i droga podania: Preparat wstrzykiwany podskórnym. Zalecana dawka dla osób dorosłych to 25 mg produktu dwa razy w tyg. lub 50 mg raz w tyg. W leczeniu łuszczycy istnieje możliwość zastosowania dawki 50 mg dwa razy w tyg. przez 12 tyg., a następnie (jeżeli jest to konieczne) należy zmniejszyć dawkę do 50 mg tygodniowo (25 mg dwa razy w tyg. lub 50 mg raz w tyg.).

Leczenie łuszczycy powinno być kontynuowane aż do osiągnięcia remisji, do 24 tyg. U niektórych dorosłych pacjentów można rozważyć kontynuację terapii powyżej 24 tygodni. Jeżeli po upływie 12 tygodni nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, należy przerwać terapię. [83, 84]

Zdarzenia niepożądane: Występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: infekcje (m.in. górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk), natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd, gorączka. [83]

Rejestracja: Etanercept został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 3.02.2000 r. pod nazwą Enbrel. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited. [83, 84]

Status refundacyjny: Obecnie produkt leczniczy Enbrel w przedmiotowym wskazaniu finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. [48]

4.4. Infliksymab (Inflectra/Remicade/Remsima)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L04AB02. Leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α). [85–87]

Mechanizm działania: Infliksymab to chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, hamujące aktywność ludzkiego czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α). Stosowanie infliksymabu prowadzi do zmniejszenia nacieku komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów oraz ekspresji cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, a także powoduje chemotaktyczność i degradację tkanek, zmniejszenie stężenia IL-6 i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy (u pacjentów z RZS oraz chorobą Crohna), zwiększenie stężenia hemoglobiny (u pacjentów z RZS), zmniejszenie liczby komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej oraz skórnych zmian łuszczycowych (u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów), zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych (u pacjentów z łuszczycą) oraz zmniejszenie odpowiedzi proliferacyjnej jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PBMC) (u pacjentów z chorobą Crohna). [85–87]

Wskazania do stosowania: W przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na inne metody leczenia, preparat wskazany jest do leczenia RZS (w połączeniu z metotreksatem), choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy. [85–87]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub którykolwiek składnik preparatu, gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (posocznica, ropienie, zakażenia oportunistyczne), umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. [85–87]

Dawkowanie i droga podania: Preparat podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godz. W leczeniu RZS zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. (w określonych przypadkach dawka może zostać zwiększona), a w pozostałych chorobach – 5 mg/kg mc. [85–87]

Zdarzenia niepożądane: Występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenie wirusem herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból, natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenia tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczułica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatanie serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia dolnych dróg

oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenia łuszczycy, w tym łuszczycza krostkowa, pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk. [85–87]

Rejestracja: Produkt Remicade został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 13.08.1999 r., natomiast preparaty Remsima oraz Inflectra – 10.09.2013 r. [88–90]

Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft. (Remsima), Janssen Biologics B.V. (Remicade), Hospira UK Limited (Inflectra). [85–87]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Remsima w przedmiotowym wskazaniu refundowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Wszystkie preparaty zawierające INF (Inflectra, Remicade oraz Remsima) mogą być finansowane w ramach leczenia szpitalnego według JGP. [48, 49]

4.5. Ustekinumab (Stelara)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L04AC05. Leki immunosupresyjne, inhibitor interleukin. [91]

Mechanizm działania: Ustekinumab, substancja czynna preparatu Stelara, to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które poprzez wiązanie się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23 (cytokiny biorące udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu), hamuje ich aktywność. Blokując działanie IL-12 i IL-23, ustekinumab przerywa istotne w patologii łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów, szlaki cytokin Th1 i Th17. [91, 92]

Wskazania do stosowania: Produkt przeznaczony do leczenia łuszczycy plackowatej (po niepowodzeniu lub w przypadku przeciwwskazań do terapii ogólnoustrojowych cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA) oraz łuszczycowego zapalenia stawów (w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby). [91]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek składnik preparatu; istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. gruźlica). [91]

Dawkowanie i droga podania: Preparat wstrzykiwany podskórnie, podawany w dawce początkowej równej 45 mg, następnie taką samą dawkę stosuje się po 4 tyg. i kolejno co 12 tyg. W przypadku osób ważących >100 kg rekomendowane jest zwiększenie dawki do 90 mg (schemat podawania leku nie ulega zmianie). Jeżeli w ciągu 28 tyg. leczenia nie zaobserwuje się odpowiedzi klinicznej, to należy rozważyć przerwanie terapii. [91]

Zdarzenia niepożądane: Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zakażenie zęba, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zawroty głowy, bóle głowy, ból jamy ustnej i gardła, biegunka, nudności, świąd, ból pleców, ból mięśni, ból stawów, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia. [91]

Rejestracja: Ustekinumab został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 16.01.2009 r. pod nazwą Stelara. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV.

Status refundacyjny: Obecnie produkt leczniczy Stelara w przedmiotowym wskazaniu finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. [48]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

5.1.1. Kryteria włączenia

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

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniający następujące kryteria:

- PASI >10,
- BSA >10%,
- DLQI >10,
- brak poprawy lub wystąpienie działań niepożądanych, po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

W większości dostępnych badań nie zawężano kryteriów włączenia do oceny DLQI, dlatego też do niniejszej analizy włączano wszystkie prace, które spełniały choć jedno z kryteriów nasilenia choroby. Do analizy włączano również prace, w których przeciętna wartość wymienionych parametrów w populacji wyjściowej spełniała opisane powyżej kryteria refundacyjne, co sugeruje, iż większość pacjentów charakteryzowała się nasileniem łuszczycy. Ponadto, żadna z włączonych prac nie ograniczała kryteriów włączenia do niepowodzenia co najmniej dwóch terapii systemowych, stąd w niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania bez względu na historię wcześniejszego leczenia, zaś dostępne wyniki w subpopulacji chorych po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych przedstawiono w ramach analizy warstwowej w Aneksie (Rozdz. 3.1).

Oceniana interwencja

- Cosentyx (sekukinumab) podawany podskórnie w dawce 300 mg, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (tj. dawka początkowa 300 mg w tyg. 0., następnie 1., 2., 3., kolejne dawki w odstępach 4-tygodniowych).

Komparatory

- ADA w dawce 40 mg podawany podskórnie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (Rozdz. 4.2),
- ETA w dawkach 50 mg/tydz. oraz 100 mg/tydz. podawany podskórnie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (Rozdz. 4.3),
- INF w dawce 5 mg/kg mc. podawany dożylnie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (Rozdz. 4.4),
- UST w dawkach 45 mg oraz 90 mg podawany podskórnie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (Rozdz. 4.5).

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących sekukinumab ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. takie, w których interwencję i komparator oceniano względem jednakowej terapii referencyjnej w takim samym lub zbliżonym horyzoncie czasowym. Z uwagi na fakt, że w licznych badaniach po zakończeniu fazy indukcji schematy leczenia ulegały zmianie, zdecydowano, że porównanie uzasadnione jest wyłącznie dla fazy indukcji, wynoszącej, w zależności od badania od 10 do 16 tyg. Komparatorami pośrednimi były PLC, ETA(100) oraz UST(45/90).

Punkty końcowe

- Skuteczność:
 - poprawa w zakresie nasilenia zmian łuszczycowych (PASI75, a także PASI50, 90, 100),
 - uzyskanie wyniku mIGA (lub PGA) 0-1 oznaczającego skórę „czystą” lub „prawie czystą”,
 - jakość życia mierzona za pomocą skal DLQI oraz EQ-5D,

- ocena objawów choroby (ból, świąd, łuska) mierzona za pomocą kwestionariusza SIAQ,
- poprawność autoadministracji leku
- Bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie oraz związane z leczeniem,
 - poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania, w których okres interwencji wynosił ≥ 10 tyg.,
- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych,
- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- Badania przeprowadzone u ludzi.

5.1.2. Kryteria wykluczenia

- Badania dotyczące innych jednostek chorobowych, takich jak np. łuszczycowe zapalenie stawów,
- Badania dotyczące łuszczycy innej niż plackowata,
- Badania dotyczące łuszczycy plackowatej dłoni i stóp niespełniające pozostałych kryteriów włączenia odnoszących się do stopnia zaawansowania choroby (Rozdz. 5.1.1),
- Badania, w których oceniane interwencje podawano w dawkach niezgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi,
- Badania porównujące różne schematy (np. terapia ciągła vs przerywana) lub metody podawania (np. wstrzykiwacz vs strzykawka) tego samego leku.

5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji

i komparatorów oraz metodyki badań (Tabela 13). Odpowiednie słowa kluczowe połączone operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MM). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (AR). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks, Rozdział 1).

Tabela 13.
Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	"psoriasis"[mesh], psoriasis, Psoriatic, psoria*, plaque AND psoriasis, "plaque psoriasis", psoriasis AND vulgaris, "psoriasis vulgaris"
Interwencja	"secukinumab"[substance name], secukinumab, cosentyx, "AIN 457", "AIN457", "AIN-457"
Komparatory	"adalimumab"[Substance Name], adalimumab, humira, "D2E7 antibody", LU200134, "infliximab"[substance name], infliximab, remicade, remsima, inflectra, "monoclonal antibody cA2", "MAB cA2", "etanercept"[substance name], "TNFR-Fc fusion protein"[substance name], etanercept, enbrel, "TNR-001", "TNR 001", "TNT receptor fusion protein", "TNTR-Fc", "TNF receptor type II-IgG fusion protein", "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein", "ustekinumab"[substance name], ustekinumab, stelara, "CNTO 1275", "CNTO-1275"
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym</i>
Metodyka	"randomized controlled trial"; random*; rct; singl*; doubl*; trebl*; tripl*; blind*; mask*; single blind; double blind; triple blind; placebo; placebo-controlled; blinding; cross*over; crossover; trial study controlled clinical trial random* controlled study* random* controlled trial*; random; randomly, allocation; allocate

5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [76] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Ovid),
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPLWMIpB, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką chorób skóry (EASD, PTD, CDA, BAD),
- strony internetowe producentów leków⁷ (Novartis, AbbVie, Abbot, Amgen, Janssen, Pfizer).

Ostatniego przeszukania bazach informacji medycznej dokonano 3 sierpnia 2015 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego (Aneks, Rozdział 1).

5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AR, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (PR). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie, Rozdział 12.1), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników.

⁷ Pozostałe podmioty odpowiedzialne nie prowadzą dostępnych on-line odrębnych rejestrów badań klinicznych.

Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie. Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- cech populacyjnych (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, odsetek pacjentów z łuszczycą stawową, odsetek pacjentów wcześniej leczonych systemowo, wyjściowe PASI, BSA, DLQI),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka i częstość stosowania, droga podania, stosowanie dodatkowych terapii i in.),
- okresu interwencji (w tym czas trwania fazy indukcji) i obserwacji,
- metodyki badania:
 - rodzaju badania (randomizacja, ukrycie kodu alokacji, zaślepienie i in.),
 - analizy wyników (ITT, PP),
 - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (PK, MM) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks, Rozdział 12.2). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych.

5.4. Analiza statystyczna wyników

5.4.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania SEC z komparatorami w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*Number Needed to*

Treat) lub NNH (*Number Needed to Harm*), a gdy różnica była nieistotna statystycznie wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Z kolei w przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartość parametrów WMD obliczano na podstawie raportowanej przez autorów wartości p , o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście t-Studenta (np. ANOVA). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności (np. mITT, PP). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- WinBugs (narzędzie służące do przeprowadzania analiz bayesowskich, wykorzystane przy obliczeniach dla zmiennych ciągłych). [93]
- NetMetaXL (narzędzie opracowane przez CADTH służące do przeprowadzania analiz bayesowskich, wykorzystane przy obliczeniach dla zmiennych dychotomicznych). [94]

5.4.2. Porównanie pośrednie

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

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

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC (*Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, co w efekcie oferuje miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją, a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Jeśli dysponujemy zestawem danych, możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Niemniej, w sytuacji kiedy mniejsza wartość DIC wskazywała na model, którego wyniki były sprzeczne z wynikami porównania bezpośredniego (oraz wartość DIC dla modelu stałego i losowego nie różniła się o więcej niż 5), wybierano model przeciwny. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu. Przyjmuje się jednak, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego >10 wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast różnica w zakresie 5–10 jest uznawana za istotną. [93]

Porównanie pośrednie przeprowadzono w programie WinBUGS stanowiącym narzędzie służące do przeprowadzania analiz bayesowskich. [95] W trakcie analizy korzystano również z arkusza NetMetaXL opracowanego przy współudziale agencji CADTH współpracującego z oprogramowaniem WinBugs. [96] Wartości OR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich OR i ich 95% przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*. Wyniki pierwszych 50 000 symulacji zostały odrzucone z powodu niskiej wiarygodności. W niniejszej analizie wykorzystano algorytmy porównania pośredniego opracowane przy współpracy naukowców z University of Sheffield oraz University of Bristol pod nadzorem agencji NICE (Aneks, Rozdz. 11). [97, 98]

5.5. Analiza homogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*) oraz poszukiwano przyczyn różnorodności. W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE. [99]

Zgodne z GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona jako:

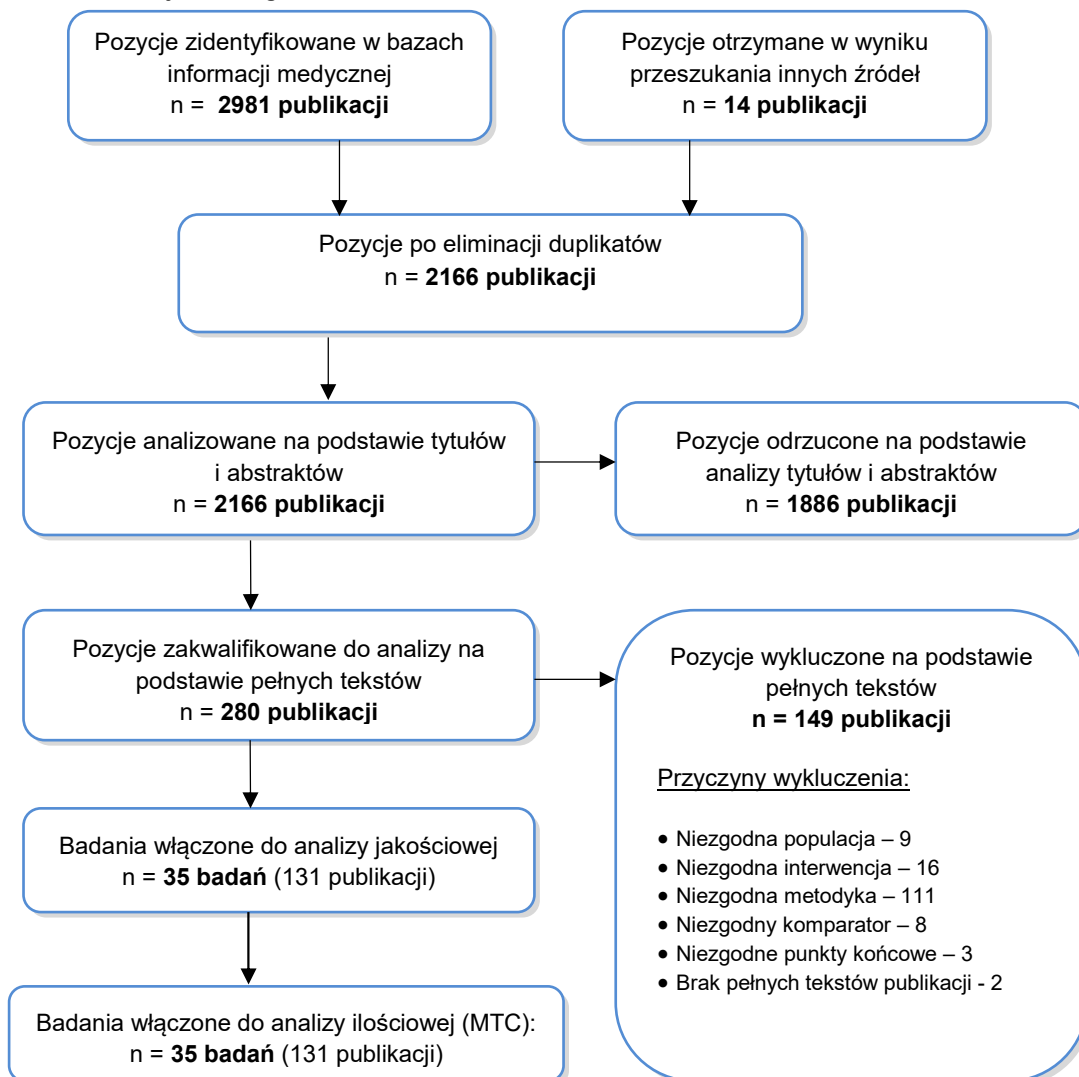
- wysoka (W),
- średnia (Ś),
- niska (N),
- bardzo niska (BN).

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie **2981** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**2152** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Dodatkowo, w wyniku przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji HTA odnaleziono **11** pozycji, zaś **3** kolejne pozycje, stanowiące nieopublikowane materiały do badań, otrzymano od Novartis. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **280** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie **35** badań opisanych w **131** publikacjach (Rycina 1). Nie odnotowano niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Rycina 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



Badania włączone do analizy klinicznej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Ref.
1. ERASURE	SEC(300) vs PLC	[100–103]
2. FIXTURE	SEC(300) vs ETA(50) vs PLC	[100, 104–106]
3. JUNCTURE	SEC(300) vs PLC	[107–109]
4. FEATURE	SEC(300) vs PLC	[110, 111]
5. CLEAR	SEC(300) vs UST(45)	[112, 113]
6. ACCEPT (Griffiths 2010)	UST(45) vs UST(90) vs ETA(100)	[114–117]
7. Asahina 2010*	ADA(80->40) vs PLC	[118, 119]
8. Bagel 2012	ETA(100) vs PLC	[120–122]
9. CHAMPION (Saurat 2008)	ADA(80->40) vs PLC	[123–126]
10. Chaudhari 2001	INF(5) vs PLC	[127, 128]
11. EXPRESS I (Reich 2005)	INF(5) vs PLC	[129–135]
12. EXPRESS II (Menter 2007)	INF(5) vs PLC	[136, 137]
13. Gottlieb 2003	ETA(50) vs PLC	[138]
14. Gottlieb 2004	INF(5) vs PLC	[139, 140]
15. Igarashi 2012*	UST(45) vs UST(90) vs PLC	[141, 142]
16. Kerkhof 2008	ETA(50) vs PLC	[143, 144]
17. Leonardi 2003	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	[145–151]
18. LOTUS* (Zhu 2013)	UST(45) vs UST(90) vs PLC	[152–155]
19. M02-528 (Gordon 2006)	ADA(80->40) vs PLC	[156–159]
20. M10-114 (Gottlieb 2011)	ETA(100) vs PLC	[160–163]
21. M10-315 (Strober 2011)	ETA(100) vs PLC	[162, 164, 165]
22. NAIL (Ortonne 2013)	ETA(50) vs ETA(100)	[166, 167]
23. Papp 2005	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	[168–171]
24. OPT Compare (Bachelez 2015)	ETA(100) vs PLC ^a	[172, 173]
25. PEARL* (Tsai 2011)	UST(45) vs PLC	[174, 175]
26. PHOENIX 1 (Leonardi 2008)	UST(45) vs UST(90) vs PLC	[176–189]
27. PHOENIX 2 (Papp 2008)	UST(45) vs UST(90) vs PLC	[187, 188, 190–194]
28. PRISTINE (Stronal 2013)	ETA(50) vs ETA(100)	[195–201]
29. REVEAL (Menter 2008)	ADA(80->40) vs PLC	[202–219]
30. Torii 2010*	INF(5) vs PLC	[220, 221]
31. Tying 2006	ETA(100) vs PLC	[222–226]
32. UNCOVER-2 (Griffiths 2015)	ETA(100) vs PLC ^b	[227]
33. UNCOVER-3 (Griffiths 2015)	ETA(100) vs PLC ^b	[227]
34. X-PLORE (Gordon 2015)	ADA vs PLC ^c	[228]
35. Yang 2012*	INF(5) vs PLC	[229, 230]

*badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej.

a) W badaniu jedną z interwencji był także tofacitinib (nie uwzględniono w analizie).

b) W badaniu jedną z interwencji był także ixekizumab (nie uwzględniono w analizie).

c) W badaniu jedną z interwencji był także guselkumab (nie uwzględniono w analizie).

6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

6.2.1. Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy klinicznej zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W niemal wszystkich pracach zastosowano podwójne zaślepienie podawanych interwencji. Wyjątek stanowiła praca NAIL przeprowadzona metodą otwartej próby oraz badanie ACCEPT, w którym zaślepieni byli badacze oraz osoby oceniające wyniki, natomiast zaślepienie pacjentów ograniczono jedynie do porównania dawek UST (Tabela 15).

Poprawną metodę randomizacji opisano w dwudziestu czterech badaniach, zaś w pozostałych ośmiu nie przedstawiono żadnego opisu metody losowego przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji (Asahina 2010, Igarashi 2012, LOTUS, M10-114, M10-315, PRISTINE, Yang 2012, X-PLORE). W 20 pracach podano informację odnośnie do stratyfikowania pacjentów w zastosowanej w trakcie randomizacji. W większości przypadków randomizacja pacjentów przebiegała ze stratyfikacją ze względu na ośrodek (CHAMPION, EXPRESS, EXPRESS II, Gottlieb 2004, REVEAL, UNCOVER 2, UNCOVER 3) i masę ciała/BMI⁸ (Bagel 2012, ERASURE, FIXTURE, CLEAR, FEATURE, JUNCTURE, M02-528, PEARL). Stratyfikację ze względu na wcześniejsze stosowanie terapii systemowej lub fototerapii przeprowadzono w dwóch pracach (Papp 2005, Tyring 2006). W dwóch badaniach stratyfikowano pacjentów, biorąc pod uwagę zarówno masę ciała, jak i liczbę stosowanych wcześniej nieskutecznie terapii systemowych (PHOENIX 1, PHOENIX 2). W pracy OPT-COMPARE stratyfikowano pacjentów pod względem niepowodzenia wcześniejszej terapii (niepowodzenie >3 i <3 linii terapeutycznych). Jakość metodologiczną większości prac oceniono na dobrą (8 badań) do wysokiej (18 badań) (Tabela 15).

Większość prac przeprowadzono na próbach o dużej liczebności (>100 pacjentów), wyjątek stanowiły badania (Asahina 2012, Chaudhari 2001, M02-528, NAIL, Torii 2010), w których uczestniczyło od 22 (Chaudhari 2001) do 89 pacjentów (Asahina 2010). Największe badania obejmowały ponad 1000 pacjentów (REVEAL, PHOENIX 2). Okres interwencji różnił się znacznie w zależności od badania (12 – 254 tyg.), przy czym długość fazy indukcji była w poszczególnych pracach zbliżona i wynosiła 10–16 tyg. (Tabela 15)

W większości badań testowano hipotezę *superiority*. Wyjątek stanowiły cztery prace, spośród których w dwóch (M10-114, M10-315) opis testowanej hipotezy był niejasny⁹, jedno ukierunkowane było na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa każdej z interwencji osobno, bez porównywania ich ze sobą (NAIL), zaś w jednym, poza hipotezą *superiority*, testowano również hipotezę *non-inferiority* (FIXTURE). W badaniach OPT-COMPARE, UNCOVER-2, UNCOVER-3 oraz X-PLORE w odniesieniu

⁸ BMI tylko w badaniu Bagel 2012

⁹ Badania zaprojektowane w celu wykazania przewagi briakinumabu nad ETA i PLC, nie określono natomiast hipotezy dla porównania względem PLC.

do ocenianych w niniejszej analizie interwencji nie testowano żadnej hipotezy. Estymacja wielkości efektu klinicznego w większości badań odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), z uwzględnieniem chorych, którym podano ≥ 1 dawkę przypisaną terapii (lub dla których dostępna była charakterystyka wyjściowa i uzyskano co najmniej jeden wynik po rozpoczęciu terapii). Analizę wyników zgodnie z intencją leczenia (ITT) przeprowadzono w ośmiu badaniach (ACCEPT, Chaudhari 2001, EXPRESS II, REVEAL, Yang 2012, UNCOVER 2 i UNCOVER 3, X-PLORE) (Tabela 15).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w niemal wszystkich pracach był odsetek pacjentów uzyskujących PASI75 po zakończeniu fazy indukcji (10–16 tygodni), przy czym w kilku pracach oceniano go równorzędnie z innymi punktami końcowymi (*co-primary endpoints*), takimi jak uzyskanie wyniku 0/1 w skali PGA (ERASURE, FIXTURE, M10-114; M10-315, OPT-COMAPRE, UNCOVER2, UNCOVER-3) czy utrata odpowiedzi na leczenie (REVEAL). Wyjątek stanowiły badania CLEAR, Bagel 2012, NAIL i X-PLORE w których pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano odpowiednio jako: odsetek pacjentów z PASI90, zmianę wyniku w skali PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*), NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) oraz PGA 0/1 (Tabela 15).

Tabela 15.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie (dawka w mg)	Metodyka			Liczebność	Okres badania [tyg.]	Faza indukcji [tyg.]	Testowana hipoteza	I° punkt końcowy	Analiza wyników	J
		Typ	Z	Układ							
ERASURE	SEC(300) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	245/ 248	60 (OI:52; FU: 8)	12	Superiority	PASI75 oraz mIGA 0/1	mITT	5/5
FIXTURE	SEC(300) vs ETA(50) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	237/ 326/ 326	60 (OI:52; FU: 8)	12	Superiority	PASI75	mITT	5/5
CLEAR	SEC(300) vs UST(45/90)	RCT	DB	Równoległy	337/ 339	52 (OI: 52)	16	Superiority	PASI90	ITT/PP	5/5
FEATURE	SEC(300) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	59/ 59	60 (OI: 52; FU: 8) ^a	12	Superiority	PASI75 oraz mIGA 0/1 oraz poprawa o ≥ 2 pkt	mITT	5/5
JUNCTURE	SEC(300) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	60/ 61	60 (OI: 52; FU: 8) ^a	12	Superiority	PASI75	mITT	5/5
ACCEPT	UST(45) vs UST(90) vs ETA(100)	RCT	OL ^a	Równoległy	209/ 347/ 347	64 (OI: 12; TI: 4; CO/RT: 28; FU: 10)	12	Superiority	PASI75	ITT	3/5
Asahina 2010*	ADA(40) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	43/ 46	52 (OI: 24 + 28)	16	Superiority	PASI75	mITT	4/5
Bagel 2012	ETA(100) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	62/ 62	24 (OI: 12 + 12)	12	Superiority	zmiana PSSI	ITT/mITT	4/5
CHAMPION	ADA(40) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	108/ 53	26 (OI: 16; FU: 10)	16	Superiority	PASI75	ITT/mITT	5/5
Chaudhari 2001	INF(5) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	11/ 11	26 (OI: 16; FU: 10)	10	Superiority	PGA	ITT	5/5
EXPRESS I	INF(5) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	301/ 77	50 (OI: 48; FU: 2)	10	Superiority	PASI75	ITT/mITT/PP	4/5
EXPRESS II	INF(5) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	314/ 208	50 (OI: 50)	10	Superiority	PASI75	ITT	4/5
Gottlieb 2003	ETA(50) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	57/ 55	24 (OI: 24)	12	Superiority	PASI75	mITT	5/5
Gottlieb 2004	INF(5) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	99/ 51	30 (OI: 26; FU: 4)	10	Superiority	PASI75	ITT/mITT	5/5
Igarashi 2012*	UST(45) vs UST(90) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	64/ 62/ 32	72 (OI: 64; FU: 8)	12	Superiority	PASI75	mITT	3/5
Kerkhof 2008	ETA(50) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	96/ 46	24 (OI: 24)	12	Superiority	PASI75	mITT	4/5
Leonardi 2003	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	162/ 164/ 166	24 (OI: 24)	12	Superiority	PASI75	mITT	5/5
LOTUS*	UST(45) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	160/ 162	36 (OI: 28; FU: 8)	12	Superiority	PASI75	ITT/mITT	3/5
M02-528	ADA(40) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	45/ 52	60 (OI: 60)	12	Superiority	PASI75	mITT	5/5
M10-114	ETA(100) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	141/ 68	18,5 (OI: 12; FU: 6,5)	12	niejasne	PASI75 oraz	ITT/mITT	4/5

Badanie	Porównanie (dawka w mg)	Metodyka			Liczebność	Okres badania [tyg.]	Faza indukcji [tyg.]	Testowana hipoteza	I° punkt końcowy	Analiza wyników	J
		Typ	Z	Układ							
								PGA 0/1			
M10-315	ETA(100) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	139/ 72	18,5 (OI: 12; FU: 6,5)	12	niejasne	PASI75 oraz PGA 0/1	ITT/mITT	4/5
NAIL	ETA(50) vs ETA(100)	RCT	OL	Równoległy	33/ 36	26 (OI: 24; FU: 2)	12	brak ^c	Zmiana NAPSI	mITT	3/5
OPT-COMPARE	ETA (100) vs PLC^d	RCT	DB	Równoległy	336/108	12	12	n/d ^e	PASI 75, PGA 0/1	mITT	5/5
Papp 2005	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	196/ 194/ 193	24 (OI: 24)	12	Superiority	PASI75	mITT	5/5
PEARL*	UST(45) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	61/ 60	36 (OI: 28; FU: 8)	12	Superiority	PASI75	ITT/mITT	4/5
PHOENIX 1	UST(45) vs UST(90) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	225/ 256/ 255	244 (OI: 244)	12	Superiority	PASI75	ITT/mITT	4/5
PHOENIX 2	UST(45) vs UST(90) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	409/ 411/ 410	254 (OI: 254)	12	Superiority	PASI75	ITT/mITT	4/5
PRISTINE	ETA(50) vs ETA(100)	RCT	DB	Równoległy	137/ 136	26 (OI: 24; FU: 2)	12	Superiority	PASI75	mITT	3/5
REVEAL	ADA(40) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	814/ 398	52 (OI: 52)	16	Superiority	PASI75 oraz utrata odp. na leczenie	ITT	5/5
UNCOVER 2	ETA (100) vs PLC^f	RCT	DB	Równoległy	358/168	12	12	n/d ^g	PASI75, PGA 0/1	ITT	5/5
UNCOVER 3	ETA (100) vs PLC^f	RCT	DB	Równoległy	382/193	12	12	n/d ^g	PASI75, PGA 0/1	ITT	5/5
Torii 2010*	INF(5) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	35/ 19	78 (OI: 62; FU: 16)	10	Superiority	PASI75	ITT/mITT	5/5
Tyring 2006	ETA(100) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	311/ 307	96 (OI: 96)	12	Superiority	PASI75	mITT	5/5
X-PLORE	ADA (40) vs PLC^h	RCT	DB ⁱ	Równoległy	43/42	52 (OI: 40; FU: 12)	16	n/d ^j	PGA 0/1	iTT/mITT	3/5
Yang 2012*	INF(5) vs PLC	RCT	DB	Równoległy	84/ 45	26 (OI: 22; FU: 4)	10	Superiority	PASI75	ITT	3/5

*badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej; **Z** – zaślepienie: **DB** - *double blind* (podwójnie zaślepienie), **OL** – *open label* (badanie otwartej próby); **OI** – okres interwencji; **FU** – *follow-up*; **W** – *washout*; **J** – skala Jadad.

a) Zaślepienie tylko w odniesieniu do dawek UST,

b) Opcjonalnie możliwość włączenia do fazy przedłużonej trwającej do 156 tyg.,

c) Ocena skuteczności i bezpieczeństwa każdej interwencji osobno, bez porównania interwencji między sobą,

d) W badaniu jedną z interwencji był także tofacitinib (nie uwzględniono w analizie),

e) W badaniu testowano hipotezę *non-inferiority* w stosunku tofacitinib vs ETA(100),

f) W badaniu jedną z interwencji był także ixekizumab (nie uwzględniono w analizie),

g) W badaniu testowano hipotezę *non-inferiority* oraz *superiority* w stosunku ixekizumab vs ETA(100),

h) W badaniu jedną z interwencji był także guselkumab (nie uwzględniono w analizie),

i) Zaślepienie tylko w odniesieniu do guselkumabu oraz PLC

j) W badaniu testowano hipotezę *superiority* w stosunku guselkumab vs PLC.

6.2.2. Populacja

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. W większości prac wymagano, by choroba została rozpoznana ≥ 6 mies. przed włączeniem do badania, zaś w 3 badaniach (CHAMPION, M02-528, OPT-COMPARE) ≥ 12 miesięcy, natomiast kryterium czasowego nie zastosowano w dziewięciu badaniach (EXPRESS II, Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, NAIL, Papp 2005, PEARL, PRISTINE, Tying 2006). Protokoły niemal wszystkich prac wymagały, aby u pacjentów kwalifikowanych do badań zmiany chorobowe obejmowały co najmniej 10% powierzchni ciała, a nasilenie choroby oceniane w skali PASI było większe od 10 lub od 12. Wyjątek stanowiło tutaj badanie PRISTINE, w którym wystarczyło spełnienie tylko jednego z powyższych kryteriów oraz prace Chaudhari 2001 oraz M02-528, w których nie określono minimalnego PASI, zaś kryteria odnośnie do powierzchni ciała zajętej przez zmiany chorobowe było łagodniejsze ($\geq 5\%$). Pomimo tych różnic parametry charakteryzujące stopień nasilenia choroby w populacji wszystkich trzech badań są porównywalne jak w pozostałych pracach, i wskazują, iż przeważająca większość chorych spełnia kryteria populacji docelowej w niniejszej analizie (średnie PASI w zakresie 16-21, średnie BSA w zakresie 28-33%). Kryterium odnośnie do DLQI w *baseline* zastosowano tylko w jednej pracy (>10 pkt, badanie NAIL). W dwóch badaniach zastosowano dodatkowe kryteria włączenia: zajęcie przez zmiany chorobowe 30% powierzchni głowy w badaniu Bagel 2012 oraz łuszczycy paznokci w pracy NAIL. W siedmiu badaniach stosowanie wcześniej terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii (lub przeciwwskazania/brak tolerancji dla powyższych) stanowiło kryterium włączenia do badania (ACCEPT, Gottlieb 2003, Gottlieb 2004, Kerkhof 2008, NAIL, PRISTINE, Yang 2012). W protokołach dziesięciu badań określono również zasady co do włączania chorych, którzy stosowali w przeszłości terapie biologiczne w łuszczycy. W badaniach tych, kryterium wykluczenia stanowiło uprzednie leczenie inhibitorami TNF, stosowanie ETA, inhibitorów IL-12/23, lub terapia dowolnym lekiem biologicznym. Sześć spośród odnalezionych prób klinicznych przeprowadzono wyłącznie na populacji azjatyckiej (Asahina 2010, Igarashi 2012, LOTUS, PEARL, Torii 2010, Yang 2012) (Tabela 16).

Średnia wieku pacjentów była we wszystkich pracach zbliżona i wahała się w zakresie 39–47 lat. We wszystkich badaniach mężczyźni stanowili przeważającą część pacjentów, odsetek wahał się pomiędzy 53–88%. Średni czas od zdiagnozowania choroby raportowano w trzydziestu trzech badaniach i mieścił się on w zakresie od 11 do 23 lat. Średnią powierzchnię ciała zajęłą przez zmiany chorobowe raportowano w trzydziestu jeden pracach. W przeważającej części z nich średnie wyjściowe BSA wynosiło dwadzieścia kilka do trzydziestu kilku procent. Zdecydowanie większą powierzchnię zajęłą przez zmiany chorobowe obserwowano natomiast w badaniach Igarashi 2012 i Torii 2010 (47-56%). Średnie wyjściowe PASI raportowano we wszystkich badaniach włączonych do analizy, i mieściło się ono w zakresie 18–25 pkt w badaniach przeprowadzonych na pacjentach z przewagą rasy kaukaskiej, natomiast nieco wyższe PASI obserwowano w badaniach azjatyckich (23–33 pkt). W dwudziestu pięciu pracach podano informację na temat wyjściowej jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariusza DLQI. W niemal wszystkich wahała się ona w zakresie 11–15,5

pkt, co wskazuje na to, iż charakterystyka większości chorych była zgodna z populacją docelową w odniesieniu do poziomu DLQI. Wyjątek stanowiło jedno badanie (Asahina 2010) na populacji azjatyckiej, w którym średni wynik DLQI (8,5) był niższy od przeciętnego, pomimo wysokiego stopnia zaawansowania objawów, wyrażonego wysokim średnim poziomem PASI (29,5) oraz BSA (47.5%). Odsetek pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów raportowano w dwudziestu siedmiu badaniach, w większości prac wahał się w zakresie od 20 do 35%, nieco niższy był w badaniach FIXTURE, Kerkhof 2008 i PEARL (13–15%) oraz Igarashi 2012 i Lotus (<10%) (Tabela 16).

Wyjściowe charakterystyki pacjentów w poszczególnych ramionach nie różniły się istotnie statystycznie, z wyjątkiem odsetka chorych stosujących przed udziałem w badaniu terapię biologiczną w pracy M10-315 (wyższy w grupie ETA) odsetka chorych stosujących przed udziałem w badaniu fototerapię w badaniu Ashaina 2010 oraz odsetka pacjentów z 2 lub 3 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w pracy M10-114 (w obydwu przypadkach wyższy w grupie PLC) (Tabela 16).

Tabela 16.
Ocena homogeniczności w zakresie populacji wyjściowej w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Średni wiek [lata]	Odsetek pacjentów				Łuszczycza plackowata			
			Mężczyzn	Łuszczycza stawowa	Wcześniejsze leczenie systemowe	Wcześniejsze leczenie biologiczne	Średni BSA	Średni PASI	Średni DLQI	Czas trwania choroby [lata]
ERASURE	SEC(300) vs PLC	45/ 45	69/ 69	23/ 27	67/ 59	29/ 29	33/ 30	23/ 21	14/ 12	17/ 17
FIXTURE	SEC(300) vs ETA(50) vs PLC	46/ 44/ 44	69/ 71/ 73	15/ 14/ 15	63/ 66/ 63	12/ 14/ 11	34/ 34/ 35	24/ 23/ 24	13/ 13/ 13	16/ 16/ 17
CLEAR	SEC(300) vs UST(45)	45/ 45	68/ 74	21/ 16	65/ 66	14/ 13	33/ 33	22/ 22	bd	20/ 16
FEATURE	SEC(300) vs PLC	45/ 47	64/ 66	bd	59/ 66	39/ 44	33/ 32	21/ 21	bd	18/ 20
JUNCTURE	SEC(300) vs PLC	47/ 44	77/ 62	23/ 20	57/ 54	25/ 21	26/ 26	19/ 19	bd	21/ 20
ACCEPT	UST(45) vs UST(90) vs ETA(100)	45/ 45/ 46	64/ 67/ 71	30/ 27/ 27	62/ 52/ 57	12/ 10/ 12	27/ 26/ 24	21/ 20/ 19	bd	19/ 19/ 19
Asahina 2010*	ADA(40) vs PLC	44/ 44	81/ 89	bd	42/ 37	bd	48/ 47	30/ 29	9/ 8	14/ 16
Bagel 2012	ETA(100) vs PLC	39/ 42 ^a	53/ 58	bd	bd	bd	16/ 15 ^a	16/ 15 ^a	bd	18/ 12 ^a
CHAMPION	ADA(40) vs PLC	43/ 41	65/ 66	21/ 21	82/ 90	bd	34/ 28	20/ 19	12/ 12	18/ 19
Chaudhari 2001	INF(5) vs PLC	51/ 45	64/ 73	bd	bd	0 ^b	bd	22/ 20	bd	bd
EXPRESS I	INF(5) vs PLC	43/ 44	69/ 79	31/ 29	bd ^c	bd	34/ 34	23/ 23	13/ 12	19/ 17
EXPRESS II	INF(5) vs PLC	46/ 44	65/ 69	28/ 26	bd ^c	14/ 13	29/ 28	20/ 20	13/ 13	19/ 18
Gottlieb 2003	ETA(50) vs PLC	48/ 47	58/ 67	28/ 35	bd ^c	bd	30/ 34	18/ 20	bd	23/ 20
Gottlieb 2004	INF(5) vs PLC	44/ 45 ^a	74/ 61	29/ 33	89/ 82	33/ 31	25/ 26 ^a	20/ 18 ^a	12/ 14 ^a	16/ 16 ^a
Igarashi 2012*	UST(45) vs UST(90) vs PLC	45/ 44/ 49 ^a	83/ 76/ 84	9/ 11/ 3	73/ 84/ 66	2/ 0/ 0	47/ 47/ 50	30/ 29/ 30	11/ 11/ 11	16/ 17/ 16
Kerkhof 2008	ETA(50) vs PLC	46/ 44	62/ 54	16/ 11	bd	16/ 11	27/ 30	21/ 21	13/ 14	19/ 17
Leonardi 2003	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	45/ 45/ 46	67/ 65/ 63	22	76	bd	29/ 30/ 29	19/ 18/ 18	13/ 11/ 13	19/ 19/ 18
LOTUS*	UST(45) vs vs PLC	40/ 39	78/ 76	9/ 9	39/ 43	12/ 7	35/ 35	23/ 23	14/ 13	15/ 14
M02-528	ADA(40) vs PLC	46/ 43	71/ 65	33/ 31	bd	bd	29/ 28	17/ 16	13/ 12	21/ 19
M10-114	ETA(100) vs PLC	43/ 44	70/ 69	13/ 21	26/ 28	14/ 15	24/ 24	19/ 19	bd	17/ 19
M10-315	ETA(100) vs PLC	45/ 45	61/ 64	33/ 21	32/ 28	8/ 4	25/ 21	19/ 18	bd	15/ 16
NAIL	ETA(50) vs ETA(100)	45/ 46	73/ 72	bd	bd	0 ^b	bd	18/ 19	13/ 11	bd
OPT-COMPARE	ETA (100) vs PLC	42/46 ^a	70/66	21/24	94/93	11/11	25/26 ^a	19/19 ^a	12/11 ^a	18/17 ^a
Papp 2005	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	46/ 46/ 44 ^a	65/ 67/ 64	28/ 26/ 28	bd ^c	bd	23/ 25/ 20 ^a	17/ 16/ 16 ^a	12/ 11/ 12	22/ 18/ 18 ^a

Badanie	Porównanie	Średni wiek [lata]	Odsetek pacjentów				Łuszczycą plackowatą			
			Mężczyzn	Łuszczycą stawowa	Wcześniejsze leczenie systemowe	Wcześniejsze leczenie biologiczne	Średni BSA	Średni PASI	Średni DLQI	Czas trwania choroby [lata]
PEARL*	UST(45) vs PLC	41/ 40	82/ 88	16/ 12	71/ 72	21/ 15	42/ 36	25/ 23	16/ 15	12/ 14
PHOENIX 1	UST(45) vs UST(90) vs PLC	45/ 46/ 45	69/ 68/ 72	29/ 37/ 35	55/ 55/ 56 ^d	53/ 51/ 50	27/ 25/ 28	21/ 20/ 20	11/ 12/ 12	20/ 20/ 20
PHOENIX 2	UST(45) vs UST(90) vs PLC	45/ 47/ 47	69/ 67/ 69	26/ 23/ 26	55/ 55/ 59 ^d	38/ 37/ 39	26/ 27/ 26	19/ 20/ 19	12/ 13/ 12	19/ 20/ 21
PRISTINE	ETA(50) vs ETA(100)	44/ 44	74/ 65	29/ 33	bd	bd	33/ 33	21/ 21	15/ 14	17/ 18
REVEAL	ADA(40) vs PLC	44/ 45	67/ 65	28/ 28	23/ 22 ^d	12/ 13	26/ 26	19/ 19	11/ 11	18/ 18
Torii 2010*	INF(5) vs PLC	47/ 43	63/ 74	29/ 37	94/ 95	bd	56/ 50	32/ 33	13/ 11	14/ 11
Tyring 2006	ETA(100) vs PLC	46/ 46	65/ 70	35/ 33	bd	bd	27/ 27	18/ 18	12/ 13	20/ 20
UNCOVER 2	ETA (100) vs PLC	45/45	66/71	bd	bd	21/26	25/27	19/21	13/13	19/19
UNCOVER 3	ETA (100) vs PLC	46/46	70/71	bd	bd	16/17	28/29	21/21	12/13	18/18
X-PLORE	ADA (40) vs PLC	50/46,5 ^a	70/67	26/29	70/64	60/36	27/ 27	20 /22	bd	19 / 18
Yang 2012*	INF(5) vs PLC	39/ 40	71/ 78	bd	bd	bd	bd	24/ 25	14/ 14	16/ 16

*badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej.

a) mediana.

b) wcześniejsze stosowanie terapii stanowiło kryterium wykluczenia z badania.

c) padano odsetki pacjentów stosujących poszczególne rodzaje terapii systemowej, szczegóły w Aneksie (Aneks; Rozdz. 2.2).

d) klasyczna terapia ogólnoustrojowa.

6.2.3. Interwencja i komparatory

W pięciu badaniach (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE, CLEAR) stosowano SEC w dawce 300 mg (2 x 150 mg) QW przez pierwsze cztery tygodnie okresu interwencji, a następnie raz na 4 tyg. SEC stosowany był w postaci iniekcji podskórnej podawanej przez personel medyczny (ERASURE, FIXTURE, CLEAR) lub autoiniekcji z użyciem ampułkostrzykawki (FEATURE), lub wstrzykiwacza (JUNCTURE). W grupach kontrolnych czterech badań (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE) pacjenci otrzymywali PLC, zaś w dwóch pracach komparatorami były ETA(100) oraz UST¹⁰ (odpowiednio FIXTURE, CLEAR) (Tabela 17).

ADA oceniano w pięciu pracach (Asahina 2010, CHAMPION, M02-528, REVEAL, X-PLORE). We wszystkich badaniach dawka początkowa wynosiła 80 mg (2 x 40 mg), natomiast kontynuację leczenia prowadzono według schematu 40 mg EOW. Interwencję stosowano w postaci iniekcji podskórnej podawanej przez personel medyczny (Asahina 2010, M02-528, REVEAL) lub w postaci autoiniekcji (CHAMPION, X-PLORE). W każdym z badań w ramieniu referencyjnym pacjenci otrzymywali PLC (Tabela 17).

ETA w zależności od badania podawano w dawce 50 mg/tydz. (ETA(50)) lub 100 mg/tydz. (ETA(100)). Obie dawki stosowane były w czterech badaniach (Leonardi 2003, NAIL, Papp 2005, PRISTINE), tylko ETA(50) w dwóch pracach (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008), natomiast ETA(100) w dziewięciu badaniach (ACCEPT, FIXTURE, Bagel 2012, M10-114, M10-315, Tying 2006, UNCOVER2, UNCOVER3 i OPT-Compare). ETA stosowano w schemacie QW lub BIW, w większości badań w postaci iniekcji podskórnej podawanej przez personel medyczny lub, w przypadku czterech badań, autoiniekcji (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Tying 2006). Odnalezione badania dotyczyły porównania ETA(50) względem ETA(100), ETA względem PLC a także względem SEC i UST (Tabela 17).

INF stosowano w 6 badaniach (Chaudhari 2001, EXPRESS I, EXPRESS II, Gottlieb 2004, Torii 2010, Yang 2012). We wszystkich badaniach stosowano infuzję dożylną w dawce 5 mg/kg mc. w 0., 2. oraz 6. tyg. Dodatkowo, w badaniu Gottlieb 2004, u pacjentów z PGA \geq 3 zastosowano dodatkową infuzję w 26. tyg. okresu interwencji. W każdym z badań w ramieniu referencyjnym pacjenci otrzymywali PLC (Tabela 17).

UST oceniano w 7 badaniach (ACCEPT, CLEAR, Igarashi 2014, LOTUS, PEARL, PHOENIX 1, PHOENIX 2). W dwóch badaniach stosowano dawkę 45 mg (LOTUS, PEARL), natomiast w pozostałych badaniach stosowano obie dawki w ramach oddzielnych ramion (ACCEPT, Igarashi 2014, PHOENIX 1, PHOENIX 2) lub w ramach jednej grupy badanej (CLEAR). Interwencję, niezależnie od dawki, podawano dwukrotnie w postaci iniekcji podskórnej, w 0. i 4. tyg. W badaniu ACCEPT pacjenci w grupie kontrolnej stosowali ETA(100), w pozostałych pracach UST porównywany

¹⁰ 45 lub 90 mg, zależnie od masy ciała pacjenta

był względem PLC (Igarashi 2014, LOTUS, PEARL, PHOENIX 1, PHOENIX 2) lub SEC (CLEAR) (Tabela 17).

W części prac dozwolone było stosowanie leczenia dodatkowego. Badania były spójne w tym aspekcie – w większości przypadków dozwolone było stosowanie niektórych preparatów miejscowych, w tym TCS o niskiej i umiarkowanej mocy. W niektórych badaniach stosowanie dodatkowych interwencji, takich jak TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy, dozwolone było dopiero po 10 tyg. (EXPRESS I, EXPRESS II), 16 tyg. (CLEAR) lub 76 tyg. (PHOENIX 1) okresu interwencji. W szesnastu pracach nie zawarto informacji na temat leczenia dodatkowego (Tabela 17).

Długość okresu interwencji była zróżnicowana pomiędzy badaniami i wynosiła od 12 do 256 tyg. Długość okresu indukcji była natomiast zbliżona i w większości badań wynosiła 10–16 tyg. Szczegółową charakterystykę interwencji przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Ocena homogeniczności w zakresie interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Szczegóły dawkowania	Sposób podania	Leczenie dodatkowe	Faza indukcji [tyg.]	OI [tyg.]
ERASURE	SEC(300) vs PLC	SEC: 2 x 150 mg QW przez pierwsze 4 tyg., następnie dawkowanie co 4 tyg.	iniekcja podskórna	bd	12	52 ^a
FIXTURE	SEC(300) vs ETA(50) vs PLC	SEC: 2 x 150 mg QW przez pierwsze 4 tyg., następnie dawkowanie co 4 tyg. ETA: 50 mg BIW przez pierwsze 12 tyg., następnie dawkowanie co 4 tyg.	iniekcja podskórna	bd	12	52 ^a
CLEAR	SEC(300) vs UST(45/90)	SEC: 2 x 150 mg QW przez pierwsze 4 tyg., następnie dawkowanie co 4 tyg. UST(45/90): 1 x w tyg. 0. i 4., następnie dawkowanie co 12 tyg.	iniekcja podskórna	TCS zabronione do 16. tyg., dopuszczone było tylko stosowanie bezbarwnych emolientów	16	52
FEATURE	SEC(300) vs PLC	SEC: 2 x 150 mg QW przez pierwsze 4 tyg., następnie dawkowanie co 4 tyg.	autoiniekcja podskórna (ampułkostrzykawka)	bd	12	52–156
JUNCTURE	SEC(300) vs PLC	SEC: 2 x 150 mg QW przez pierwsze 4 tyg., następnie dawkowanie co 4 tyg.	autoiniekcja podskórna (wstrzykiwacz)	bd	12	52–156
ACCEPT	UST(45) vs UST(90) vs ETA(100)	UST(45): 1 x w tyg. 0. i 4. UST(90): 1 x w tyg. 0. i 4. ETA(100): 1 x 50 mg BIW	iniekcja podskórna	bd	12	44 ^b
Asahina 2010	ADA(80→40) vs PLC	ADA: inicjalna dawka 80 mg w tygodniu 0., (2 x 40 mg) następnie 40 mg EOW, zaczynając od tygodnia 2.	iniekcja podskórna	TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie dłoni, stóp, twarzy, skóry głowy oraz pachwin	24	52 ^c
Bagel 2012	ETA(100) vs PLC	ETA: 50 mg BIW przez 12 tyg.	iniekcja podskórna	stabilne dawki TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie pachy oraz pachwin	12	24 ^c
CHAMPION	ADA(80→40) vs PLC	ADA: inicjalna dawka 80 mg w tygodniu 0., (2 x 40 mg) następnie 40 mg EOW, zaczynając od tygodnia 1.	autoiniekcja podskórna	TCS o niskiej mocy (w obrębie dłoni, stóp, twarzy, pachwin oraz pod piersiami), szampony bez zawartości CS oraz emolienty	16	16
Chaudhari 2001	INF(5) vs PLC	INF: infuzja w tyg. 0., 2., 6.	infuzja dożylna	emolienty oraz szampony z zawartością smoły węglowej lub kwasu salicylowego	10	16 ^c
EXPRESS I	INF(5) vs PLC ^c	INF: infuzja w tyg. 0., 2., 6.	infuzja dożylna	2,5% hydrokortyzon (lub ekwiwalent) stosowany miejscowo w obrębie twarzy i pachwin po 10 tyg. badania	24	48 ^c

Badanie	Porównanie	Szczegóły dawkowania	Sposób podania	Leczenie dodatkowe	Faza indukcji [tyg.]	OI [tyg.]
EXPRESS II	INF(5) vs PLC	INF: infuzja w tyg. 0., 2., 6.	infuzja dożylna	TCS o niskiej mocy w obrębie twarzy i pachwin po 10 tyg. badania, stabilne dawki NLPZ	10	50 ^c
Gottlieb 2003	ETA(50) vs PLC	ETA: 25 mg BIW	autoiniekcja podskórna	niektóre preparaty zewnętrzne (np. szampon z zawartością smoły węglowej, TCS o niskiej mocy) w obrębie głowy, pach oraz pachwin	24	24
Gottlieb 2004	INF(5) vs PLC	INF: infuzja w tyg. 0., 2., 6. oraz 26. u pacjentów z PGA \geq 3	infuzja dożylna	emolienty oraz szampony z zawartością smoły węglowej lub kwasu salicylowego	10	10
Igarashi 2012^r	UST(45) vs UST(90) vs PLC	UST (obie dawki): 1 x w tyg. 0. i 4.	iniekcja podskórna	bd	12	64 ^c
Kerkhof 2008	ETA(50) vs PLC	ETA: 50 mg QW	autoiniekcja podskórna	stabilna dawka TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin	12	24
Leonardi 2003	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	ETA: 25 mg BIW lub 50 mg BIW	autoiniekcja podskórna	stabilna dawka TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin	24	24
LOTUS^r	UST(45) vs PLC	UST: 1 x w tyg. 0. i 4.	iniekcja podskórna	bd	12	28 ^c
M02-528	ADA(80→40) vs PLC	ADA: inicjalna dawka 80 mg w tygodniu 0., (2 x 40 mg) następnie 40 mg EOW zaczynając od tygodnia 1.	iniekcja podskórna	TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie dłoni, stóp, twarzy oraz pachwin	12	60 ^c
M10-114	ETA(100) vs PLC	ETA: 50 mg BIW	iniekcja podskórna	bd	12	12
M10-315	ETA(100) vs PLC	ETA: 50 mg BIW	iniekcja podskórna	bd	12	12
NAIL	ETA(50) vs ETA(100)	ETA: 50 mg QW lub 50 mg BIW	iniekcja podskórna	bd	12	24 ^d
OPT-COMPARE	ETA(100) vs PLC	ETA: 50 mg BW	iniekcja podskórna	bd	12	12
Papp 2005	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	ETA: 25 mg BIW lub 50 mg BIW	iniekcja podskórna	stabilna dawka TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin oraz smoła węglowa lub emolienty niezawierające CS	12	24 ^{cd}
PEARL^r	UST(45) vs PLC^c	UST: 1 x w tyg. 0. i 4.	iniekcja podskórna	bd	12	28
PHOENIX 1	UST(45) vs UST(90) vs PLC	UST (obie dawki): UST: 1 x w tyg. 0. i 4.	iniekcja podskórna	TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy, kalcypotrien lub tazaroten po 76 tyg.	12	244 ^c

Badanie	Porównanie	Szczegóły dawkowania	Sposób podania	Leczenie dodatkowe	Faza indukcji [tyg.]	OI [tyg.]
PHOENIX 2	UST(45) vs UST(90) vs PLC	UST (obie dawki): UST: 1 x w tyg. 0. i 4.	iniekcja podskórna	bd	12	254 ^c
PRISTINE	ETA(50) vs ETA(100)	ETA: 50 mg QW lub 50 mg BIW	iniekcja podskórna	Do 12. tyg. stabilna dawka TCS o niskiej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin. Po 12 tyg. stosowanie terapii miejscowej dozwolone bez ograniczeń.	12	24
REVEAL	ADA(80→40) vs PLC	ADA: inicjalna dawka 80 mg w tygodniu 0. (2 x 40 mg), następnie 40 mg EOW, zaczynając od tygodnia 1.	autoiniekcja podskórna	TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie dłoni, stóp, twarzy oraz okolic wyprzeniowych	16	52 ^c
Torii 2010*	INF(5) vs PLC	INF: infuzja w tyg. 0., 2., 6.	infuzja dożylna	TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, twarzy oraz pachwin	14	62 ^c
Tyring 2006	ETA(100) vs PLC	ETA: 2 x 25 mg BIW	iniekcja/ autoiniekcja podskórna	stabilna dawka TCS o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin	12	96 ^c
UNCOVER 2	ETA (100) vs PLC	ETA: 50mg BW	Iniekcja podskórna	bd	12	12
UNCOVER 3	ETA (100) vs PLC	ETA: 50mg BW	Iniekcja podskórna	bd	12	12
X-PLORE	ADA (40) vs PLC	ADA: inicjalna dawka 80 mg w tygodniu 0. (2 x 40 mg), następnie 40 mg EOW, zaczynając od tygodnia 1.	Iniekcja podskórna	TCS o niskiej mocy w obrębie twarzy oraz pachwin, emolienty oraz szampony z zawartością smoły węglowej lub kwasu salicylowego	16	52
Yang 2012*	INF(5) vs PLC	INF: infuzja w tyg. 0., 2., 6.	infuzja dożylna	bd	10	22 ^c

*badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej

a) Po zakończeniu fazy indukcji terapię PLC kontynuowano tylko u pacjentów, którzy uzyskali PASI75. Pozostali otrzymywali SEC.

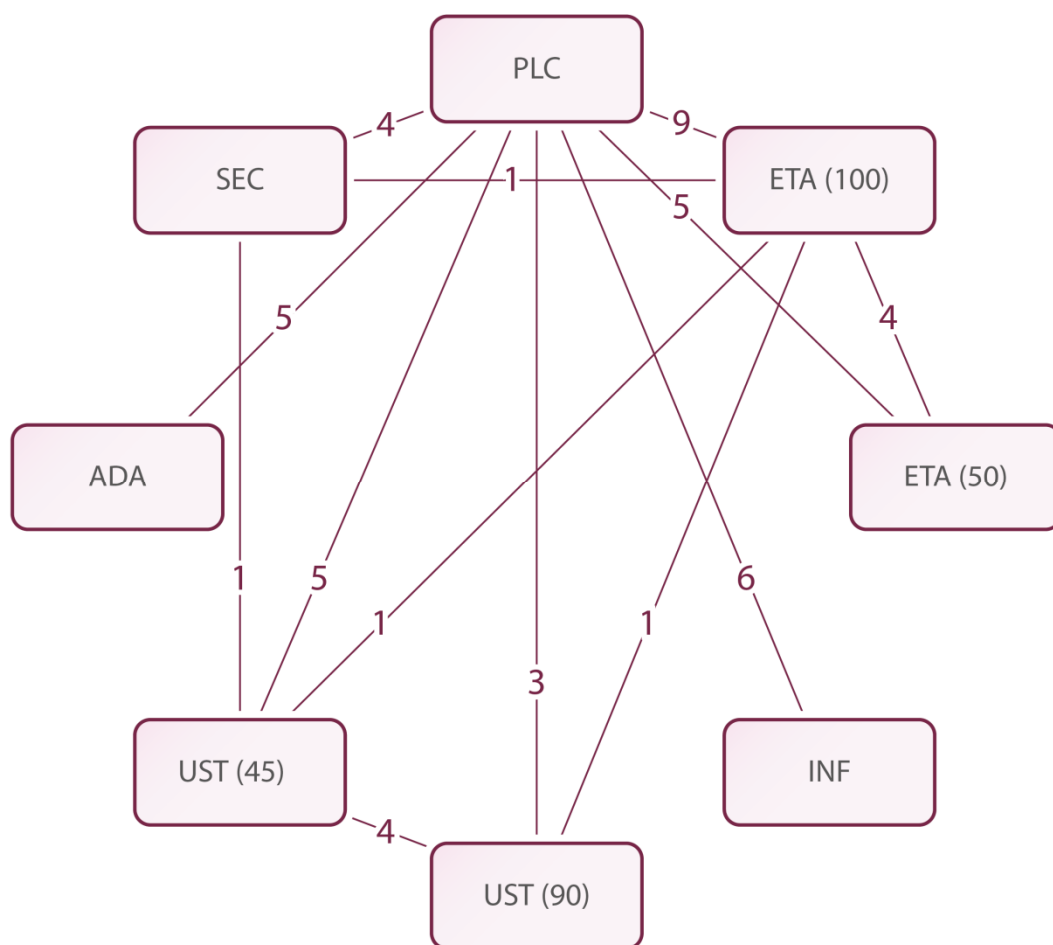
b) Po zakończeniu fazy indukcji pacjenci w ramieniu ETA bez odpowiedzi na leczenie, otrzymywali określone dawki UST. Szczegóły zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdział 2.2).

c) Po zakończeniu fazy indukcji pacjenci w ramieniu PLC otrzymywali określone dawki aktywnego komparatora. Szczegóły zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdział 2.2).

d) Po zakończeniu fazy indukcji pacjenci z grupy ETA(100) otrzymywali ETA w dawce 50 mg QW.

Dostępne porównania umożliwiły utworzenie sieci połączeń dla metaanalizy sieciowej¹¹, której schematyczną reprezentację przedstawiono poniżej (Rysunek 3). Jedynym badaniem, w którym UST podawano w dawce zgodnej z zarejestrowaną (tj. dawka 45 mg lub 90 mg zależnie od masy ciała), była praca CLEAR, zaś w pozostałych badaniach lek ten podawano w stałych dawkach 45mg lub 90 mg, bez uwzględnienia masy ciała pacjenta. Mając jednak na uwadze, iż przeważająca większość uczestników badania CLEAR (75%) przyjmowała lek w niższej z dostępnych dawek, w sieci połączeń porównania pośredniego ramię UST z badania CLEAR przypisano do grupy UST(45).

Rysunek 3.
Schemat przejść pomiędzy interwencjami w badaniach włączonych do analizy klinicznej



Liczbami oznaczono ilość badań z wynikami dla każdego z przedstawionych porównań.

6.2.4. Punkty końcowe

Szczegółową dostępność poszczególnych punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 18, Tabela 19). W ramach analizy na podstawie porównań bezpośrednich przedstawiono wyniki dla wszystkich

¹¹ Przedstawione sieci dotyczą punktu końcowego PASI75.

zestawionych punktów końcowych. Z kolei porównanie pośrednie z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej przeprowadzono z wykorzystaniem wybranych punktów końcowych o największym znaczeniu dla analizy problemu zdrowotnego, w tym np. działań niepożądanych typowych dla ocenianych interwencji, jak infekcje, oraz cechujących się odpowiednio wysoką częstością, a tym samym pozwalających na uzyskanie wyniku o akceptowalnej precyzji i ograniczających wpływ błędu losowego na uzyskiwane rezultaty.

W porównaniu pośrednim ocenie poddano

- w zakresie skuteczności interwencji:
 - poprawę wyniku w skali PASI kolejno o: co najmniej 50% (PASI50), 75% (PASI75), 90% (PASI90) i 100% (PASI100),
 - odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w skali mIGA/PGA,
 - odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę 0 lub 1 w skali DLQI, oraz
 - średnią zmianę oceny DLQI.
- w zakresie bezpieczeństwa interwencji:
 - AE ogółem,
 - SAE ogółem,
 - ryzyko przedwczesnego przerwania udziału w badaniu ze względu na wystąpienie AE,
 - infekcje ogółem,
 - infekcje górnych dróg oddechowych,
 - zapalenie nosogardzieli,
 - ból głowy,
 - świąd,
 - nudności.

Tabela 18.
Dostępność poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w fazie indukcji w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie	Porównanie	PASI				mIGA/ PGA		DLQI
		75	50	90	100	0 lub 1	0 lub 1	Zmiana
ERASURE	SEC(300) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
FIXTURE	SEC(300) vs ETA(50) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CLEAR	SEC(300) vs UST(45)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
FEATURE	SEC(300) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
JUNCTURE	SEC(300) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	-	-
ACCEPT	UST(45) vs UST(90) vs ETA(100)	✓	-	✓	-	✓	-	-
Asahina 2010*	ADA(80→40) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
Bagel 2012	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	-	-	-	✓
CHAMPION	ADA(80→40) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Chaudhari 2001	INF(5) vs PLC	✓	-	-	-	✓	-	-
EXPRESS I	INF(5) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
EXPRESS II	INF(5) vs PLC	✓	-	✓	-	✓	-	✓
Gottlieb 2003	ETA(50) vs PLC	✓	✓	✓	-	-	-	-
Gottlieb 2004	INF(5) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
Igarashi 2012*	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓
Kerkhof 2008	ETA(50) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓
Leonardi 2003	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	-	-
LOTUS*	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	-	✓
M02-528	ADA(80→40) vs PLC	✓	✓ ^a	✓ ^a	✓	✓ ^a	-	✓
M10-114	ETA(100) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	-	-

Badanie	Porównanie	PASI				mIGA/ PGA		DLQI
		75	50	90	100	0 lub 1	0 lub 1	Zmiana
M10-315	ETA(100) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	-	-
NAIL	ETA(50) vs ETA(100)	✓	✓	-	-	-	-	✓
OPT-COMPARE	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓
Papp 2005	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
PEARL*	UST(45) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PHOENIX 1	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PHOENIX 2	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PRISTINE	ETA(50) vs ETA(100)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
REVEAL	ADA(80→40) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	-	✓
Torii 2010*	INF(5) vs PLC	✓	-	-	-	-	-	✓
Tyring 2006	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	-	-	-	-
UNCOVER2	ETA(100) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
UNCOVER3	ETA(100) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
X-PLORE	ADA (40) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
Yang 2012*	INF(5) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	-	✓

Falowaną ramką oznaczono punkty końcowe uwzględnione w porównaniu pośrednim

Tabela 19.
Dostępność poszczególnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w fazie indukcji w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie	Porównanie	AE ogółem				AE szczegółowe															
		AE ogółem	AE utrata ^a	SAE ogółem	Zgony	SAE nieprowadzące do zgonu	Infekcje	Zapalenie nosogardzieli	Ból głowy	Infekcje GDO	Ból jamy ustnej i gardła	Ból pleców	Ból stawów	Świąd	Zmęczenie	Nadciśnienie tętnicze	Choroba grypopodobna	Zapalenie zatok	Nudności	Biegunka	Kaszel
ERASURE	SEC(300) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-
FIXTURE	SEC(300) vs ETA(50) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
FEATURE	SEC(300) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
JUNCTURE	SEC(300) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CLEAR	SEC(300) vs UST(45)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ACCEPT	UST(45) vs UST(90) vs ETA(100)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Asahina 2010*	ADA(80→40) vs PLC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bagel 2012	ETA(100) vs PLC	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CHAMPION	ADA(80→40) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Chaudhari 2001	INF(5) vs PLC	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
EXPRESS I	INF(5) vs PLC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EXPRESS II	INF(5) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gottlieb 2003	ETA(50) vs PLC	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gottlieb 2004	INF(5) vs PLC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Igarashi 2012*	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kerkhof 2008	ETA(50) vs PLC	-	✓	-	✓	-	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Leonardi 2003	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	-	✓	-	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓
LOTUS*	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M02-528	ADA(80→40) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Badanie	Porównanie	AE ogółem						AE szczegółowe													
		AE ogółem	AE utrata ^a	SAE ogółem	Zgony	SAE nieprowadzące do zgonu	Infekcje	Zapalenie nosogardzieli	Ból głowy	Infekcje GDO	Ból jamy ustnej i gardła	Ból pleców	Ból stawów	Świąd	Zmęczenie	Nadciśnienie tętnicze	Choroba grypopodobna	Zapalenie zatok	Nudności	Biegunka	Kaszel
M10-114	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M10-315	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NAIL	ETA(50) vs ETA(100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OPT-COMPARE	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	✓
Papp 2005	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	-	✓	-	-	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-
PEARL*	UST(45) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	✓
PHOENIX 1	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
PHOENIX 2	UST(45) vs UST(90) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	-	-	✓	✓
PRISTINE	ETA(50) vs ETA(100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
REVEAL	ADA(80→40) vs PLC	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Torii 2010*	INF(5) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	✓	-
Tyring 2006	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	-	✓	-	-	-	-
UNCOVER 2	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
UNCOVER 3	ETA(100) vs PLC	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-
X-PLORE	ADA (40) vs PLC	✓	✓	✓	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yang 2012*	INF(5) vs PLC	✓	-	✓	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Falowaną ramką oznaczono punkty końcowe uwzględnione w porównaniu pośrednim,
*badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej; GDO – Infekcja górnych dróg oddechowych.

a) AE ogółem, prowadzące do utraty z badania.

○

6.2.5. Ryzyko wyjściowe

Porównanie ryzyka wyjściowego (w grupach kontrolnych przyjmujących placebo) pomiędzy poszczególnymi badaniami pozwala na pośrednią ocenę jednorodności badań, gdyż przy założeniu homogeniczności populacji oraz zbliżonych warunków badania, ryzyko zdarzeń w grupie otrzymującej tę samą interwencję powinno być zbliżone (Tabela 20).

Analizę przeprowadzono w sposób jakościowy, wskazując, która grupa może być faworyzowana na skutek różnic między ryzykiem w grupach placebo. W przypadku punktów końcowych pozytywnych (np. uzyskanie PASI75, PASI90, PASI100) przeszacowana może być ta interwencja, dla której ryzyko wyjściowe było niższe, natomiast w przypadku punktów końcowych negatywnych (działania niepożądane, wycofanie z badania) faworyzowana może być ta interwencja, dla której ryzyko jest wyższe (Tabela 20).

W analizie skuteczności większość prac wykazywała porównywalny poziom ryzyka wyjściowego, który w przypadku PASI75 wahał się w zakresie 0–7%, natomiast dla PASI90 wynosił średnio od 0% do 4%. Wyjątek stanowiły dwie prace (CHAMPION oraz Chaudhari 2001), w których ryzyko wyjściowe było wyższe i wynosiło odpowiednio 19% i 18% w przypadku PASI75 oraz 11% w przypadku PASI90 (CHAMPION). Zaobserwowanych pomiędzy badaniami rozbieżności nie udało się wyjaśnić różnicami w charakterystyce populacji, czy warunkach badania. Jednakże, pomimo wyższego prawdopodobieństwa odpowiedzi w grupach PLC, efekty względne obu badań wyrażone OR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności w większości przypadków są spójne z badaniami oceniającymi analogiczne interwencje (Aneks, Rozdziały 6.1 oraz 6.5). Tym samym wydaje się, iż wpływ zaobserwowanych różnic ryzyka wyjściowego na uzyskiwane efekty kliniczne jest ograniczony, i nie stanowi przeszkody dla przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (Tabela 20).

Tabela 20.
Ocena homogeniczności w zakresie ryzyka wyjściowego w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	OI [tyg.] ^a	PASI75	PASI50	PASI90	mIGA 0/1 ^b	DLQI 0/1	AE ogółem	Utrata AE
ERASURE	SEC(300) vs PLC	12	4,5	8,9	1,2	2,4	10,3	47,0	1,6
FIXTURE	SEC(300) vs ETA(50) vs PLC	12	4,9	15,1	1,5	2,8	6,6	49,8	0,9
CLEAR	SEC(300) vs UST(45/90)	16	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
FEATURE	SEC(300) vs PLC	12	0	5,1	0	0	bd	47,5	1,7
JUNCTURE	SEC(300) vs PLC	12	3,3	8,2	0	0	bd	54,1	1,6
ACCEPT	UST(45) vs UST(90) vs ETA(100)	12	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Asahina 2010	ADA(40) vs PLC	16	4,3	19,6	0	8,7	bd	bd	bd
Bagel 2012	ETA(100) vs PLC	12	4,8	6,5	1,6	4,8	bd	54,8	bd
CHAMPION	ADA(40) vs PLC	16	18,9	30,2	11,3	11,3	bd	79,2	1,9
Chaudhari 2001	INF(5) vs PLC	10	18,2	bd	bd	9,1	bd	bd	0
EXPRESS I	INF(5) vs PLC	10	2,6	7,8	1,3	3,9	bd	bd	bd
EXPRESS II	INF(5) vs PLC	10	1,9	bd	0,5	1,0	bd	56,0	2,4
Gottlieb 2003	ETA(50) vs PLC	12	1,8	10,9	0	bd	bd	bd	7,3
Gottlieb 2004	INF(5) vs PLC	10	5,9	21,6	2,0	9,8	bd	bd	bd
Igarashi 2012	UST(45) vs UST(90) vs PLC	12	6,5	12,9	3,2	9,7	3,2	65,6	6,3
Kerkhof 2008	ETA(50) vs PLC	12	2,2	8,7	2,2	4,3	15,6	bd	6,5
Leonardi 2003	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	12	3,6	14,5	0,6	4,8	bd	bd	4,8
LOTUS	UST(45) vs UST(90) vs PLC	12	11,1	19,8	3,1	14,8	bd	38,5	1,2
M02-528	ADA(40) vs PLC	12	3,8	bd	bd	bd	bd	67,3	1,9
M10-114	ETA(100) vs PLC	12	7,4	bd	1,5	2,9	bd	45,6	0
M10-315	ETA(100) vs PLC	12	6,9	bd	4,2	4,2	bd	44,4	2,8
NAIL	ETA(50) vs ETA(100)	12	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
OPT-COMPARE	ETA (100) vs PLC	12	6	21	1	15	bd	51	4

Badanie	Porównanie	OI [tyg.] ^a	PASI75	PASI50	PASI90	mIGA 0/1 ^b	DLQI 0/1	AE ogółem	Utrata AE
Papp 2005	ETA(50) vs ETA(100) vs PLC	12	3,1	9,3	0,5	3,6	bd	bd	1,0
PEARL	UST(45) vs PLC	12	5,0	13,3	1,7	8,3	1,7	70	5,0
PHOENIX 1	UST(45) vs UST(90) vs PLC	12	3,1	10,2	2,0	3,9	6,0	48,2	2,4
PHOENIX 2	UST(45) vs UST(90) vs PLC	12	3,7	10,0	0,7	4,9	3,3	49,8	2,0
PRISTINE	ETA(50) vs ETA(100)	12	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
REVEAL	ADA(40) vs PLC	16	6,5	bd	2	4,3	bd	55,5	2,0
Torii 2010	INF(5) vs PLC	10	0	bd	bd	bd	bd	73,7	5,3
Tyring 2006	ETA(100) vs PLC	12	4,9	14,1	1,3	bd	bd	44,8	1,6
UNCOVER 2	ETA(100) vs PLC	12	3	bd	1	3	6	53	1
UNCOVER 3	ETA(100) vs PLC	12	7	bd	3	7	8	36	1
X-PLORE	ADA (40) vs PLC	16	5	bd	2	7	7	52	7
Yang 2012	INF(5) vs PLC	10	2,2	13,3	0	6,7	bd	37,8	0

a) Podany okres interwencji odnosi się do fazy indukcji.

b) W badaniach dla komparatorów PGA.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. SEC vs PLC

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SEC względem PLC przeprowadzono w oparciu o wyniki czterech badań RCT (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE).

7.1.1. Kontrola objawów choroby

We wszystkich pracach I-rzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących PASI75, zaś w dwóch badaniach (ERASURE oraz FIXTURE) w ramach I-rzędowego punktu końcowego (*co-primary endpoints*) analizowano również odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA. Pozostałymi analizowanymi parametrami były:

- odsetek pacjentów z PASI50, PASI90 oraz PASI100,
- ocena nasilenia objawów choroby (świąd, ból i łuska) za pomocą 10-stopniowej skali *Psoriasis Symptom Diary*, gdzie wyższe wartości wskazują na większe nasilenie objawów.

Po 12 tygodniach terapii SEC w porównaniu z PLC charakteryzował się wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PASI75, a także wyższym odsetkiem osób uzyskujących PASI50, PASI90 oraz PASI100. Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA, oznaczającym skórę czystą lub prawie czystą w ocenie lekarza, był istotnie statystycznie wyższy w grupie SEC niż w grupie PLC. Ponadto, SEC wykazał istotną statystycznie przewagę nad PLC względem redukcji nasilenia wszystkich trzech objawów łuszczycy, tj. świądu, bólu i łuski. (Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 21.
Poprawa PASI (dane dichotomiczne) dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
PASI75							
ERASURE	12	200/245 (82)	11/246 (5)	94,95 [47,83, 188,48]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001	W
FIXTURE	12	249/323 (77)	16/324 (5)	64,77 [36,79; 114,03]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001	W
FEATURE	12	45/59 (76)	0/59 (0)	373,41 [21,70; 6426,47]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001	W
JUNCTURE	12	52/60 (87)	2/61 (3)	191,75 [38,96; 943,78]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	546/687 (79)	29/690 (4)	86,50 [57,13; 130,98]	NNT = 2 [2; 2]	0,38	W
PASI50							
FEATURE	12	51/58 (88)	3/59 (5)	136,00 [33,38; 554,11]	NNT = 2 [2; 2]	bd	W

Badanie	OI [tyg.]	SEC		PLC		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†/TH	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
JUNCTURE	12	58/60 (97)	5/61 (8)			324,80 [60,51; 1743,49]	NNT = 2 [2; 2]	bd	W
Metaanaliza	12	627/686 (91)	79/690 (11)			83,40 [58,09; 119,74]	NNT = 2 [2; 2]	0,20	W
PASI90									
ERASURE	12	145/245 (59)	3/246 (1)			117,45 [36,57; 377,18]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001	W
FIXTURE	12	175/323 (54)	5/324 (2)			75,44 [30,36; 187,43]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	W
FEATURE	12	36/59 (60)	0/59 (0)			184,83 [10,89; 3136,06]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001	W
JUNCTURE	12	33/60 (55)	0/61 (0)			149,84 [8,86; 2534,94]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	389/687 (57)	8/690 (1)			98,19 [50,07; 192,57]	NNT = 2 [2; 2]	0,88	W
PASI100									
ERASURE	12	70/245 (29)	2/246 (1)			48,80 [11,81; 201,67]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001	W
FIXTURE	12	78/323 (24)	0/324 (0)			207,52 [12,80; 3363,69]	NNT = 5 [4; 6]	ND	W
FEATURE	12	25/59 (43)	0/59 (0)			87,96 [5,19; 1490,61]	NNT = 3 [2; 4]	<0,0001	W
JUNCTURE	12	16/60 (27)	0/61 (0)			45,61 [2,67; 780,45]	NNT = 4 [3; 7]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	189/687 (28)	2/690 (<1)			77,39 [26,53; 225,79]	NNT = 4 [4; 5]	0,79	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

Tabela 22.
Poprawa mIGA (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	SEC		PLC		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†/TH	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Wynik 0–1 w skali mIGA									
ERASURE	12	160/245 (65)	6/246 (2)			75,29 [32,13; 176,47]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001	W
FIXTURE	12	202/323 (63)	9/324 (3)			58,43 [29,02; 117,65]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001	W
FEATURE	12	41/59 (69)	0/59 (0)			266,95 [15,65; 4554,59]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001	W
JUNCTURE	12	44/60 (73)	0/61 (0)			331,73 [19,39; 5676,69]	NNT = 2 [2; 2]	<0,0001	W
Metaanaliza	12	445/687 (65)	15/690 (2)			76,55 [45,64; 128,37]	NNT = 2 [2; 2]	0,50	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

Tabela 23.
Nasilenie objawów choroby (dane ciągłe) dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	SEC		PLC		SEC vs PLC	p†/TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Świąd								
ERASURE	12	79	-5,45 (2,49)	84	-0,22 (2,38)	-5,23 [-5,98; -4,48]	<0,001	W
FIXTURE	12	117	-4,93 (2,70)	109	-0,54 (2,09)	-4,39 [-5,02; -3,76]	<0,001	W
Metaanaliza	12	196	bd	193	bd	-4,78 [-5,61; -3,96]	0,09	W
Ból								
ERASURE	12	79	-4,59 (2,84)	84	0,06 (2,29)	-4,65 [-5,45; -3,85]	<0,001	W

Badanie	OI [tyg.]	SEC		PLC		SEC vs PLC	p†/TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
FIXTURE	12	117	-4,48 (3,03)	109	-0,33 (2,30)	-4,15 [-4,85; -3,45]	<0,001	W
Metaanaliza	12	196	bd	193	bd	-4,37 [-4,89; -3,84]	0,35	W
Łuska								
ERASURE	12	79	-5,49 (2,58)	84	-0,11 (2,29)	-5,38 [-6,13; -4,63]	<0,001	W
FIXTURE	12	117	-4,93 (2,81)	109	-0,42 (2,30)	-4,51 [-5,18; -3,84]	<0,001	W
Metaanaliza	12	196	bd	193	bd	-4,93 [-5,78; -4,08]	0,09	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

7.1.2. Jakość życia

Jakość życia z wykorzystaniem kwestionariuszy DLQI oraz EQ-5D oceniano w dwóch badaniach (ERASURE, FIXTURE). Po 12 tygodniach terapii w grupie SEC w porównaniu z PLC stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących wynik 0 lub 1 w skali DLQI, oznaczający brak pogorszenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia (Tabela 24)

Istotne statystycznie różnice na korzyść SEC odnotowano także w odniesieniu do średniej zmiany wyniku DLQI oraz EQ-5D po 12 tygodniach leczenia (Tabela 25).

Tabela 24.
Jakość życia wg kwestionariusza DLQI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†/TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Wynik 0–1 w skali DLQI							
ERASURE	12	144/245 (59)	25/246 (10)	12,60 [7,76; 20,48]	NNT = 3 [2; 3]	<0,001	W
FIXTURE	12	183/323 (57)	21/324 (7)	18,86 [11,51; 30,91]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	W
Metaanaliza	12	327/568 (58)	46/570 (8)	15,54 [11,00; 21,95]	NNT = 3 [2; 3]	0,25	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

Tabela 25.
Poprawa jakości życia wg kwestionariusza DLQI (dane ciągłe) dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	SEC		PLC		SEC vs PLC	p†/TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
DLQI								
ERASURE	12	242	-11,5 (6,92)	240	-1,1 (5,30)	-10,40 [-11,51; -9,30]	bd	W
FIXTURE	12	314	-10,4 (6,77)	308	-1,9 (7,01)	-8,50 [-9,58; -7,42]	bd	W
Metaanaliza	12	556	bd	548	bd	-9,45 [-11,31; -7,59]	0,02	W
EQ-5D								
ERASURE	12	242	-11,5 (6,92)	240	-1,1 (5,30)	-10,40 [-11,51; -9,30]	bd	W
FIXTURE	12	314	-10,4 (6,77)	308	-1,9 (7,01)	-8,50 [-9,58; -7,42]	bd	W
Metaanaliza	12	556	bd	548	bd	-9,45 [-11,31; -7,59]	0,02	W

Badanie	OI [tyg.]	SEC		PLC		SEC vs PLC	p†/TH	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Metaanaliza	12	555	bd	551	bd	20,14 [17,62; 22,67]	0,97	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

7.1.3. Autoadministracja leku

Poprawność autoadministracji leku w pierwszym dniu badania oceniano w dwóch pracach (FEATURE, JUNCTURE). Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniach dokonali iniekcji interwencji w sposób prawidłowy (Tabela 26).

Tabela 26. Prawidłowa autoiniekcja dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†/TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
FEATURE	1 d	57/57 (100)	59/59 (100)	0,97 [0,02; 49,52]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
JUNCTURE	1 d	59/59 (100)	60/60 (100)	0,98 [0,02; 50,38]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
Metaanaliza	1 d	116/116 (100)	119/119 (100)	0,97 [0,06; 15,77]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,00	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

7.1.4. Profil bezpieczeństwa

We wszystkich pracach raportowano dane nt. zdarzeń niepożądanych podczas terapii. Wystąpienie ≥ 1 AE w przeciągu 12 tygodni trwania terapii stwierdzono u 56% pacjentów w grupie SEC oraz u 49% w ramieniu PLC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAE, był niski i wynosił 2% w obu badanych grupach. AE prowadzące do utraty z badania raportowano u 1% pacjentów w obu grupach. W okresie 12 tygodni leczenia w żadnym z badań nie odnotowano zgonu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEC a PLC w zakresie ww. punktów końcowych, z wyjątkiem AE ogółem, których istotnie statystycznie częściej doświadczali pacjenci stosujący SEC niż pacjenci stosujący PLC (Tabela 27).

Podawanie SEC zamiast PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak: zapalenie nosogardzieli, dolegliwości bólowych, świądu, zmęczenia, nadciśnienia, chorób grypopodobnych, nudności, kandydozy, reakcji w miejscu podania, neutropenii i innych. Nowopowstałe przeciwciała anti-SEC wykryto u jednego pacjenta z grupy PLC, przy czym ich obecność nie miała wpływu na skuteczność oraz bezpieczeństwo. Infekcje i zakażenia, w tym infekcje górnych dróg oddechowych stanowiły najczęściej występujące zdarzenia w obu grupach, przy czym ich ryzyko było wyższe u pacjentów otrzymujących SEC. W grupie SEC częściej niż w ramieniu PLC raportowano również biegunki (Tabela 28).

Tabela 27.
Działania niepożądane ogółem dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†/TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem							
ERASURE	12	135/245 (55)	116/247 (47)	1,39 [0,97; 1,98]	0,08 [-0,01; 0,17]	bd	W
FIXTURE	12	181/326 (56)	163/327 (50)	1,26 [0,92; 1,71]	0,06 [-0,02; 0,13]	bd	W
FEATURE	12	30/59 (51)	28/59 (48)	1,15 [0,56; 2,36]	0,03 [-0,15; 0,21]	bd	W
JUNCTURE	12	42/60 (70)	33/61 (54)	1,98 [0,94; 4,18]	0,16 [-0,01; 0,33]	bd	W
Metaanaliza	12	388/690 (56)	340/694 (49)	1,34 [1,08; 1,66]	NNH = 13 [8, 49]	0,70	W
SAE ogółem							
ERASURE	12	6/245 (2)	4/247 (2)	1,53 [0,43; 5,47]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	W
FIXTURE	12	4/326 (1)	6/327 (2)	0,66 [0,19; 2,38]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	W
FEATURE	12	3/59 (5)	1/59 (2)	3,11 [0,31; 30,77]	0,03 [-0,03; 0,10]	bd	Ś
JUNCTURE	12	1/60 (2)	1/61 (2)	1,02 [0,06; 16,64]	0,0003 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
Metaanaliza	12	14/690 (2)	12/694 (2)	1,18 [0,54; 2,56]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,65	W
AE prowadzące do utraty z badania							
ERASURE	12	3/245 (1)	4/247 (2)	0,75 [0,17; 3,40]	-0,004 [-0,02; 0,02]	bd	W
FIXTURE	12	4/326 (1)	3/327 (1)	1,34 [0,30; 6,04]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd	W
FEATURE	12	1/59 (2)	1/59 (2)	1,00 [0,06; 16,37]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
JUNCTURE	12	0/60 (0)	1/61 (2)	0,33 [0,01; 8,35]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	W
Metaanaliza	12	8/690 (1)	9/694 (1)	0,90 [0,35; 2,28]	-0,001 [-0,01; 0,01]	0,87	W
Zgony							
ERASURE	12	0/245 (0)	0/247 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W
FIXTURE	12	0/326 (0)	0/327 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W
FEATURE	12	0/59 (0)	0/59 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W
JUNCTURE	12	0/60 (0)	0/61 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W
Metaanaliza	12	0/690 (0)	0/694 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

Tabela 28.
Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia dla porównania SEC vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†/TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Infekcje i zakażenia							
ERASURE	12	72/245 (29)	40/247 (16)	2,15 [1,39; 3,33]	NNH = 7 [4, 17]	bd	W
FIXTURE	12	87/326 (27)	63/327 (19)	1,53 [1,06; 2,20]	NNH = 13 [7, 100]	bd	W
Metaanaliza	12	159/571 (28)	103/574 (18)	1,76 [1,33; 2,34]	NNH = 10 [6, 19]	0,24	W
Zapalenie nosogardzieli							
ERASURE	12	22/245 (9)	19/247 (8)	1,18 [0,62; 2,25]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd	W

Badanie	OI [tyg.]	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
FIXTURE	12	35/326 (11)	26/327 (8)	1,39 [0,82; 2,37]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd	W
FEATURE	12	3/59 (5)	5/59 (9)	0,58 [0,13; 2,54]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd	W
JUNCTURE	12	19/60 (32)	10/61 (16)	2,36 [0,99; 5,64]	NNH = 6 [3, 359]	bd	W
Metaanaliza	12	79/690 (11)	60/694 (9)	1,38 [0,96; 1,97]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,39	W
Ból głowy							
ERASURE	12	12/245 (5)	7/247 (3)	1,77 [0,68; 4,56]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	W
FIXTURE	12	30/326 (9)	23/327 (7)	1,34 [0,76; 2,36]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	W
FEATURE	12	0/59 (0)	3/59 (5)	0,14 [0,01; 2,69]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd	W
JUNCTURE	12	3/60 (5)	3/61 (5)	1,02 [0,20; 5,25]	0,001 [-0,08; 0,08]	bd	W
Metaanaliza	12	45/690 (7)	36/694 (5)	1,27 [0,81; 2,00]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,44	W
Infekcja górnych dróg oddechowych							
ERASURE	12	9/245 (4)	0/247 (0)	19,88 [1,15; 343,54]	NNH = 27 [16; 83]	bd	W
FIXTURE	12	7/326 (2)	3/327 (1)	2,37 [0,61; 9,25]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	W
Metaanaliza	12	16/571 (3)	3/574 (1)	4,83 [1,52; 15,36]	NNH = 43 [26; 130]	0,16	W
Świąd							
ERASURE	12	9/245 (4)	5/247 (2)	1,85 [0,61; 5,59]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	W
FIXTURE	12	8/326 (3)	11/327 (3)	0,72 [0,29; 1,82]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	W
JUNCTURE	12	5/60 (8)	2/61 (3)	2,68 [0,50; 14,40]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd	Ś
Metaanaliza	12	22/631 (3)	18/635 (3)	1,24 [0,66; 2,33]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,27	W
Ból gardła							
ERASURE	12	4/245 (2)	3/247 (1)	1,35 [0,30; 6,10]	0,004 [-0,02; 0,03]	bd	W
FIXTURE	12	9/326 (3)	7/327 (2)	1,30 [0,48; 3,53]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	W
FEATURE	12	1/59 (2)	0/59 (0)	3,05 [0,12; 76,44]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
Metaanaliza	12	14/630 (2)	10/633 (2)	1,40 [0,63; 3,12]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,88	W
Zmęczenie							
ERASURE	12	2/245 (1)	2/247 (1)	1,01 [0,14; 7,22]	0,0001 [-0,02; 0,02]	bd	W
Nadciśnienie tętnicze							
ERASURE	12	0/245 (0)	3/247 (1)	0,14 [0,01; 2,77]	-0,01 [-0,03; 0,004]	bd	W
FIXTURE	12	5/326 (2)	4/327 (1)	1,26 [0,33; 4,73]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd	W
JUNCTURE	12	1/60 (2)	4/61 (7)	0,24 [0,03; 2,23]	-0,05 [-0,12; 0,02]	bd	W
Metaanaliza	12	6/631 (1)	11/635 (2)	0,56 [0,21; 1,49]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,25	W
Choroba grypopodobna							
ERASURE	12	5/245 (2)	3/247 (1)	1,69 [0,40; 7,17]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	W
Biegunka							
FIXTURE	12	17/326 (5)	6/327 (2)	2,94 [1,15; 7,56]	NNH = 29 [16; 177]	bd	W
FEATURE	12	5/59 (9)	1/59 (2)	5,37 [0,61; 47,45]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd	Ś

Badanie	OI [tyg.]	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†] /TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Metaanaliza	12	22/385 (6)	7/386 (2)	3,28 [1,38; 7,77]	NNH = 25 [15; 81]	0,62	W
Artralgia							
FIXTURE	12	5/326 (2)	10/327 (3)	0,49 [0,17; 1,46]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	W
Kaszel							
FIXTURE	12	11/326 (3)	4/327 (1)	2,82 [0,89; 8,95]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd	W
JUNCTURE	12	3/60 (5)	2/61 (3)	1,55 [0,25; 9,64]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd	W
FEATURE	12	1/59 (2)	0/59 (0)	3,05 [0,12; 76,44]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
Metaanaliza	12	15/445 (3)	6/447 (1)	2,45 [0,97; 6,20]	NNH = 49 [24; 71408]	0,85	W
Nudności							
FIXTURE	12	8/326 (3)	7/327 (2)	1,15 [0,41; 3,21]	0,003 [-0,02; 0,03]	bd	W
FEATURE	12	3/59 (5)	1/59 (2)	3,11 [0,31; 30,77]	0,03 [-0,03; 0,10]	bd	Ś
Metaanaliza	12	11/385 (3)	8/386 (2)	1,39 [0,55; 3,49]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,44	W
Kandydoza							
FEATURE	12	2/59 (3)	0/59 (0)	5,17 [0,24; 110,12]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd	Ś
JUNCTURE	12	0/60 (0)	1/61 (2)	0,33 [0,01; 8,35]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
Metaanaliza	12	2/119 (2)	1/120 (1)	1,52 [0,25; 9,22]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,23	Ś
Zapalenie zatok							
JUNCTURE	12	3/60 (5)	0/61 (0)	7,49 [0,38; 148,13]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	Ś
Ból zęba							
JUNCTURE	12	2/60 (3)	2/61 (3)	1,02 [0,14; 7,47]	0,001 [-0,06; 0,06]	bd	W
Reakcje w miejscu iniekcji							
FEATURE	12	1/59 (2)	1/59 (2)	1,00 [0,06; 16,37]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
JUNCTURE	12	3/60 (5)	3/61 (5)	1,02 [0,20; 5,25]	0,001 [-0,08; 0,08]	bd	W
Metaanaliza	12	4/119 (3)	4/120 (3)	1,01 [0,25; 4,17]	0,0004 [-0,05; 0,05]	0,99	W
Gorączka							
FEATURE	12	2/59 (3)	2/59 (3)	1,00 [0,14; 7,35]	0,00 [-0,07; 0,07]	bd	W
Ból pleców							
FEATURE	12	3/59 (5)	0/59 (0)	7,37 [0,37; 145,93]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	Ś
Zapalenie kaletki maziowej							
FEATURE	12	2/59 (3)	0/59 (0)	5,17 [0,24; 110,12]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd	Ś
Depresja							
FEATURE	12	1/59 (2)	0/59 (0)	3,05 [0,12; 76,44]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
Nieżyt nosa							
FEATURE	12	1/59 (2)	0/59 (0)	3,05 [0,12; 76,44]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
Obecność przeciwciał anti-SEC							
ERASURE	12	0/245 (0)	0/247 (0)	1,01 [0,02; 51,01]]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	N

Badanie	OI [tyg.]	SEC	PLC	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†/TH	G
		n/N (%)	n/N (%)				
FEATURE	12	0/59 (0)	1/59 (2)	0,33 [0,01; 8,21]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
JUNCTURE	12	0/60 (0)	0/61 (0)	1,02 [0,02; 52,06]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ń
Metaanaliza	12	0/364 (0)	1/367 (<1)	0,60 [0,08; 4,58]	-0,003 [-0,01; 0,01]	0,87	Ś
Ciężkie i poważne infekcje							
FEATURE	12	1/59 (2)	1/59 (2)	1,00 [0,06; 16,37]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd	Ś
MACE							
FEATURE	12	2/59 (3)	0/59 (0)	5,17 [0,24; 110,12]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd	Ś
JUNCTURE	12	0/60 (0)	0/61 (0)	1,02 [0,02; 52,06]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	Ś
Metaanaliza	12	2/119 (2)	0/120 (0)	3,07 [0,32; 29,87]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,52	Ś
Neutropenia (Grade 1–2)							
JUNCTURE	12	3/60 (5)	2/61 (3)	1,55 [0,25; 9,64]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd	Ś
Neutropenia (zaostrenie z Grade 1 na Grade 2)							
FEATURE	12	1/59 (2)	0/59 (0)	3,05 [0,12; 76,44]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	N
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

† wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

7.2. SEC vs ETA(100)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SEC względem ETA(100) przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (FIXTURE).

7.2.1. Kontrola objawów choroby

W badaniu FIXTURE w ramach I-rzędowego punktu końcowego (*co-primary endpoints*) analizowano odsetek pacjentów uzyskujących PASI75 oraz wynik 0 lub 1 w skali mIGA. Pozostałymi analizowanymi parametrami były: odsetek pacjentów z PASI50, PASI90 oraz PASI100, a także ocena nasilenia objawów choroby (świąd, ból i łuska) za pomocą 10-stopniowej skali *Psoriasis Symptom Diary*.

Po 12 tygodniach terapii SEC w porównaniu z ETA(100) charakteryzował się wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PASI75, a także wyższym odsetkiem osób uzyskujących PASI50, PASI90 oraz PASI100. Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA, oznaczającym skórę czystą lub prawie czystą w ocenie lekarza, był istotnie statystycznie wyższy w grupie SEC niż w grupie ETA(100). Ponadto, SEC wykazał również istotną statystycznie przewagę nad ETA(100) względem

redukcji nasilenia wszystkich trzech objawów łuszczycy, tj. świądu, bólu i łuski. (Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31).

Tabela 29.
Poprawa PASI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs PLC ETA(100)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		ETA(100)		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
PASI75	12	249/323 (77)	142/323 (44)	4,29 [3,05; 6,03]	NNT = 4 [3; 4]	<0,001	W		
PASI90	12	175/323 (54)	67/323 (21)	4,52 [3,19; 6,39]	NNT = 3 [3; 4]	<0,001	W		
PASI100	12	78/323 (24)	14/323 (4)	7,03 [3,88; 12,72]	NNT = 6 [5; 7]	<0,001	W		

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 30.
Poprawa mIGA (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs ETA(100)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		ETA(100)		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Wynik 0–1 w skali mIGA	12	202/323 (63)	88/323 (27)	4,46 [3,20; 6,22]	NNT = 3 [3; 4]	<0,001	W		

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 31.
Nasilenie objawów choroby (dane ciągłe) dla porównania SEC vs ETA(100)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		ETA(100)		SEC vs ETA(100)	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		
Świąd	12	117	-4,93 (2,70)	116	-3,80 (2,80)	-1,13 [-1,84; -0,42]	<0,001	W
Ból	12	117	-4,48 (3,03)	116	-3,48 (2,69)	-1,00 [-1,74; -0,26]	<0,001	W
Łuska	12	117	-4,93 (2,81)	116	-3,74 (2,80)	-1,19 [-1,91; -0,47]	<0,001	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

7.2.2. Jakość życia

Jakość życia oceniano z wykorzystaniem kwestionariuszy DLQI oraz EQ-5D. Po 12 tygodniach terapii w grupie SEC w porównaniu z ETA(100) stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących wynik 0 lub 1 w skali DLQI, oznaczający brak pogorszenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia (Tabela 32).

Istotne statystycznie różnice na korzyść SEC odnotowano także w odniesieniu do średniej zmiany wyniku DLQI oraz EQ-5D po 12 tygodniach leczenia (Tabela 33).

Tabela 32.
Jakość życia wg kwestionariusza DLQI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs ETA(100)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC	ETA(100)	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Wynik 0–1 w skali DLQI	12	183/323 (57)	111/323 (35)	2,50 [1,82; 3,43]	NNT = 5 [4; 7]	<0,001	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 33.
Poprawa jakości życia wg kwestionariusza DLQI (dane ciągłe) dla porównania SEC vs ETA(100)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		ETA(100)		SEC vs ETA(100)	p†	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]		

† wartość p raportowana przez autorów badania.

7.2.3. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem

Wystąpienie ≥ 1 AE w okresie 12 tygodni trwania terapii stwierdzono u 56% pacjentów w grupie SEC oraz u 58% w ramieniu ETA(100). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAE, był niski i wynosił 1% w obu badanych grupach. AE prowadzące do utraty z badania raportowano u 1% pacjentów w grupie SEC oraz u 2% pacjentów w grupie ETA(100). W okresie 12 tygodni leczenia w żadnej z grup nie odnotowano zgonu. Wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEC a ETA(100) w zakresie ww. punktów końcowych (Tabela 34).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia żadnego z ocenianych zdarzeń. Infekcje i zakażenia stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia w obu grupach, przy czym ryzyko ich wystąpienia było podobne w obu grupach i wynosiło 27% w ramieniu SEC oraz 25% w ramieniu ETA(100). Spośród pozostałych AE najczęściej raportowano: zapalenie nosogardzieli (11% vs 11%) oraz ból głowy (9% vs 7%), biegunkę (5% vs 3%) i świąd (3% vs 3%) (Tabela 35).

Tabela 34.
Działania niepożądane ogółem dla porównania SEC vs ETA(100)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC	ETA(100)	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	12	181/326 (56)	186/323 (58)	0,92 [0,67; 1,25]	-0,02 [-0,10; 0,06]	bd	W
SAE ogółem	12	4/326 (1)	3/323 (1)	1,33 [0,29; 5,97]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd	W
AE prowadzące do utraty z badania	12	4/326 (1)	6/323 (2)	0,66 [0,18; 2,35]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	W
Zgon	12	0/326 (0)	0/323 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 35.
Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia dla porównania SEC vs ETA(100)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC	ETA(100)	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Infekcje i zakażenia	12	87/326 (27)	79/323 (25)	1,12 [0,79; 1,60]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd	W
Zapalenie nosogardzieli	12	35/326 (11)	36/323 (11)	0,96 [0,59; 1,57]	-0,004 [-0,05; 0,04]	bd	W
Ból głowy	12	30/326 (9)	23/323 (7)	1,32 [0,75; 2,33]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	W
Infekcja górnych dróg oddechowych	12	7/326 (2)	7/323 (2)	0,99 [0,34; 2,86]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	bd	W
Świąd	12	8/326 (3)	8/323 (3)	0,99 [0,37; 2,67]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	bd	W
Ból gardła	12	9/326 (3)	4/323 (1)	2,26 [0,69; 7,43]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	W
Nadciśnienie tętnicze	12	5/326 (2)	5/323 (2)	0,99 [0,28; 3,46]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	bd	W
Biegunka	12	17/326 (5)	11/323 (3)	1,56 [0,72; 3,39]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	W
Artralgia	12	5/326 (2)	12/323 (4)	0,40 [0,14; 1,16]	-0,02 [-0,05; 0,003]	bd	W
Kaszel	12	11/326 (3)	4/323 (1)	2,78 [0,88; 8,84]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd	W
Nudności	12	8/326 (3)	4/323 (1)	2,01 [0,60; 6,73]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

7.3. SEC vs UST

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SEC względem UST przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (CLEAR). W odróżnieniu od pozostałych badań dla SEC, raportowano w nim wyniki zarówno dla okresu interwencji wynoszącego 12 tyg., jak i 16 tyg.

7.3.1. Kontrola objawów choroby

W badaniu CLEAR I-rzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z PASI90 po 16 tyg. terapii. Pozostałymi analizowanymi parametrami były: odsetek pacjentów z PASI50, PASI75 oraz PASI100, odsetek pacjentów uzyskujących wynik mIGA 0 lub 1, a także ocena nasilenia objawów choroby (świąd, ból i łuska) za pomocą 11-punktowej skali numerycznej (*Numeric Rating Scale*).

Zarówno po 12, jak i po 16 tygodniach terapii SEC w porównaniu z UST w dawce zależnej od masy ciała UST(45/90) charakteryzował się wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PASI75, a także wyższym odsetkiem osób uzyskujących PASI50, PASI90 oraz PASI100. Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA, oznaczającym skórę czystą lub prawie czystą w ocenie lekarza, był istotnie statystycznie wyższy w grupie SEC niż w grupie UST(45/90). Ponadto, SEC wykazał również istotną statystycznie przewagę nad UST(45/90) względem redukcji nasilenia wszystkich trzech objawów łuszczycy, tj. świądu, bólu i łuski po 16 tygodniach terapii. (Tabela 36, Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 36.
Poprawa PASI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs UST(45/90)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		UST(45/90)		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
PASI75	12	304/334 (91)	265/335 (79)			2,68 [1,69; 4,23]	NNT = 9 [6; 16]	IS	W
	16	311/334 (93)	277/335 (83)			2,83 [1,7; 4,71]	NNT = 10 [7; 19]	0,0001	W
PASI50	12	325/334 (97)	311/335 (93)			2,79 [1,28; 6,09]	NNT= 23 [13; 83]	IS	W
	16	324/334 (97)	310/335 (93)			2,61 [1,23; 5,53]	NNT = 23 [13, 90]	0,0124	W
PASI90	12	243/334 (73)	179/335 (53)			2,33 [1,69; 3,21]	NNT = 6 [4; 9]	<0,0001	W
	16	264/334 (79)	193/335 (58)			2,77 [1,97; 3,90]	NNT = 5 [4; 7]	<0,0001	W
PASI100	12	130/334 (39)	86/335 (26)			1,85 [1,33; 2,56]	NNT = 8 [5; 17]	IS	W
	16	148/334 (44)	95/335 (28)			2,01 [1,46; 2,77]	NNT = 7 [5; 12]	<0,0001	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 37.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania SEC vs UST(45/90) w odniesieniu do objawów choroby (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		UST(45/90)		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Wynik 0–1 w skali mIGA	12	270/334 (81)	218/335 (65)			2,26 [1,59; 3,22]	NNT = 7 [5; 11]	IS	W
	16	277/334 (83)	226/335 (68)			2,34 [1,63; 3,38]	NNT = 7 [5; 12]	<0,0001	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 38.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania SEC vs UST(45/90) w odniesieniu do nasilenia objawów choroby wg *Numeric Rating Scale* (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		UST(45/90)		MD [95% CI]	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Świąd	16	333	-5,0 (2,94)	333	-4,6 (2,92)	-0,40 [-0,85; 0,05]	0,0053	Ś
Ból	16	333	-3,3 (3,12)	333	-2,8 (3,24)	-0,50 [-0,98; -0,02]	0,0414	Ś
Łuska	16	333	-5,7 (2,85)	333	-5,2 (2,82)	-0,50 [-0,93; -0,07]	0,0001	Ś

† wartość p raportowana przez autorów badania.

7.3.2. Jakość życia

Jakość życia oceniano z wykorzystaniem kwestionariuszy DLQI oraz EQ-5D. Zarówno po 12., jak i po 16. tygodniach terapii w grupie SEC, w porównaniu z UST(45/90), stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących wynik 0 lub 1 w skali DLQI, oznaczający brak pogorszenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia (Tabela 39). Istotnie statystycznie różnice na korzyść SEC odnotowano także w odniesieniu do średniej zmiany wyniku DLQI po 16 tygodniach leczenia. (Tabela 40).

Tabela 39.
Jakość życia wg kwestionariusza DLQI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs UST(45/90)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		UST(45/90)		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
Wynik 0–1 w skali DLQI	12	219/331 (66)	188/333 (57)			1,51 [1,10; 2,07]	NNT = 11 [6; 43]	0,0109	W
	16	238/331 (72)	191/333 (57)			1,90 [1,38; 2,63]	NNT = 7 [5; 14]	<0,0001	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 40.
Poprawa jakości życia wg kwestionariusza DLQI (dane ciągłe) dla porównania SEC vs UST(45/90)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		UST(45/90)		MD [95% CI]	p [†]	G
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			

† wartość p raportowana przez autorów badania.

7.3.3. Profil bezpieczeństwa

Wystąpienie ≥ 1 AE w trakcie 16 tygodni trwania terapii stwierdzono u 64% pacjentów w grupie SEC oraz u 58% w ramieniu UST(45/90). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAE oraz AE prowadzące do utraty z badania, był niski i wynosił odpowiednio 3% i 1% w obydwu badanych grupach. W żadnej z grup nie odnotowano zgonu. Wyniki analizy porównawczej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEC a UST(45/90) w zakresie ww. punktów końcowych (Tabela 41).

W ramach szczegółowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane zdarzeń niepożądanych, zaistniałych w trakcie leczenia u $\geq 2\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion. SEC w porównaniu z UST (45/90) charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia uogólnionego świądu. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń. Infekcje i zakażenia stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia w obu grupach, przy czym ryzyko ich wystąpienia było podobne w obu grupach i wynosiło 29% pacjentów w grupie SEC oraz 25% w ramieniu UST(45/90). Spośród pozostałych AE najczęściej odnotowywano: zapalenie nosogardzieli (7% vs 10%) oraz ból głowy (8% vs 8%), biegunka (4% vs 4%) oraz artalgia (4% vs 4%) (Tabela 42).

Tabela 41.
Działania niepożądane ogółem dla porównania SEC vs UST(45/90)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC		UST(45/90)		OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	16	215/335 (64)	196/336 (58)			1,28 [0,94; 1,75]	0,06 [-0,02; 0,13]	bd	W
SAE ogółem	16	10/335 (3)	10/336 (3)			1,00 [0,41; 2,44]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd	W
Utrata AE	16	3/335 (<1)	4/336 (1)			0,75 [0,17; 3,38]	0,00 [-0,02; 0,01]	bd	W

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC	UST(45/90)	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zgon	16	0/335 (0)	0/336 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	bd	W

† wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 42. Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia dla porównania SEC vs UST(45/90)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC	UST(45/90)	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p†	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Infekcje i zakażenia	16	98/335 (29)	85/336 (25)	1,22 [0,87; 1,72]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd	W
Zapalenie nosogardzieli	16	23/335 (7)	34/336 (10)	0,65 [0,38; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	W
Ból głowy	16	26/335 (8)	27/336 (8)	0,96 [0,55; 1,69]	-0,003 [-0,04; 0,04]	bd	W
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
Biegunka	16	14/335 (4)	12/336 (4)	1,18 [0,54; 2,59]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	W
Artralgia	16	13/335 (4)	14/336 (4)	0,93; [0,43; 2,01]	-0,003 [-0,03; 0,03]	bd	W
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■

† wartość p raportowana przez autorów badania.

7.4. Wyniki porównania pośredniego SEC vs ADA, ETA(50) oraz INF

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykorzystano łącznie 35 badań RCT uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej, w tym 5 prac dla SEC oraz 30 prac dla komparatorów.

Szczegółowe wyniki badań dla komparatorów, w tym również metaanalizy dla porównania poszczególnych leków z placebo oraz względem siebie, przedstawiono w Aneksie (Aneks, Rozdział 5 oraz 6). W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyłącznie wyniki porównania pośredniego SEC względem tych komparatorów, dla których nie odnaleziono badań H2H, tj. ADA, ETA(50), INF, zaś szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej dla wszystkich porównań wraz z uzasadnieniem wyboru modelu statystycznego przedstawiono w Aneksie (Aneks, Rozdział 7)

7.4.1. Kontrola objawów choroby

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzanie porównania pośredniego względem wszystkich komparatorów w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących PASI75, PASI50, PASI90, PASI100 oraz mIGA 0 lub 1. Otrzymane wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę SEC nad ADA oraz ETA(50) w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych. SEC wykazywał podobną skuteczność względem INF w odniesieniu do PASI50, PASI75, PASI90 oraz mIGA 0 lub 1, natomiast ze względu na rzadki charakter zdarzenia, wyniki uzyskane dla PASI100 nie pozwalały na uzyskanie wiarygodnego oszacowania w porównaniu pośrednim (Tabela 43).

Tabela 43.
Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane dychotomiczne)

Porównanie	PASI75	PASI50	PASI90	PASI100	mIGA ^a 0-1	
SEC vs	ADA	2,85 [1,63; 4,99]	5,59 [2,68; 11,65]	4,1 [1,84; 9,14]	8,68 [2,03; 37,06]	2,57 [1,58; 4,18]
	ETA(50)	6,13 [4,16; 9,03]	9,38 [6,29; 13,99]	11,78 [6,47; 21,44]	13,22 [2,5; 70,07]	8,99 [6,39; 12,64]
	INF	0,62 [0,29; 1,32]	0,82 [0,39; 1,71]	0,73 [0,19; 2,86]	n/a	0,54 [0,28; 1,04]
GRADE	niski	niski	niski	niski/bardzo niski ^b	niski	

Dane wyrażone za pomocą OR [95%CI]
a) W badaniach dla komparatorów oceniano PGA,
b) Dotyczy wyniku porównania względem INF,

7.4.2. Jakość życia

Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzanie porównania pośredniego SEC względem ADA i ETA(50) w odniesieniu do oceny szansy uzyskania wyniku DLQI 0 lub 1, a także względem wszystkich komparatorów w odniesieniu do średniej zmiany DLQI.

Otrzymane wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę SEC nad ETA(50) oraz porównywalną skuteczność do ADA w odniesieniu do obu ocenianych punktów końcowych. Dodatkowo, SEC i ADA w porównywalny sposób poprawiały średnia wartość DLQI (Tabela 44).

Tabela 44.
Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza DLQI

Porównanie	DLQI 0-1	Zmiana DLQI ^a	
SEC vs	ADA	OR = 1,46 [0,29; 7,4]	WMD = -1,79 [-3,97; 0,39]
	ETA(50)	OR = 9,21 [2,75; 30,82]	WMD = -3,69 [-6,29; -1,1]
	INF	bd	WMD = 0,43 [-1,72; 2,58]
GRADE	niski	niski	

7.4.3. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem

Dostępne dane umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego SEC w odniesieniu do utraty z badania z powodu AE oraz SAE ogółem względem wszystkich komparatorów, natomiast porównanie w odniesieniu do AE ogółem możliwe było jedynie względem ADA oraz INF. W analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEC oraz komparatorami w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia AE lub SAE. Wyniki dotyczące utraty z badania z powodu wystąpienia AE, wskazują natomiast na wyższe ryzyko zdarzenia w grupie INF niż SEC (OR = 0,26 [0,07; 0,92]) (Tabela 45).

Tabela 45.
Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do AE ogółem (dane dychotomiczne)

Porównanie	AE ogółem	SAE ogółem	AE prowadzące do utraty	
SEC vs	ADA	1,13 [0,86; 1,49]	0,93 [0,33; 2,65]	0,62 [0,2; 1,87]
	ETA(50)	–	3,94 [0,46; 33,39]	0,71 [0,24; 2,11]
	INF	0,79 [0,55; 1,14]	0,9 [0,27; 2,98]	0,26 [0,07; 0,92]
GRADE	niski	niski	niski	

Dane wyrażone za pomocą OR [95%CI]

AE z podziałem na zdarzenia

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono również porównanie SEC względem komparatorów w odniesieniu do: infekcji (ogółem, górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli), bólu głowy, świądu, oraz nudności. Dla większości zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy SEC a komparatorami nie były znamienne statystycznie (Tabela 46, Tabela 47), z wyjątkiem infekcji górnych dróg oddechowych, których ryzyko u osób otrzymujących SEC było wyższe w porównaniu z ETA(50) oraz INF (Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do AE z podziałem na zdarzenia (dane dychotomiczne, cz. I)

Porównanie	Infekcje	Infekcje GDO	Zapalenie nosogardzieli	
SEC vs	ADA	1,21 [0,87; 1,68]	1,03 [0,43; 2,45]	1,21 [0,72; 2,03]
	ETA(50)	–	2,11 [1,02; 4,38]	–
	INF	1,34 [0,88; 2,03]	2,56 [1,18; 5,57]	0,1 [0,01; 1,38]
GRADE	niski	niski	niski	

Tabela 47.
Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do AE z podziałem na zdarzenia (dane dychotomiczne, cz. II)

Porównanie	Świąd	Nudności	Ból głowy	
SEC vs	ADA	3,47 [0,34; 35,46]	1,81 [0,45; 7,25]	1,05 [0,55; 2,02]
	ETA(50)	0,5 [0,05; 4,78]	0,88 [0,18; 4,3]	0,77 [0,45; 1,31]
	INF	2,41 [0,32; 17,98]	1,24 [0,36; 4,25]	0,75 [0,36; 1,54]
GRADE	niski	niski	niski	

Dane wyrażone za pomocą OR [95%CI]

7.5. Podsumowanie

W porównaniu z PLC wykazano, że stosowanie SEC u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego skutkuje statystycznie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących ≥ 75 -, 50-, 90- i 100-procentową poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI oraz istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących w ocenie badacza wynik 0 lub 1 (mIGA 0-1) oznaczający skórę „czystą” lub „prawie czystą”. Terapia SEC w porównaniu z PLC prowadziła także do istotnie statystycznego zmniejszenia nasilenia objawów (ból świądu oraz łuski), a także poprawy jakości życia (mierzonej za pomocą kwestionariuszy DLQI i EQ-5D). Stosowanie SEC zamiast PLC nie zwiększało ryzyka działań niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz epizodów prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia, przy czym prowadziło do wzrostu ryzyka działań niepożądanych ogółem, w tym epizodów odnoszących się do infekcji (w tym infekcji górnych dróg oddechowych) i biegunki.

W porównaniu z aktywnymi komparatorami SEC wykazuje przewagę nad ADA, ETA oraz UST w odniesieniu do poprawy nasilenia objawów choroby wyrażonej wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących PASI75, PASI50, PASI90 oraz PASI100 a także mIGA 0-1, a względem ETA oraz UST pozwala na lepszą poprawę oceny jakości życia wg kwestionariuszy DLQI. Z kolei SEC w porównaniu z INF wykazuje porównywalny wpływ na redukcję objawów choroby i w podobnym stopniu wpływa na poprawę jakości życia.

SEC posiada porównywalny do komparatorów profil bezpieczeństwa w odniesieniu do: ryzyka AE, epizodów o ciężkim nasileniu, zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy SEC oraz aktywnymi komparatorami w odniesieniu do większości poszczególnych działań niepożądanych, z wyjątkiem uogólnionego świądu, którego ryzyko było wyższe u osób przyjmujących UST, oraz infekcji GDO, które częściej raportowano w grupie SEC niż ETA(50) oraz INF.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie jakościowe wyników niniejszej analizy klinicznej (Tabela 48).

Tabela 48.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania SEC względem PLC oraz komparatorów

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie			Porównania pośrednie		
	PLC	ETA(100)	UST(45/90)	ADA	ETA(50)	INF
Kontrola objawów choroby						
PASI75	↑	↑	↑	↑	↑	NS
PASI50	↑	↑	↑	↑	↑	NS
PASI90	↑	↑	↑	↑	↑	NS
PASI100	↑	↑	↑	↑	↑	NS
mIGA 0-1	↑	↑	↑	↑	↑	NS
Nasilenie objawów ^a	↓	↓	↓	bd	bd	bd
Jakość życia						
DLQI 0-1	↑	↑	↑	NS	↑	bd
Zmiana DLQI	↓	↓	↓	bd	bd	bd
Zmiana EQ-5D	↑	↑	NS	bd	bd	bd
Profil bezpieczeństwa						
AE ogółem	↑ [AE ogółem]	NS	NS	NS	NS	NS
SAE ogółem	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AE prowadzące do utraty z badania	NS	NS	NS	NS	NS	↓
Zgony	NS	NS	NS	bd	bd	bd
AE z podziałem na zdarzenia	↑ [infekcje] ↑ [infekcje GDO] ↑ [biegunka]	NS	↓ [świąd uogólniony]	NS	↑ [infekcje GDO]	↑ [infekcje GDO]

a) Ból, świąd, łuska

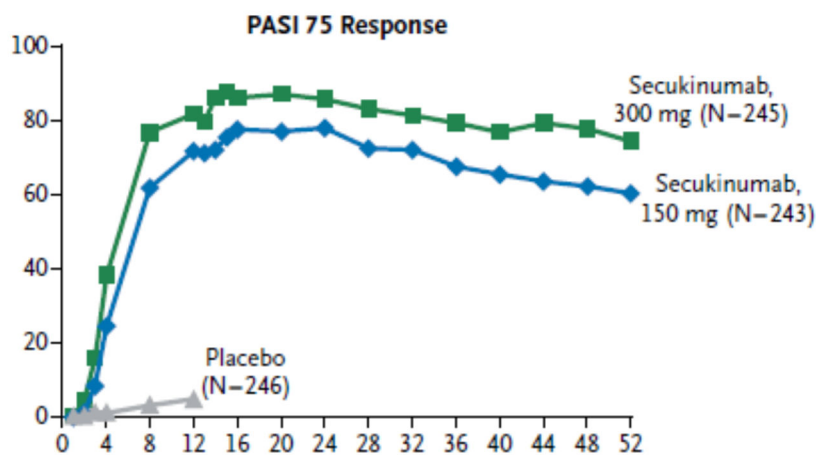
Dla pozytywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi korzyść, ↓ badana interwencja przynosi szkodę.
 Dla negatywnych punktów końcowych: ↑ badana interwencja przynosi szkodę, ↓ badana interwencja przynosi korzyść.

8. SKUTECZNOŚĆ DŁUGOTERMINOWA SEKUKINUMABU I KOMPparatorÓW

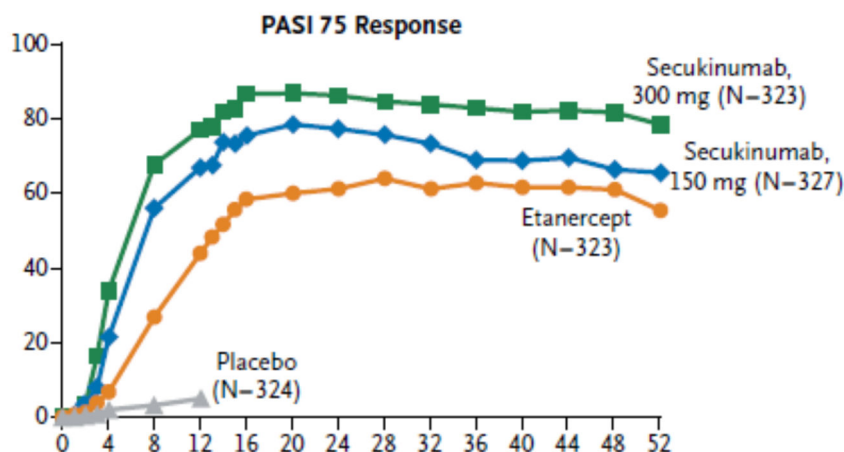
8.1. Odpowiedź na leczenie podczas rocznej terapii SEC

We wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej maksymalną odpowiedź na leczenie SEC uzyskiwano pomiędzy 12. a 16. tygodniem terapii. Uzyskana odpowiedź utrzymywała się na wysokim poziomie aż do końca badania (Rysunek 4, Rysunek 5)

Rysunek 4. Odsetki pacjentów z PASI75 podczas 52 tyg. stosowania SEC (ERASURE)



Rysunek 5. Odsetki pacjentów z PASI75 podczas 52 tyg. stosowania SEC oraz ETA (FIXTURE)



Wyniki badań FIXTURE oraz ERASURE wskazują, iż kontynuacja terapii SEC od 12. do 52. tygodnia pozwalała na utrzymanie odpowiedzi PASI75 oraz mIGA 0-1, odpowiednio u 81–84% oraz 74–80%

chorych, u których w 12. tygodniu stosowania SEC stwierdzono poprawę wyrażoną PASI75 lub mIGA 0-1. SEC w porównaniu z ETA charakteryzował się wyższym prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi PASI75 oraz mIGA pomiędzy 12. oraz 52. tygodniem leczenia (Tabela 49).

Tabela 49.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania SEC vs ETA(100) w odniesieniu do otrzymania odpowiedzi na leczenie (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SEC	ETA(100)	OR [95%CI]	RD/ NNT [95% CI]	p [†]	G
		n/N (%)	n/N (%)				
FIXTURE							
Utrzymanie PASI75	52	210/249 (84)	103/142 (73)	2,04 [1,23; 3,37]	NNT = 9 [5; 32]	<0,001	W
Utrzymanie mIGA 0-1	52	161/202 (80)	50/88 (57)	2,98 [1,73; 5,14]	NNT = 5 [3; 9]	<0,001	W
ERASURE							
Utrzymanie PASI75	52	161/200 (81)	N/A	bd	bd	bd	bd
Utrzymanie mIGA 0-1	52	119/160 (74)	N/A	bd	bd	bd	bd

† wartość p raportowana przez autorów badania.

8.2. Odpowiedź na leczenie podczas fazy przedłużonej

W fazie przedłużonej badań (tj. po zakończeniu etapu indukcji leczenia) pacjenci początkowo zrandomizowani do grup leczonych aktywnie kontynuowali poprzednią terapię bez zaślepienia, natomiast pacjenci z grup PLC otrzymywali leczenie aktywne. Czas trwania fazy przedłużonej, w zależności od badania, wynosił od 24 do 244 tygodni. Poniżej zestawiono wyniki dla etapu I oraz etapu II (najdłuższy dostępny w danym badaniu okres obserwacji). Przeanalizowano dwa punkty końcowe – PASI75 oraz mIGA 0-1 (PGA 0-1). W grupie pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia skuteczność długookresowej terapii w odniesieniu do obydwu punktów końcowych w większości badań została utrzymana na tym samym poziomie lub nawet uległa nieznaczonej poprawie. W grupie pacjentów przyjmujących placebo w pierwszej fazie badań, a rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej, uzyskano wyniki zbliżone do tych, jakie obserwowano u pacjentów leczonych aktywnie od początku badania. (Tabela 50, Tabela 51)

Tabela 50.
Długookresowa skuteczność leków biologicznych w odniesieniu do PASI75 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (Lek vs PLC)			Etap II (kontynuacja etapu I)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
Sekukinumab							
ERASURE	12	200/245 (82)	11/246 (5)	52	182//245 (74)	40 (12.-52.)	76/104 (73)
FIXTURE	12	249/323 (77)	16/324 (5)	52	254/323(79)	40 (12.-52.)	117/141 (83)
Adalimumab							
Asahina 2010	16	27/43 (63)	2/46 (4)	24	30/46 (70)	220	74/101 (73,3)
M02-528	12	24/45 (53)	2/52 (4)	60	25/45 (56)	48 (12.-60.)	23/52 (45)
REVEAL	16	578/814 (71)	26/398 (7)	52	210/250 (84)	36 (16.-52.)	221/345 (64)
				160	190/250 (76)	144 (16.-160.)	183/345 (53)
Etanercept 50 mg/tydz.							
Gottlieb 2003	12	17/57 (30)	1/55 (2)	24	32/57 (56)	bd	bd
Kerkhof 2008	12	36/96 (38)	1/46 (2)	24	64/90 (71)	12 (13.-24.)	16/36 (44)
Leonardi 2003	12	55/162 (34)	6/166 (4)	24	71/162 (44)	bd	bd
NAIL	12	19/33 (58)	bd	24	20/33(62)	bd	bd
Papp 2005 ^b	12	67/196 (34)	6/193 (3)	24	82/196 (42)	12 (13.-24.)	50/193 (26)
PRISTINE	12	51/137 (37)	bd	24	82/137 (60)	bd	bd
Etanercept 100 mg/tydz.							
Bagel 2012 ^b	12	37/62 (59)	3/62 (5)	24	43/62 (69)	12 (13.-24.)	37/62 (59)
FIXTURE	12	142/323 (44)	16/324 (5)	52	179/323 (55)	bd	bd
Leonardi 2003	12	81/164 (49)	6/166 (4)	24	97/164 (59)	bd	bd
NAIL ^b	12	19/36 (52)	bd	24	28/36 (77) ^b	bd	bd
Papp 2005 ^b	12	96/194 (49)	6/193 (3)	24	97/194 (50) ^b	bd	bd

Badanie	Etap I (Lek vs PLC)			Etap II (kontynuacja etapu I)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
PRISTINE	12	83/133 (62)	bd	bd	bd	bd	bd
Tyring 2006	12	147/311 (47)	15/306 (5)	96	155/304 (51)	84 (13.-96.)	149/287 (52)
Infliksymab							
Chaudhari 2001	10	9/11 (82)	2/11 (18)	26	3/9 (33) ^a	bd	bd
EXPRESS I	10	242/301 (80)	2/77 (3)	50	170/281 (61)	26 (24.-50.)	52/68 (77)
EXPRESS II	10	239/314 (76)	4/208 (2)	50	73/134 (55)	bd	bd
Gottlieb 2004	10	87/99 (88)	3/51 (6)	26	29/99 (29) ^a	bd	bd
Torii 2010	10	24/35 (69)	0/19 (0)	66	23/30 (77)	50 (16.-66.)	9/12 (75)
Yang 2012	10	68/84 (81)	1/45 (2)	26	78/84 (93)	16 (10.-26.)	36/45 (80)
Ustekinumab 45							
Igarashi 2012	12	38/64 (59)	2/31 (7)	64	39/60 (65)	52 (12.-64.)	10/15 (67)
LOTUS	12	132/160 (83)	18/162 (11)	28	140/153 (92)	16 (12.-28.)	135/148 (91)
PEARL	12	41/61 (67)	3/60 (5)	28	42/58 (72)	16 (12.-28.)	40/54 (74)
PHOENIX-1	12	171/255 (67)	8/255 (3)	28	178/250 (71)	16 (12.-28.)	81/123 (66)
				244	203/320 (63)	bd	bd
PHOENIX-2	12	273/409 (67)	15/410 (4)	28	276/397 (70)	16 (12.-28.)	135/193 (70)
				244	313/409 (77)	bd	bd
Ustekinumab 90							
Igarashi 2012	12	42/62 (68)	2/31 (7)	64	44/56 (79)	52 (12.-64.)	7/13 (57)
PHOENIX-1	12	170/256 (66)	8/255 (3)	28	191/243 (79)	16 (12.-28.)	101/119 (85)
				244	213/296 (72)	bd	bd
PHOENIX-2	12	311/411 (76)	15/410 (4)	28	314/400 (79)	16 (12.-28.)	153/194 (79)

Badanie	Etap I (Lek vs PLC)			Etap II (kontynuacja etapu I)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
				244	323/411 (79)	bd	bd

a) W publikacji podano wyłącznie informacje odnośnie do liczby pacjentów, u których skuteczność uzyskana w I etapie badania została podtrzymana, pomimo braku leczenia w II etapie badania.

b) W fazie przedłużonej pacjenci z gr. ETA(100) mieli dawkę zmniejszoną do 50 mg/tydz.

Tabela 51.
Długookresowa skuteczność leków biologicznych w odniesieniu do PGA (lub mIGA) 0-1 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (Lek vs PLC)			Etap II (kontynuacja etapu I)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
Sekukinumab							
ERASURE	12	160/245 (65)	6/246 (2)	52	148//245 (60)	40 (12.-52.)	69/104 (66)
FIXTURE	12	202/323 (63)	9/324 (3)	52	219//323 (68)	40 (12.-52.)	104//141 (74)
Adalimumab							
Asahina 2010	16	26/43 (61)	4/46 (9)	24	25/43 (58)	bd	bd
M02-528	12	22/45 (49)	bd	60	20/45 (44)	bd	bd
Etanercept 50 mg/tydz.							
FIXTURE^b	12	88/323 (27)	9/324 (3)	52	120/323 (37)	bd	bd
Kerkhof 2008	12	37/96 (39)	2/46 (4)	24	58/90 (64)	12 (12.-24.)	15/36 (42)
Leonardi 2003	12	55/162 (34)	8/166 (5)	24	63/162 (39)	12 (12.-24.)	61/166 (37)
NAIL	12	22/33 (65)	bd	24	24/32 (75)	bd	bd
PRISTINE	12	45/137 (33)	bd	24	69/137 (50)	bd	bd
Etanercept 100 mg/tydz.							
Bagel 2012^b	12	33/62 (54)	3/62 (5)	24	39/62 (63)	12 (12.-24.)	37/62 (59)
FIXTURE	12	88/323 (27)	9/324 (3)	52	120/323 (37)	bd	bd
Leonardi 2003	12	81/164 (49)	8/166 (5)	24	90/164 (55)	bd	bd

Badanie	Etap I (Lek vs PLC)			Etap II (kontynuacja etapu I)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
NAIL^b	12	22/36 (62)	bd	24	24/35 (69)	bd	bd
PRISTINE	12	73/133 (55)	bd	24	93/133 (70)	bd	bd
Infliksymab							
EXPRESS I	10	242/292 (83)	3/77 (4)	50	149/281 (53%)	26 (24.-50.)	46/68 (68)
EXPRESS II	10	239/314 (76)	2/208 (1)	50	78/134 (58)	bd	bd
Yang 2012	10	74/84 (88)	3/45 (7)	26	76/84 (87)	16 (10.-26.)	32/45 (71)
Ustekinumab 45							
LOTUS	12	126/160 (79)	24/162 (15)	28	132/153 (86)	16 (12.-28.)	127/148 (86)
PEARL	12	43/61 (70)	5/60 (8)	28	40/58 (69)	16 (12.-28.)	32/54 (59)
PHOENIX-1	12	154/255 (60)	10/255 (4)	28	147/250 (59)	16 (12.-28.)	75/123 (61)
				244	136/320 (43)	bd	bd
PHOENIX-2	12	278/409 (68)	20/410 (5)	28	243/397 (61)	16 (12.-28.)	125/193 (65)
				244	221/409 (54)	bd	bd
Ustekinumab 90							
PHOENIX-1	12	158/256 (62)	10/255 (4)	28	161/243 (66)	16 (12.-28.)	87/119 (73)
				244	151/296 (51)	bd	bd
PHOENIX-2	12	302/411 (73)	20/410 (5)	28	280/400 (70)	16 (12.-28.)	136/194 (70)
				244	241/411 (59)	bd	bd

a) W publikacji podano wyłącznie informacje odnośnie do liczby pacjentów, u których skuteczność uzyskana w I etapie badania została podtrzymana, pomimo braku leczenia w II etapie badania.

b) W fazie przedłużonej pacjenci z gr. ETA(100) mieli dawkę zmniejszającą do 50 mg/tydz.

9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również analizy ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów SEC, ADA, ETA, INF oraz UST skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

9.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów zidentyfikowano łącznie 16 komunikatów, w tym:

- 3 komunikaty dotyczące ADA,
- 4 komunikaty dotyczące ETA,
- 8 komunikatów dotyczących INF,
- 1 komunikat dotyczący UST.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa SEC.

9.1.1. Adalimumab

Łącznie zidentyfikowano trzy ostrzeżenia dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem adalimumabu. W 2004 roku na stronie FDA zamieszczono informacje o rzadkich przypadkach nadwrażliwości (anafilaksji) oraz zdarzeniach hematologicznych (w tym istotnych klinicznie cytopeniach) u pacjentów stosujących ADA. W przypadku wystąpienia powyższych zdarzeń zaleca się odstawienie ADA oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia. Ponadto, poinformowano o poważnych infekcjach występujących u pacjentów przyjmujących jednocześnie anakinrę (antagonistę IL-1) wraz z antagonistą TNF, w związku z czym stosowanie terapii złożonej ADA + anakinra jest niewskazane. [231]

Pozostałe dwa ostrzeżenia zamieszczone na stronach URPLWMiBP oraz MHRA w 2008 roku informują o przypadkach wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego,

będącego rzadką postacią chłoniaka nieziarniczego o wysokim stopniu złośliwości i niekorzystnym rokowaniu, u pacjentów przyjmujących ADA. Od 2002 do 2008 roku opisano łącznie trzy przypadki choroby. W przypadku wystąpienia objawów charakterystycznych dla chłoniaków bądź hepatosplenomegalii należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. [232, 233]

Wszystkie ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach ChPL preparatu ADA.

9.1.2. Etanercept

Łącznie zidentyfikowano cztery ostrzeżenia dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem etanerceptu. Ostrzeżenia zamieszczone na stronach EMA oraz FDA w 2000 roku dotyczą rzadkich przypadków chorób demielinizacyjnych (w tym stwardnienia rozsianego) oraz pancytopenii (w tym anemii aplastycznej), występujących u pacjentów przyjmujących ETA. [234, 235]

Ostrzeżenie opublikowane przez FDA w 2008 roku informuje o zwiększonym ryzyku infekcji, w tym sepsy bakteryjnej i gruźlicy, u pacjentów przyjmujących ETA. W celu podkreślenia zagrożenia w informacji dla lekarzy (*Full Prescribing Information*) zawarto specjalne ostrzeżenie (*Boxed Warning*). Agencja podkreśla konieczność monitorowania pacjentów pod kątem objawów infekcji w trakcie i po zaprzestaniu stosowania ETA. W przypadku rozwinięcia ciężkiej infekcji zalecane jest przerwanie leczenia preparatem ETA. [236]

Na stronie FDA zidentyfikowano również informację z 2000 roku dotyczącą konieczności zapewnienia pacjentom szkolenia w zakresie prawidłowego przygotowania preparatu oraz jego iniekcji. [237]

Powyższe ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach ChPL preparatu ETA.

9.1.3. Infliksymab

Odnaleziono łącznie 8 dokumentów dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem infliksymabu. Ostrzeżenia zamieszczone na stronach EMA, FDA oraz MHRA w latach 2000–2002 dotyczą przypadków gruźlicy (w tym często gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej), inwazyjnych infekcji grzybiczych oraz innych infekcji oportunistycznych u pacjentów przyjmujących INF. Część raportowanych przypadków zakończyła się zgonem. Diagnostyka w kierunku utajonego zakażenia prątkami gruźlicy powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem stosowania INF. W przypadku wykrycia utajonego zakażenia konieczne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia przed rozpoczęciem terapii. Konieczne jest także monitorowanie pacjentów pod kątem objawów infekcji w trakcie stosowania preparatu. W przypadku rozwinięcia ciężkiej infekcji zalecane jest zaprzestanie stosowania INF na czas leczenia. [238–241]

Ostrzeżenia odnalezione na stronach EMA i FDA w latach 2001–2002 informują o zwiększonym ryzyku hospitalizacji i zgonów wśród pacjentów z zastoinową niewydolnością serca przyjmujących

INF, szczególnie w dawce 10 mg/kg. W związku z powyższym przeciwwskazane jest stosowanie terapii INF u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. [241–243]

W 2004 roku na stronie FDA zamieszczono ostrzeżenie informujące o zwiększonym ryzyku wystąpienia chłoniaków (w tym chłoniaków nieziarnicznych i ziarnicy złośliwej) wśród pacjentów przyjmujących INF. [244]

Kolejne ostrzeżenie FDA z 2004 roku informuje o zwiększonym ryzyku ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym ostrej niewydolności wątroby, żółtaczką, zapalenia wątroby i cholestazy. Niektóre z opisanych przypadków wymagały transplantacji wątroby lub zakończyły się zgonem. W przypadku wystąpienia żółtaczką bądź znacznego podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych zalecane jest odstawienie preparatu INF. W badaniach klinicznych obserwowano również łagodne lub umiarkowane podwyższenie poziomu ALT oraz AST, jednakże nie były one związane z progresją do ciężkich uszkodzeń wątroby. Podano również informację o możliwej reaktywacji wirusa HBV w trakcie stosowania leczenia immunosupresyjnego. Zalecane jest ściśle monitorowanie nosicieli wirusa w celu wykrycia objawów aktywnej infekcji HBV w przed rozpoczęciem i trakcie trwania terapii INF. [245]

Opisane powyżej ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach ChPL preparatów INF.

9.1.4. Ustekinumab

Zidentyfikowano jedno ostrzeżenie zamieszczone na stronie URPLWMIpB w 2014 roku dotyczące rzadkich przypadków występowania złuszczającego zapalenia skóry oraz niezbyt częstych przypadków złuszczenia skóry bez innych objawów złuszczającego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą otrzymujących ustekinumab. Część przypadków złuszczającego zapalenia skóry była ciężka i wymagała hospitalizacji. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem objawów choroby oraz odstawienie UST w przypadku zdiagnozowania złuszczającego zapalenia skóry. Opisane ostrzeżenia znalazły odzwierciedlenie w zapisach ChPL ustekinumabu. [246]

9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla preparatów:

Tabela 52.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>SEC Cosentyx [77]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zakażeń: podczas badań klinicznych u pacjentów przyjmujących SEC obserwowano zwiększoną liczbę zakażeń, głównie o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia, niewymagających przerwania leczenia. Ponadto, u pacjentów z łuszczycą obserwowano zwiększone ryzyko kandydozy śluzówki i skóry. U pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem należy zachować ostrożność. W przypadku rozwinięcia się ciężkiego zakażenia, stosowanie SEC należy przerwać aż do jego ustąpienia. • Ryzyko zaostrzeń (w tym poważnych) choroby Crohna. Pacjenci z chorobą Crohna przyjmujący SEC wymagają ścisłego monitorowania. • Ryzyko nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać podawanie SEC oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. • Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie terapii produktem SEC. • Skuteczność i bezpieczeństwo <u>stosowania SEC wraz z lekami immunosupresyjnymi</u> nie było oceniane w badaniach klinicznych.
<p>ADA Humira [79]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko poważnych zakażeń, w tym posocznicy oraz innych oportunistycznych zakażeń – takich jak listerioza, legionelloza oraz zakażenie <i>Pneumocystis</i>. Ponadto, w badaniach klinicznych obserwowano przypadki zapalenia płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz infekcyjne zapalenie stawów. Niektóre z poważnych zakażeń prowadziły do hospitalizacji lub zgonu. • Ryzyko gruźlicy. U pacjentów otrzymujących ADA obserwowano przypadki gruźlicy, w tym nowych zachorowań oraz reaktywacji. Obserwowano przypadki gruźlicy płucnej i pozapłucnej. Przed rozpoczęciem terapii produktem ADA należy każdego pacjenta poddać badaniom w celu wykluczenia gruźlicy. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno stosować ADA. • Ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym grzybiczych zakażeń inwazyjnych, niekiedy prowadzących do zgonu. • Ryzyko reaktywacji zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach prowadzącego do zgonu, u przewlekłych nosicieli HBV stosujących ADA. Nosiciele HBV stosujących terapię ADA należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV. W przypadku reaktywacji HBV należy przerwać podawanie ADA oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. • Ryzyko zaburzeń neurologicznych. Rzadko obserwowano wystąpienie lub zaostrzenie objawów klinicznych i/lub radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego (w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego) i obwodowych chorób demielinizacyjnych (w tym zespołu Guillaina-Barrégo). U pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy zachować ostrożność. • Ryzyko reakcji alergicznych. Rzadko obserwowano ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksje. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznej (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać podawanie ADA oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. • Ryzyko nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka i białaczki. Przypadki nowotworów złośliwych, niektóre zakończone zgonem, obserwowano również u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych ADA. Obserwowano także rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Pacjentów z łuszczycą, leczonych wcześniej metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. • Ryzyko reakcji hematologicznych. Raportowano występowanie pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej oraz zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotne trombocytopenie i leukopenie. Pacjenci z objawami skaz krwotocznych powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. • Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie terapii produktem ADA. • Ryzyko pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA) należy zachować ostrożność. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca stosowanie ADA jest przeciwwskazane. • Ryzyko powstania autooprzeciwciał. Nie zbadano wpływu długookresowego leczenia ADA na rozwój chorób autoimmunologicznych. • Możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń oraz innych interakcji farmakologicznych podczas jednoczesnego stosowania ADA z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinrą lub abataceptem) lub innymi antagonistami TNF. • Dane dotyczące <u>bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych</u> u pacjentów leczonych ADA są ograniczone. • Zwiększone ryzyko występowania poważnych zakażeń u pacjentów powyżej 65. r.ż. Niektóre z raportowanych zdarzeń prowadziły do zgonu.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<p>INF Remicade/ Remsima [85, 87]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko reakcji związanych z infuzją i nadwrażliwości. Raportowano wystąpienie ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego, oraz reakcji nadwrażliwości typu późnego. W przypadku wystąpienia ostrych reakcji należy natychmiast przerwać podawanie INF oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego jest tym większe, im dłuższa jest przerwa pomiędzy kolejnymi podaniami preparatu INF. • Ryzyko zakażeń w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia produktem INF. W przypadku wystąpienia poważnych zakażeń lub posocznicy należy przerwać stosowanie INF. U pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu należy zachować ostrożność. • Ryzyko gruźlicy. U pacjentów otrzymujących INF obserwowano przypadki gruźlicy. W większości przypadków występowała gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem terapii produktem INF należy każdego pacjenta poddać badaniom w celu wykluczenia gruźlicy. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno stosować INF. • Ryzyko inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym aspergilozy, kandydozy, pneumocystozy, histoplazmozy, kokcydiodomikozy lub blastomykozy, występujących w postaci choroby rozsianej. • U pacjentów z chorobą Crohna z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia INF do czasu wykluczenia obecności źródła możliwej infekcji. • Ryzyko wznowy zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach prowadzącego do zgonu, u długotrwałych nosicieli HBV stosujących INF. Nosiciele HBV stosujących terapię INF należy ściśle monitorować w kierunku objawów czynnego zakażenia HBV. W przypadku reaktywacji HBV należy przerwać podawanie ADA oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. • Ryzyko żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach raportowano przeszczep wątroby lub zgon z powodu niewydolności wątroby. W przypadku wystąpienia żółtaczki i/lub wzrostu aktywności AlAT ≥ 5 razy powyżej granicy normy należy przerwać leczenie INF. • Możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń oraz innych interakcji farmakologicznych podczas jednoczesnego stosowania INF z anakinrą, abaceptem lub innymi lekami biologicznymi. • Dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażeń, występuje w przypadku zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny. Należy zachować ostrożność. • Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie terapii produktem INF. • Ryzyko uruchomienia zjawisk autoimmunizacyjnych. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zespół toczniopodobny oraz stwierdzenia przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA należy przerwać leczenie INF. • Ryzyko zaburzeń neurologicznych. Raportowano przypadki wystąpienia lub zaostrzenia objawów klinicznych i/lub radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego (w tym stwardnienia rozsianego) i obwodowych chorób demielinizacyjnych (w tym zespołu Guillaina-Barrégo). U pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy zachować ostrożność. • Ryzyko nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka i białaczki. Przypadki nowotworów złośliwych, niektóre zakończone zgonem, obserwowano również u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych INF. Obserwowano także rzadkie przypadki niezłazniowego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego oraz czerniaka i raka z komórek Merkla. U pacjentów z czynnikami rozwoju raka skóry zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry. U pacjentów z łuszczycą, leczonych wcześniej metodą PUVA lub leczeniem immunosupresyjnym, należy zachować ostrożność. • Ryzyko pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA) należy zachować ostrożność. U pacjentów z nowymi objawami choroby lub ich pogorszeniem należy odstawić INF. • Ryzyko reakcji hematologicznych. Raportowano występowanie niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Pacjenci z objawami wskazującymi na dyskrazję powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. • Dane dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych INF są ograniczone. • Zwiększone ryzyko występowania ciężkich zakażeń u pacjentów powyżej 65 r.ż. Niektóre z raportowanych zdarzeń prowadziły do zgonu.
<p>ETA Embreli [83]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych ETA. W przypadku rozwinięcia się ciężkiego zakażenia, stosowanie ETA należy przerwać. U pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem należy zachować ostrożność. • Ryzyko gruźlicy. U pacjentów otrzymujących ETA obserwowano przypadki gruźlicy, w tym gruźlicy z lokalizacją pozapłucną lub gruźlicy prosówkowej. Przed rozpoczęciem terapii produktem ETA należy każdego pacjenta poddać badaniom w celu wykluczenia gruźlicy. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno stosować ETA. • Ryzyko nawrotu zapalenia wątroby typu B u długotrwałych pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem HBV stosujących ETA. Nosiciele HBV stosujących terapię ETA należy

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>ściśle monitorować w kierunku objawów czynnego zakażenia HBV. W przypadku reaktywacji HBV należy przerwać podawanie ETA oraz wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zaostrzenia zapalenia wątroby typu C. Należy zachować ostrożność u pacjentów z WZW C. • Możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń podczas jednoczesnego stosowania ETA z anakinrą lub abaceptem. • Ryzyko reakcji alergicznych. Znajdujący się w ampułko-strzykawce lateks może powodować reakcje alergiczne. Raportowano reakcje alergiczne, obejmujące m.in. obrzęk naczynioruchowy czy pokrzywkę, związane z podaniem ETA. Obserwowano również ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia ostrych reakcji należy natychmiast przerwać podawanie ETA oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. • Możliwe ryzyko immunosupresji. Leczenie antagonistami TNF, w tym ETA, może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. • Ryzyko nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną liczbę przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka i białaczki. Przypadki nowotworów złośliwych, niektóre zakończone zgonem, obserwowano również u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych ETA. • Ryzyko czerniaka i nieczerniakowego raka skóry oraz raka z komórek Merkla u pacjentów stosujących ETA. U pacjentów z czynnikami rozwoju raka skóry zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry. • Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie terapii produktem ETA. • Ryzyko powstawania autooprzeciwiań u pacjentów leczonych produktem ETA. • Ryzyko reakcji hematologicznych. Raportowano występowanie pancytopenii oraz niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. Pacjenci z objawami wskazującymi na dyskrację lub zakażenia powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. • Ryzyko zaburzeń neurologicznych. Raportowano przypadki chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych. U pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi lub ryzykiem ich wystąpienia należy zachować ostrożność oraz uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści. • Ryzyko nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W przypadku podawania produktu ETA pacjentom z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność. • Ryzyko zgonu u pacjentów z a alkoholowym zapaleniem wątroby. Należy zachować ostrożność stosując produkt ETA u pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby. • Ryzyko występowania pozaskórnych nowotworów u pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera. • Ryzyko hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą stosujących ETA.
<p>UST Stelara [91]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zakażeń, w tym wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywacji zakażeń utajonych. Obserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym. U pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem należy rozważyć zasadność stosowania UST. Przed rozpoczęciem terapii produktem UST należy każdego pacjenta poddać badaniom w celu wykluczenia gruźlicy. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno stosować UST. • Ryzyko nowotworów złośliwych. Raportowano wystąpienie złośliwych raków skóry lub o innej lokalizacji. U pacjentów powyżej 60 r.ż., pacjentów leczonych wcześniej metodą PUVA lub długotrwałym leczeniem immunosupresyjnym, zaleca się monitorowanie stanu skóry pod kątem występowania raka skóry niebędącego czerniakiem. • Ryzyko reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji. Niektóre z raportowanych reakcji nadwrażliwości występowały kilka dni po podaniu produktu. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innych ciężkich reakcji należy przerwać podawanie UST oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. • Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie terapii produktem UST. • Szczególną ostrożność należy zachować przy jednoczesnym stosowaniu UST i innej terapii immunosupresyjnej lub w przypadku zmiany leczenia z innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych. • Ryzyko wystąpienia ciężkich zmian skórnych. Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry po zastosowaniu UST u pacjentów z łuszczycą. Jeżeli podejrzewa się reakcję polekową, należy przerwać stosowanie produktu UST.

10. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 7 opracowań wtórnych podsumowujących dostępne dowody naukowe odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa SEC u pacjentów z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wnioski z odnalezionych opracowań wskazują, iż SEC jest interwencją o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do redukcji objawów choroby, i w porównaniu z PLC znamienne statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania PASI75, PASI90 oraz oceny mIGA 0/1. SEC w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii, a także charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu głowy, świądu i zapalenia nosogardzieli. Z kolei SEC w porównaniu z PLC może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz infekcji ogółem.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań (Tabela 53).

Tabela 53.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Porównanie/ interwencja	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Xiong 2015 [247]	SEC vs PLC	<p>Populacja: Łuszczycą plackowatą</p> <p>Metodyka: Kliniczne badania kontrolne</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): Pubmed, MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Wanfang Database, ENDLINE / (1989-2014)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa, jakościowa</p>	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z PASI75 i PASI90 w 12. tyg. <p>Pozostałe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z mIGA (0–1) w 12. tyg. • AE, SAE, zgon, przerwanie terapii z powodu AE, AE z podziałem na zdarzenia 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 8 RCT (3213)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: SEC w dawce 300 mg w porównaniu z PLC zwiększa <u>prawdopodobieństwo uzyskania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75 (OR = 83,36 [55,74; 124,66]), • PASI90 (OR = 96,79 [50,23; 186,54]), • mIGA (OR = 46,85 [9,32; 235,41]). <p>SEC w porównaniu z PLC charakteryzuje się porównywalnym profilem <u>bezpieczeństwa w odniesieniu do:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bólu głowy (OR = 0,88 [0,53; 1,47]), • świądu (OR = 0,86 [0,39; 1,88]), • zapalenia nosogardzieli (OR = 0,88 [0,60; 1,30]). <p>Sponsor: National Science Foundation of China, National Science Foundation of Shanghai and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality Grant.</p>
Chen 2015 [188]	SEC, IXE, BROD	<p>Populacja: Łuszczycą plackowatą - postać umiarkowana do ciężkiej (≥6 mies.), dorośli, PASI ≥12, mIGA ≥3, BSA ≥10%, łuszczycą niewystarczająco kontrolowana terapią systemową, miejscową lub fototerapią</p> <p>Metodyka: Brak szczegółowych informacji. Włączono badania RCT, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej PLC</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): Pubmed, EMBASE, the Central medical literature, China Science and Technology Periodical Database, Wanfang Database, China Journal Net, referencje artykułów przeglądowych, ClinicalTrials.gov (IV 2015)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa, jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z PASI75, PASI90, • Odsetek pacjentów z PGA 0/1, • Ryzyko bólu głowy, infekcji, infekcji GDO, zapalenia nosogardzieli. 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 8 RCT (2668)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: SEC w dawce 300 mg w porównaniu z PLC zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania PASI75 (OR od 64,77 do 94,95; p < 0,05), PASI90 (OR od 75,44 do 152,47; p < 0,05) oraz PGA 0/1 (OR od 58,43 do 75,29; p < 0,05). SEC w dawce 300 mg w porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia bólu głowy (OR = 1,34 [0,76; 2,36]), infekcji GDO (OR = 2,37 [0,61; 9,25]) oraz zapalenia nosogardzieli (OR = 1,39 [0,82; 2,37]), natomiast może zwiększać ryzyko infekcji ogółem (OR = 1,53 [1,06; 2,21]).</p> <p>Sponsor: Praca nie była sponsorowana ze źródeł komercyjnych.</p>

Autor	Porównanie/ interwencja	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Nast 2015 [248]	SEC, UST, ADA, ETA, INF, APR, ACI, CSA, MTX	<p>Populacja: Łuszczycza plackowata - postać umiarkowana do ciężkiej, dorośli;</p> <p>Metodyka: RCT z okresem interwencji ≥24 tyg., raportujące ≥1 długoterminowy punkt końcowy; Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, Medline in Process, EMBASE (Ovid), CENTRAL (The Cochrane Library) / (- I 2015); referencje odnalezionych pozycji; Analiza danych: Ilościowa, jakościowa</p>	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z PASI75 w 24. tyg. (lub później) • Pozostałe PK: • PASI90 w 24. tyg. (lub później) • PGA (czysta /prawie czysta) w 24. tyg. (lub później) • Redukcja DLQI w 24. tyg. (lub później) • AE, SAE, utrata z badania z powodu AE 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 25 RCT (11 279) w tym 2 RCT oceniające SEC (2 044)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W oparciu o niskiej jakości dowody, wszystkie leki biologiczne oraz APR wykazały przewagę nad PLC w długoterminowej terapii łuszczycy.</p> <p><u>Po 6 miesiącach leczenia SEC w porównaniu z PLC zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75 (RR = 11,97 [8,83; 16,23]), • PASI90 (RR = 40,15 [20,97; 76,89]), • PGA0/1 (RR = 9,84 [7,25; 13,36]). <p><u>Po 6 miesiącach SEC w dawce 300 mg porównaniu z ETA zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania (ETA vs SEC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75 (RR = 0,72 [0,65; 0,79]), • PASI90 (RR = 0,54 [0,46; 0,63]), • PGA0/1 (RR = 0,61 [0,53; 0,69]). <p>Sponsor: European Dermatology Forum</p>
Tausend 2014 [249]	SEC, UST, BRI, TIL, GU, IXE, BROD	<p>Populacja: Łuszczycza plackowata - postać umiarkowana do ciężkiej, dorośli;</p> <p>Metodyka: bd</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): Pubmed / (I 2005–VII 2013)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z PASI75 I PASI90 w 12. tyg. • Odsetek pacjentów z sPGA w 12. tyg. • AE, SAE 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 55 (bd) w tym 2 RCT oceniające SEC (529)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: SEC w badaniach II fazy wykazuje przewagę nad PLC w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących PASI75, PASI90 oraz sPGA0/1 po 12 tygodniach leczenia. SEC posiada porównywalny do PLC profil bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka AE oraz SAE. Potwierdzenie efektywności klinicznej inhibitorów IL-17 wymaga przeprowadzenia dalszych badań.</p> <p>Sponsor: bd</p>

Autor	Porównanie/ interwencja	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Lonnberg 2014 [250]	SEC, BROD, IXE	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): PubMed, referencje odnalezionych pozycji, abstrakty prezentowane na spotkaniu American Academy of Dermatology 2013 i 2014, rejestr badań klinicznych US National Institute of Health, Clinicaltrials.gov / (bd)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z PASI75, PASI90, PASI 100 w 12. tyg. • Poprawa DLQI w 12. tyg. • AE 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 7 (970), w tym 3 oceniające SEC (565)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: SEC w badaniach II fazy wykazuje przewagę nad PLC w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących PASI75 po 12 tyg. leczenia. SEC w dawce 300 mg szybciej prowadzi do złagodzenia objawów swędzenia, bólu oraz łuski a także charakteryzuje się niższym ryzykiem utraty odpowiedzi w porównaniu z MTX i PLC. Potwierdzenie efektywności klinicznej inhibitorów IL-17 wymaga przeprowadzenia dalszych, długookresowych badań.</p> <p>Sponsor: bd</p>
Van den Berg 2013 [251]	SEC, BROD, IXE	<p>Populacja: Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi i chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym, w tym z łuszczycą lub reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS);</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne, modelowe badania eksperymentalne na zwierzętach;</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): PubMed / (bd)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z PASI75 w 12. tyg. • Zmiana PASI75 względem <i>baseline</i> w 4. i 12. tyg. • ACR20, zmiana DAS28 (dla pacjentów z RZS) • AE 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 8 (1531), w tym 4 oceniające SEC (854)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: SEC, BROD i IXE są obiecującymi terapiami w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym. SEC w badaniach II fazy wykazuje przewagę nad PLC w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących PASI75 po 12 tyg. leczenia.</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG.</p>
Brown 2014 [252]	SEC, BROD, IXE	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): PubMed / (I 2003–IX 2013), wybrane referencje odnalezionych pozycji</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z PASI75, PASI90 i PASI 100 w 12. tyg. • AE 	<p>Liczba badań włączonych (liczba pacjentów): 4 RCT (869) w tym 2 RCT oceniające SEC (529)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: SEC w badaniach II fazy wykazuje przewagę nad PLC w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących PASI75 oraz PASI90 po 12 tyg. leczenia. Najczęściej raportowanymi AE wśród pacjentów otrzymujących SEC były zapalenie nosogardzieli i infekcji GDO.</p> <p>Sponsor: brak danych</p>

SEC – sekukinumab; ADA – Adalimumab; ETA – Etanercept; UST – Ustekinumab; INF – Infliximab; BROD – Brodalumab; IXE – Ixekizumab; GU – Guselkumab; TIL – Tildrakizumab; BRI – Briakinumab; APR – Apremilast; ACI – Acitretin

11. WNIOSKI

SEC posiada skuteczność potwierdzoną w badaniach RCT względem PLC w odniesieniu do redukcji objawów choroby mierzonej za pomocą skali PASI oraz poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy DLQI oraz EQ-5D. Terapia SEC w porównaniu z PLC charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia oraz szeregu poszczególnych działań niepożądanych. Z kolei SEC może zwiększać odsetek pacjentów, u których obserwowane są zdarzenia niepożądane ogółem, w tym infekcje, włącznie z infekcjami górnych dróg oddechowych i biegunka.

SEC w porównaniu z ADA, ETA oraz UST wykazuje znamienne statystycznie wyższą skuteczność w redukcji objawów choroby wyrażoną wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących PASI75, PASI50, PASI90, całkowitą remisję objawów choroby (PASI100) oraz ocenę mIGA 0-1. Badania porównujące SEC względem ETA oraz UST wskazują, iż sekukinumab w wyższym stopniu redukuje nasilenie każdego z objawów choroby, tj.: bólu, świądu oraz łuski. Ponadto, terapia SEC w porównaniu z ETA oraz UST w większym stopniu wpływa na poprawę jakości życia ocenianej wg kwestionariusza DLQI, zaś w porównaniu z ETA poprawia także ocenę według kwestionariusza EQ-5D. W porównaniu z INF, sekukinumab w podobny sposób wpływa na redukcję objawów choroby oraz poprawę jakości życia pacjentów.

SEC posiada porównywalny do komparatorów profil bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, zdarzeń o ciężkim nasileniu, jak i epizodów prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia. Ryzyko wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy SEC oraz komparatorami, z wyjątkiem uogólnionego świądu występującego częściej w grupie UST, oraz infekcji górnych dróg oddechowych, obserwowane częściej u chorych przyjmujących SEC niż ETA(50) oraz INF.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj i liczbę wcześniejszych terapii systemowych wykazała, iż w populacji po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych SEC wykazuje istotną statystycznie przewagę nad PLC, ETA(100) oraz UST w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI75, PASI90 oraz mIGA 0-1. Miary efektów (OR) uzyskane w subpopulacji po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych nie odbiegają znacząco od wyników uzyskanych w populacji ogólnej badań (Aneks; Rozdział 3.1).

SEC jest nowym lekiem biologicznym wykazującym dużą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. SEC posiada wyższą od ADA, ETA oraz UST skuteczność w redukcji objawów choroby mierzonej za pomocą wskaźników PASI oraz mIGA, a także posiada lepszy od ETA oraz UST wpływ na

jakość życia pacjentów. Z kolei efektywność kliniczna SEC w porównaniu z INF wydają się porównywalna.

12. OGRANICZENIA

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe. W trakcie opracowania analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia, które należy uwzględnić podczas interpretacji przedstawionych wyników i wniosków.

1. Brak wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących SEC względem ADA oraz INF, skutkujący koniecznością wnioskowania o względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa SEC i wymienionych leków na podstawie wyników porównania pośredniego.
2. Ze względu na rozbieżności metodologiczne pomiędzy protokołami badań, dotyczące długotrwałego leczenia, porównanie pośrednie pomiędzy interwencjami możliwe było jedynie dla wyników uzyskanych po relatywnie krótkim okresie, tj. od 10 do 16 tygodni leczenia.
3. Populacja badań włączonych była zbliżona do populacji docelowej w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby, jednak w żadnej z prac kryterium włączenia nie obejmowało wcześniejszego niepowodzenia (lub obecność przeciwwskazań/nietolerancji) do ≥ 2 metod klasycznej terapii systemowej. Na podstawie danych z badań dotyczących SEC przeprowadzono natomiast analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj i liczbę wcześniejszych terapii systemowych (Aneks; Rozdział 3.1). Uzyskane wyniki wskazują, iż w populacji po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych SEC wykazuje istotną statystycznie przewagę nad PLC, ETA(100) oraz UST w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI75, PASI90 oraz mIGA 0-1. Miary efektów (OR) uzyskane w subpopulacji po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych nie odbiegają znacząco od wyników uzyskanych w populacji ogólnej badań.
4. Nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną SEC w horyzoncie czasowym dłuższym niż 1 rok.
5. W badaniach Asahina 2010, EXPRESS I, Gottlieb 2004, NAIL oraz PRISTINE wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano wyłącznie po zakończeniu całego okresu badania wynoszącego od 26 do 52 tygodni, podczas gdy w większości pozostałych prac ryzyko wystąpienia działań niepożądanych raportowano także dla krótszego okresu, tj. od 10 do 16 tygodni. Dla zachowania spójności (jednorodności) danych w porównaniu pośrednim metodą MTC uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane po 10 do 16 tygodniach leczenia.
6. Stwierdzono różnice w sposobie oceny odpowiedzi na leczenie wg badacza w poszczególnych badaniach (PGA lub mIGA, skal 5-, 6- lub 7-punktowa), co mogło mieć ograniczony wpływ na definicję ocenianej odpowiedzi PGA/mIGA „czysta” lub „prawie czysta”. [253]
7. Kryteria włączenia do dwóch badań (M02-528 i Chaudhari 2011) nie były spójne z kryteriami założonymi w niniejszej analizie, gdyż umożliwiały włączenie pacjentów z niższym stopniem

zaawansowania choroby, których wyjściowa ocena BSA $\geq 5\%$, podczas gdy populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z wyjściowym BSA $\geq 10\%$ oraz PASI ≥ 10 . Analiza homogeniczności wykazała jednak, iż parametry charakteryzujące stopień nasilenia choroby w populacji obu badań były porównywalne jak w pozostałych pracach i wskazują, iż przeważająca większość chorych spełniała kryteria populacji docelowej w niniejszej analizie. Tym samym uznano włączenie obu badań do analizy klinicznej za uprawnione.

8. Brak estymatorów precyzji wyników dla punktów końcowych ciągłych w części zidentyfikowanych badań uniemożliwił uwzględnienie danych w kumulacji ilościowej.

13. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności klinicznej sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowaną wg następujących kryteriów: PASI > 10 oraz DLQI > 10 oraz BSA > 10 względem dostępnych w Polsce opcji terapii biologicznej. Aktualnie w ramach terapii biologicznej łuszczycy opcjami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce są ADA, ETA oraz UST podawane w ramach istniejącego programu lekowego u dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą (PASI >18 oraz DLQI i BSA > 10) oraz INF podawany w ramach leczenia szpitalnego u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10 oraz DLQI i BSA > 10). Zgodnie z obwieszczeniem dotyczącym wykazu leków refundowanych od 1 lipca 2015 roku terapia INF będzie refundowany w ramach programu lekowego z zachowaniem dotychczasowych kryteriów kwalifikacji, tj. PASI > 10 oraz DLQI > 10 oraz BSA > 10. Wobec powyższego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, SEC będzie stanowił alternatywę dla obecnie dostępnych w programie lekowym opcji terapeutycznych (ADA, ETA, UST), w tym również dla INF.

Ocena efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o dowody naukowe najwyższej wiarygodności, tj. randomizowane badania kliniczne odnalezione w ramach przeszukania systematycznego. Dostępne dowody pozwalały na bezpośrednią ocenę efektywności SEC jedynie w porównaniu z PLC (4 RCT), ETA w dawce 100 mg/tydz. (1RCT) oraz UST w dawce zależnej od masy ciała (1 RCT), stąd w ramach analizy klinicznej przeprowadzono również porównanie pośrednie z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej w celu określenia efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem ADA, ETA w dawce 50 mg/tydz. oraz INF. Ogółem do analizy klinicznej włączono 35 RCT porównujących poszczególne opcje między sobą oraz względem placebo, co umożliwiło utworzenie sieci połączeń pomiędzy interwencjami. W 33 pracach wymagano, aby u pacjentów kwalifikowanych do badań zmiany chorobowe obejmowały co najmniej 10% powierzchni ciała i/lub nasilenie choroby oceniane w skali PASI było większe od 10 lub od 12. Oznacza to, że populacja większości badań była zbieżna z definicją populacji docelowej w odniesieniu do stopnia zaawansowania objawów choroby. Protokoły pozostałych 2 prac (Chaudhari 2001 oraz M02-528) pozwalały na włączenie pacjentów z niższym stopniem nasilenia choroby, przy czym w każdym z nich parametry wyjściowe populacji były porównywalne jak w pozostałych pracach, co wskazuje na to, iż przeważająca większość chorych uczestniczących w tych badaniach spełniała kryteria populacji docelowej przyjęte w niniejszej analizie (Rozdz. 5.1.1 oraz 6.2.2). Z analizy klinicznej wykluczano natomiast publikacje dotyczące łuszczycy plackowatej w obrębie dłoni i stóp. Podyktowane zostało to faktem, iż choroba ta, cechująca się zajęciem relatywnie niewielkiej powierzchni ciała, nie spełnia kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego. [254] Ocena heterogeniczności badań, poprzedzająca kumulację ilościową, wykazała, iż włączone badania charakteryzują się wysokim stopniem jednorodności w odniesieniu zarówno do charakterystyki populacji badanej, jak i innych

obszarów metodologicznych, stąd uznano za zasadne przeprowadzenie kumulacji wyników z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej.

W większości prac pierwszorzędowym punktem końcowym było prawdopodobieństwo uzyskania PASI75, interpretowane jako co najmniej 75-procentowa redukcja nasilenia objawów choroby obejmujących stopnień zaawansowania zmian takich jak: rumień, nacieki i łuska oraz powierzchnia ciała objęta przez zmiany chorobowe. Wyniki przeglądu systematycznego Mattei 2014 wskazują na korelację pomiędzy poziomem uzyskanej odpowiedzi PASI a poprawą jakości życia mierzoną w DLQI. Wykazano bowiem, że wskaźnik DLQI w grupie chorych uzyskujących PASI75 był znamienne statystycznie niższy (wyższa korzyść) niż w grupie osób, u których stwierdzono jedynie PASI50 bez PASI75. [255] Z kolei w retrospektywnej analizie obejmującej niemal 1500 pacjentów z łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego wykazano, iż największą poprawę jakości życia obserwowano wśród chorych, którzy w wyniku zastosowanej terapii uzyskali odpowiedź PASI90 oraz PASI100, czyli wskaźników określających odpowiednio niemal całkowitą oraz całkowitą remisję objawów choroby. Tak wysoki poziom odpowiedzi wiązał się z istotnie statystycznie wyższą poprawą jakości życia wg kwestionariusza DLQI w porównaniu z pacjentami uzyskującymi niższe stopnie odpowiedzi, w tym również PASI75 bez PASI90. [208] Stąd w terapii biologicznej łuszczycy dąży się do uzyskania, a następnie utrzymania, całkowitej remisji objawów choroby, co pozwala na poprawę jakości życia chorych, przy czym uzyskanie co najmniej 75-procentowej redukcji nasilenia objawów uważa się za istotną poprawę świadczącą w praktyce klinicznej o skuteczności zastosowanego leczenia. [19]

W ocenie skuteczności wykorzystano wyniki uzyskane w okresie pomiędzy 10. a 16. tygodniem leczenia, w przypadku którego protokoły poszczególnych badań wykazywały dużą zbieżność, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego. Przeprowadzenie metaanalizy sieciowej dla dłuższych okresów interwencji nie było możliwe z uwagi na znaczne różnice pomiędzy badaniami. Wyniki porównań bezpośrednich na podstawie badań RCT wskazują, iż sekukinumab posiada wyższą skuteczność od ETA(100) oraz UST w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania istotnej klinicznie poprawy objawów PASI75, PASI90 oraz PASI100. Na podstawie porównania pośredniego stwierdzono, iż SEC w porównaniu z ADA oraz ETA(50) zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania poprawy ocenianej na podstawie PASI, w tym również całkowitej i niemal całkowitej remisji objawów (odpowiednio PASI100 i PASI90). Ponadto, stosowanie SEC w leczeniu łuszczycy wiązało się ze znamienne statystycznie większą poprawą jakości życia mierzoną wg kwestionariusza DLQI zarówno w porównaniu z placebo, jak i z aktywnymi komparatorami (ETA, UST). Przewagę SEC nad PLC, ETA w odniesieniu do poprawy jakości życia udowodniono także z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Z kolei w porównaniu z INF sekukinumab wykazywał podobny poziom skuteczności w odniesieniu do PASI50 oraz PASI75, natomiast jakość danych dla PASI100 nie pozwalała na uzyskanie wiarygodnego oszacowania w porównaniu pośrednim. SEC oraz INF wykazywały ponadto porównywalny wpływ na jakość życia pacjentów mierzoną wg kwestionariusza DLQI.

Wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj i liczbę wcześniejszych terapii systemowych wskazują, iż – w populacji zbliżonej do docelowej pod względem wcześniejszego

leczenia, tj. po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych – SEC wykazuje istotną statystycznie przewagę nad PLC, ETA(100) oraz UST w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI75, PASI90 oraz mIGA 0-1. (Aneks; Rozdział 3.1) Miary efektów (OR) uzyskane w subpopulacji po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych nie odbiegały znacząco od wyników uzyskanych w populacji ogólnej badań, co wskazuje, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej odzwierciedlają skuteczność SEC w populacji docelowej.

Całkowita remisja objawów choroby określona jako PASI100 stanowi stosunkowo rzadko uzyskiwany przez chorych punkt końcowy, przez co wykazanie przewagi ocenianej interwencji w odniesieniu do tej odpowiedzi możliwe jest tylko w przypadku wysokiej różnicy efektów pomiędzy ocenianymi interwencjami oraz wymaga włączenia odpowiednio dużej liczby pacjentów. Żadne z badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy nie zostało zaprojektowane w celu oceny PASI100. Tym samym zaobserwowana przewaga SEC nad ADA, ETA i UST, w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej remisji objawów (PASI100), oraz towarzysząca jej poprawa jakości życia, wskazują, iż oceniana interwencja posiada szczególnie wysoką skuteczność kliniczną w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz w sposób wyraźny i istotny klinicznie różni się nie tylko od placebo, ale również od ADA, ETA oraz UST.

Efekty kliniczne po rozpoczęciu terapii SEC pojawiają się stosunkowo szybko i utrzymują się w długim horyzoncie czasowym. Nieopublikowane wyniki badania CLEAR wskazują, iż SEC wykazuje istotną statystycznie przewagę nad UST w odniesieniu do odpowiedzi PASI75 już po 1. tygodniu od rozpoczęcia terapii (3,0% vs 0,6%; OR = 5,13 [1,12; 23,61]), PASI90 już po 3. tygodniu leczenia (9,0% vs 1,2%; OR = 8,24 [2,87; 23,68]), zaś już po 4. tygodniu leczenia SEC znamienne zwiększa szansę uzyskania całkowitej remisji objawów (4,2% vs 0,9%; OR = 4,86 [1,38; 17,15]). Z kolei skuteczność SEC w podtrzymywaniu uzyskanej odpowiedzi potwierdzono w dwóch randomizowanych badaniach (ERASURE, FIXTURE), w których efekt kliniczny mierzony odsetkiem osób z odpowiedzią PASI75 utrzymywał się przez cały 52-tygodniowy okres terapii. Po 52. tyg. leczenia odsetek chorych utrzymujących odpowiedź PASI75 uzyskaną w pierwszych 12 tygodniach terapii był znamienne statystycznie wyższy w grupie SEC niż w ramieniu ETA (84,3% vs 72,5%; OR = 2,04 [1,23; 3,37]). [100]

Sekukinumab charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z PLC nie prowadzi do wzrostu ryzyka działań niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerywania leczenia. SEC w porównaniu z PLC może prowadzić do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w tym infekcji i zakażeń oraz biegunki, zaś ryzyko pozostałych zdarzeń było porównywalne pomiędzy grupami. W porównaniu z aktywnymi komparatorami SEC posiada podobny profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem infekcji górnych dróg oddechowych, których ryzyko było niższe u chorych otrzymujących INF oraz ETA w niższej dawce (50 mg/tydz.).

Sekukinumab jest nowym lekiem, który w styczniu br. uzyskał dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej, dlatego nie przeprowadzono dotychczas badań pozwalających na określenie

skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w leczeniu łuszczycy plackowatej w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak danych odnoszących się do efektywności w warunkach obserwacyjnych nie stanowi jednak istotnego ograniczenia w rozpatrywanym problemie zdrowotnym, gdyż w Polsce leczenie łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem terapii biologicznej odbywa się przede wszystkim w ramach programu lekowego, którego założenia dotyczące podawania leku, kontroli uzyskiwanych efektów oraz oceny bezpieczeństwa są zbliżone do warunków panujących w eksperymentalnych badaniach klinicznych.

Podsumowując, sekukinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W porównaniu z komparatorami sekukinumab charakteryzujące się: wysoką skutecznością w odniesieniu do redukcji objawów choroby, szybkim tempem uzyskiwania poprawy klinicznej oraz trwałością uzyskanej odpowiedzi. Ponadto, sekukinumab posiada akceptowalny, i podobny do komparatorów, profil bezpieczeństwa, przez co stanowi opcję korzystną w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

24. (2014) Wytyczne PTD. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej. Dostęp: <http://www.termedia.pl/Prace-specjalne-Leczenie-luszczycy-rekomendacje-ekspertow-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-Czesc-II-luszczycy-umiarkowana-do-ciezkiej,56,24009,0,0.html>.
25. (2013) Wytyczne ACD. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: An Australian consensus. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.12014/abstract;jsessionid=460E81C686047E587920F488931F26E6.f04t04>.
26. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustínduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrándiz C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Esteban JL, i in. (2013) Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 104(8):694–709.
27. NICE. (2015) Wytyczne NICE: Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag460/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-final-appraisal-determination-document2>.
28. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, i in. (2012) S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 10 Suppl 2:S1–95.
29. (2010) Wytyczne SIGN. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults (121). Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign121.pdf>.
30. Cohen SN, Baron SE, Archer CB. (2012) Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* (37 (Suppl. 1)):13–18.
31. (2009) Wytyczne BAD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Dostęp: http://www.bad.org.uk/library-media%5Cdocuments%5Cbiologics_2009.pdf.
32. (2009) Wytyczne CDA ACD. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. Dostęp: <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf>.
33. (2009) Wytyczne EDF. Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris. Dostęp: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_on_psoriasis-version1b-2009-10-.pdf.
34. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, Barker J, Bos J, Burmester G-R, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, i in. (2009) European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23:1–70.
35. (2008) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics.
36. (2009) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies.
37. (2010) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy.
38. (2009) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents.
39. (2011) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions.
40. Szpietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W. (2012) Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodnej, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* (99):83–96.
41. (2009) Public Statement no. EMEA/487107/2009 on Raptiva (efalizumab) withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500009129.pdf.
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla (apremilast). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf.
43. Informator o lekach. Dostęp: <http://bil.aptek.pl/>.
44. European Medicines Agency. Dostęp: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
45. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/>.
46. (2014) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (19.12.2014).

47. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remisma (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksimabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr AOTMiT-OT-4351-4/2015. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf.
48. Minister Zdrowia. (2015) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
49. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/new/art/6469/2015_002_DGL.zip.
50. Minister Zdrowia. (2015) Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-czerwca-2015-r>.
51. (2015) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Cosentyx 1054/15). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_May_2015_AMENDED_05.06.15_for_website.pdf.
52. (2011) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/211 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycza_plackowata/Stanowisko_RK_AOTM_92_2011_luszczycza_plackowata.pdf.
53. (2008) Wytyczne NICE. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta146/resources/guidance-adalimumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-pdf>.
54. (2008) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Humira (468/08). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/adalimumab_Humira_FINAL_May_2008_for_website.pdf.
55. (2008) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Humira. Dostęp: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf.
56. (2009) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Humira. Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/positive_recommendations.pdf.
57. (2013) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Humira. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/adalimumab-psd-03-2013.pdf>.
58. (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Humira. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf.
59. Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem.”
60. (2006) Wytyczne NICE. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta103/resources/guidance-etanercept-and-efalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-pdf>.
61. (2012) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Enbrel (781/12). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/etanercept_Enbrel_Chronic_Plaque_Psoriasis_ABB_FINAL_April_2012_for_website.pdf.
62. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Enbrel u pacjentów <18 r.z. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/etanercept.pdf>.
63. (2006) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Enbrel. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/etanercept.pdf>.
64. (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Enbrel. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/enbrel_ct_5041.pdf.
65. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Enbrel u pacjentów <18 r.z. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/enbrel_ct_6353.pdf.
66. Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remisma (infliksimab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksimabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/REK/RP_18_2015_Remisma.pdf.

67. (2008) Wytyczne NICE. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta134/resources/guidance-infliximab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-pdf>.
68. (2007) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Remicade (318/06). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Infliximab_100mg_powder__Remicade__FINAL_March_2007_for_website.pdf.
69. (2006) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Remicade. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/infliximab.pdf>.
70. (2006) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Remicade. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2574_remicade_ang.pdf.
71. (2009) Wytyczne NICE. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/guidance-ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-pdf>.
72. (2009) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Stelara (572/09). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/ustekinumab_Stelara_FINAL_January_2010_Amended_04.02.10_for_website.pdf.
73. (2009) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Stelara. Dostęp: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stelara_June-17-2009.pdf.
74. (2009) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Stelara. Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Ustekinumab_112009.pdf.
75. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Stelara. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/stelara_ct_8633.pdf.
76. AOTM. (2010) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx (Secukinumab, 150 mg). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
78. (2015) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Cosentyx (secukinumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003729/WC500183132.pdf.
79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira (Adalimumab, 40 mg/08 ml). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
80. EMA. (2014) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Humira (adalimumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf.
81. Ulotka leku - Humira (adalimumab). Dostęp: <http://www.medsync.pl/ulotki/689.pdf>.
82. EMA. (2007) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Trudexa (adalimumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000482/WC500058938.pdf.
83. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel (Etanercept, 25 mg). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
84. EMA. (2014) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Enbrel (etanercept). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf.
85. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima (Infliximab, 100 mg). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf.
86. Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra (Infliximab, 100 mg). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
87. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade (Infliximab, 100 mg). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
88. (2013) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Remsima (infliximab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf.

89. (2013) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Inflectra (inliximab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002778/WC500151491.pdf.
90. (2012) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Remicade (inliximab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf.
91. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara (Ustekinumab, 45 mg/0,5 ml). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.
92. EMA. (2014) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR). Streszczenie dla ogółu społeczeństwa. Stelara (ustekinumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000958/WC500058509.pdf.
93. Lunn D, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. (2000) WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing* 10(4):325–337.
94. *NetMetaXL - Dichotomous Data An Excel Tool for WinBUGS version 1.6.1.*
95. The BUGS project - DIC: Deviance Information Criterion. Dostęp: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/software/bugs/the-bugs-project-dic/>.
96. Brown S, Hutton B, Clifford T, Coyle D, Grima D, Wells G, Cameron C. (2014) A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses—an overview and application of NetMetaXL. *Systematic Reviews* 3(1):110.
97. Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. (2013) NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. Dostęp: <http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%2015April2014.pdf>.
98. Ades A, Welton E, Guobing L. Introduction to Mixed Treatment Comparisons. Dostęp: <http://www.bris.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>.
99. *Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.*
100. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, i in. (2014) Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N.Engl.J.Med.* 371(1533-4406 (Electronic)):326–338.
101. Elewski B, Lebwohl M, Papp K, Nakagawa H, Sigurgeirsson B, Tsai T, Tying S, Hampele I, Karpov A, Helou S, Papavassilis C. (2014) Secukinumab in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from the Efficacy of Response And Safety of 2 fixed secUkinumab REgimens in psoriasis (ERASURE). *Journal of the German Society of Dermatology* 12:15.
102. Blauvelt A, Gottlieb A, Sigurgeirsson B, Papavassilis C, Martin R. (2014) Secukinumab efficacy in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A subanalysis of the ERASURE study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).):
103. Novartis. Raport od klienta. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subject with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. (ERASURE).
104. Gottlieb A, Langley R, Philipp S, Martin R, Papavassilis C, Mpfofu S. (2013) Improvement in psoriasis symptoms and physical functioning with secukinumab compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: Results of a subanalysis from the phase 3 fixture study. *Arthritis and Rheumatism* 65(12.):
105. Sigurgeirsson B, Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Martin RLM, Papavassilis C, Mpfofu S. (2014) Effect of secukinumab on psoriasis symptoms and physical functioning compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A subanalysis from the phase 3 fixture study. *Scandinavian journal of rheumatology* 43:64–65.
106. Novartis. Raport od klienta. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. (FIXTURE).
107. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, Guindon C, You R, Papavassilis C. (2014) Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* (1468-3083 (Electronic).):
108. Kreutzer K, Lacour J-P, You R, Mallya UG. (2014) Secukinumab autoinjectors demonstrate patient satisfaction: An analysis of the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ) in the JUNCTURE Study 63. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).):
109. Blauvelt A, Gottlieb A, Prinz J, Pathan R, Cooper S. (2014) Secukinumab efficacy and safety in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the Judging the efficacy of secUkinumab in patients with

- psoriasis using autoiNjector: A Clinical Trial evaluating treatment RESULTS trial (JUNCTURE) 60. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).):
110. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, Singh V, Pathan R, Papavassilis C, Cooper S. (2014) Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br.J.Dermatol.* (1365-2133 (Electronic)).
 111. Kingo K, Sofen H, Pathan R, Tying S, Mallya UG. (2014) Secukinumab prefilled syringes demonstrate patient satisfaction: Analysis of the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ) in the FEATURE study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).):
 112. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. (2015) Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73(3):400–409.
 113. Novartis. (2014) Raport od klienta. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR).
 114. Griffiths CE, Strober BE, van de KP, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. (2010) Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N.Engl.J.Med.* 362(1533-4406 (Electronic)):118–128.
 115. Young MS, Horn EJ, Cather JC. (2011) The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev.Clin.Immunol.* 7(1744-8409 (Electronic)):9–13.
 116. Griffiths CEM, Menter A, Strober BE, Yeilding N. (2010) Ustekinumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis who are nonresponders to etanercept: Results from a phase III clinical trial (Poster P3357) 68th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, AAD Miami, FL United States. *Journal of the American Academy of Dermatology* 62:AB137.
 117. Raport ClinicalTrials.gov do badania Griffiths 2010 (NCT00454584) (ACCEPT). An Efficacy and Safety Study of CNTO 1275 Compared to Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00454584?term=NCT00454584&rank=1§=X4301256#othr>.
 118. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. (2010) 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.* 37(1346-8138 (Electronic)):299–310.
 119. Asahina A, Ohtsuki M, Etoh T, Gu Y, Okun MM, Teixeira HD, Yamaguchi Y, Nakagawa H. (2015) Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study. *J. Dermatol.* 42(11):1042–1052.
 120. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. (2012) Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J.Am.Acad.Dermatol.* 67(1097-6787 (Electronic)):86–92.
 121. Raport ClinicalTrials.gov do badania Bagel 2012 (NCT00791765). Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Scalp Involvement. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00791765?term=NCT00791765&rank=1§=X4301256#othr>.
 122. Tying S, Bagel J, Lynde C, Klekotka P, Thompson EH, Gandra SR, Shi Y, Kricorian G. (2013) 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.* 27(1468-3083 (Electronic)):125–128.
 123. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. (2008) Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br.J.Dermatol.* 158(0007-0963 (Print)):558–566.
 124. Papp K, Signorovitch J, Mulani P, Bao Y. (2010) Comparison of benefit-risk profiles for adalimumab, methotrexate, and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis (Poster P3314). *Journal of the American Academy of Dermatology* 62:AB126.
 125. Saurat JH, Langley R, Stingl G, McIlraith M. (2007) Adalimumab treatment is associated with more rapid improvement in psoriasis versus methotrexate and versus placebo: results from the CHAMPION study. Abstract 0-19. The 87th BAD Annual Meeting 10-13 July 2007, Birmingham, UK. *British Journal of Dermatology* 157:9.
 126. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. (2008) 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.* 158(0007-0963 (Print)):549–557.
 127. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. (2001) Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 357(0140-6736 (Print)):1842–1847.

128. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. (2003) Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 48(0190-9622 (Print)):829–835.
129. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. (2005) Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 366(1474-547X (Electronic)):1367–1374.
130. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu MC, Guzzo C. (2008) Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J.Am.Acad.Dermatol.* 58(1097-6787 (Electronic)):224–231.
131. Rich P, Guzzo C, Li S, Reich K. (2007) Nail psoriasis improvement is maintained in patients with moderate to severe psoriasis treated with infliximab Abstract P2716. American Academy of Dermatology 65th Annual Meeting February 2-6, 2007. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56:AB178.
132. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. (2006) 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.* 154(0007-0963 (Print)):1161–1168.
133. Griffiths CEM, Papp K, Nestle F, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Reich K. (2005) Infliximab (IFX) treatment results in significant quality of life (QoL) improvement among patients with moderate to severe psoriasis - results from EXPRESS study. Abstract FC13.15. The 14th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, London,UK. 12-15th October 2005. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 19:58.
134. Griffiths CEM, Papp K, Nestle F, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Reich K. (2005) Infliximab (IFX) treatment improves productivity among patients with moderate to severe psoriasis - results from the EXPRESS study. Abstract FC13.6. The 14th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, London,UK. 12-15th October 2005. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 19:55.
135. Reich K, Nestle FO, Wu Y, Bala M, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. (2007) Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur.J.Dermatol.* 17(1167-1122 (Print)):381–386.
136. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. (2007) 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.* 56(1):31.e1–15.
137. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. (2008) Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 159(1365-2133 (Electronic)):704–710.
138. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. (2003) A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch.Dermatol.* 139(0003-987X (Print)):1627–1632.
139. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. (2004) Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J.Am.Acad.Dermatol.* 51(1097-6787 (Electronic)):534–542.
140. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. (2005) 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.* 152(0007-0963 (Print)):954–960.
141. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. (2012) 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.* 39(1346-8138 (Electronic)):242–252.
142. Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A. (2012) 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.* 39(1346-8138 (Electronic)):761–769.
143. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. (2008) 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.* 159(1365-2133 (Electronic)):1177–1185.
144. Reich K, Segaert S, van de KP, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J, Boggs R. (2009) Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology* 219(1421-9832 (Electronic)):239–249.
145. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. (2003) Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N.Engl.J.Med.* 349(1533-4406 (Electronic)):2014–2022.
146. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. (2005) Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J.Am.Acad.Dermatol.* 53(1097-6787 (Electronic)):887–889.

147. Lowe N al. (2003) Efficacy and safety of Enbrel \blacklozenge R (etanercept) in patients with psoriasis: results of a phase III study. British Association of Dermatologists 83rd Annual Meeting. Abstract P-3. *British Journal of Dermatology* 149:20.
148. Caro I al. (2003) Efficacy and safety of ENBREL \blacklozenge R (Etanercept) in patients with psoriasis: results of a 24-week US phase III study. Abstract FC12-2 The 12th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Barcelona, Spain 15-18th October 2003. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 17:140.
149. Krueger GG, Elewski B, Papp K, Wang A, Zitnik R, Jahreis A. (2006) Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J.Am.Acad.Dermatol*. 54(1097-6787 (Electronic)):S112–S119.
150. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, Zitnik R. (2006) Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J.Dermatolog.Treat*. 17(0954-6634 (Print)):9–17.
151. Leonardi C, Gottlieb A, -Zitnik1-R. (2003) Efficacy and safety of ENBREL \blacklozenge R (etanercept) in patients with psoriasis: results of a phase III study. Abstract 0409 International Investigative Dermatology. The 4th Joint Meeting of the ESDR, Japanese SID & SID, 30th April-4thMay 2003, Florida, USA. *Journal of investigative dermatology* 121:69.
152. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, Wang B. (2013) 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*. 12(1545-9616 (Print)):166–174.
153. Zhu XJ, Zheng M, Song M, Schenkel B, Shen YK, Wang B X. (2012) Ustekinumab improves health-related quality of life in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of dermatology* 39:239.
154. Zheng M, Zhu XJ, Song M, Shen YK, Wang B., (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: LOTUS trial results. *Journal of dermatology* 39:238–239.
155. Raport ClinicalTrials.gov do badania Zhu 2013 (NCT01008995) (LOTUS). A Study of the Safety and Effectiveness of Ustekinumab (Stelara) in Chinese Patients With Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01008995?term=NCT01008995&rank=1§=X4301256#othr>.
156. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. (2006) 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*. 55(1097-6787 (Electronic)):598–606.
157. Gordon Kb al. (2006) Efficacy and safety of adalimumab treatment of chronic plaque psoriasis in patients who meet some criteria for biological interventions in accordance with British Association of Dermatologists guidelines. Abstract P-28. British Association of Dermatologists 86th Annual Meeting. *British Journal of Dermatology* 155:32–33.
158. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. (2007) 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*. 18(0954-6634 (Print)):25–31.
159. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani P. (2010) The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J.Am.Acad.Dermatol*. 62(1097-6787 (Electronic)):812–818.
160. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. (2011) Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br.J.Dermatol*. 165(1365-2133 (Electronic)):652–660.
161. Gottlieb A, Leonardi C, Valdes J, Gu Y. (2011) Efficacy and safety results of abt-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. (Abstract P3356) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB159.
162. Strober B, Gottlieb A, Williams D, Gu Y. (2011) Pooled safety and efficacy results from two phase iii trials comparing briakinumab with etanercept and placebo for the treatment of moderate to severe psoriasis. (Abstract P3303) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB146.
163. Menter A, Gottlieb A, Leonardi C, Kerdel F, Gu Y, Valdes J. (2011) Efficacy and safety results of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (Abstract P-44). 91st Annual Meeting of the British Association of Dermatologists London United Kingdom. Conference Start: 20110705 Conference End: 20110707. *British Journal of Dermatology* 165:38–39.
164. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. (2011) 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.* 165(1365-2133 (Electronic)):661–668.
165. Strober B, Crowley J, Valdes J, Gu Y. (2011) Abt-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results. (Abstract P3339) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB155.
 166. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, Germain JM. (2013) A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 168(1365-2133 (Electronic)):1080–1087.
 167. Raport ClinicalTrials.gov do badania Ortonne 2013 (NCT00581100) (NAIL). Effects of Etanercept on Nail Psoriasis and Plaque Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00581100?term=NCT00581100&rank=1§=X4301256#othr>.
 168. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L. (2005) A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br.J.Dermatol.* 152(0007-0963 (Print)):1304–1312.
 169. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. (2005) Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br.J.Dermatol.* 153(0007-0963 (Print)):1192–1199.
 170. Papp K al. (2003) Efficacy and safety of ENBREL® (etanercept) in patients with psoriasis: results of a global 12 week phase III study. FC11-15 The 12th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Barcelona, Spain 15-18th October 2003. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 17:139.
 171. Randazzo B al. (2004) Safety and efficacy results of a phase 3 study of etanercept monotherapy in patients with psoriasis Abstract P101 European Congress on Psoriasis 2004. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 18:806–807.
 172. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee J-H, Yakusevich V, Chimenti S, Papacharalambous J, Proulx J, Gupta P, Tan H, Tawadrous M, Valdez H, Wolk R, i in. (2015) Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 386(9993):552–561.
 173. Raport ClinicalTrials.gov do badania OPT Compare (NCT01241591). A Phase 3, Multi Site, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Of The Efficacy And Safety Comparing CP- 690,550 And Etanercept In Subjects With Moderate To Severe Chronic Plaque Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01241591>.
 174. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, Li S, Kim KJ, Kim TY, Choi JH, Youn JI. (2011) 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.* 63(1873-569X (Electronic)):154–163.
 175. Tsai TF, Song M, Shen YK, Schenkel B, Choe YB, Kim NI, Lee JH, Lee JH, Song HJ, Youn JI. (2012) 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.* 11(1545-9616 (Print)):943–949.
 176. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB. (2008) 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* 371(1474-547X (Electronic)):1665–1674.
 177. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB. (2013) 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.* 27(1468-3083 (Electronic)):1535–1545.
 178. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. (2012) Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br.J.Dermatol.* 166(1365-2133 (Electronic)):861–872.
 179. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain PD, Poulin Y. (2014) Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br.J.Dermatol.* 170(1365-2133 (Electronic)):398–407.
 180. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. (2010) Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br.J.Dermatol.* 162(1365-2133 (Electronic)):137–146.
 181. Leonardi C, Kimball A, Schenkel B, Papp K. (2011) Sustained improvement in skin disease-specific quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab maintenance therapy: long-term results from phoenix 1. (Abstract P3315) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB149.

182. Papp K, Kimball A, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon K. (2012) Long term efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis through 5 years of follow-up: Results from the PHOENIX 1 long-term extension. *Journal of dermatology* 39:239–240.
183. Leonardi C, Papp K, Schenkel B, Zhao N, Yeilding N, Kimball A. (2010) Sustained improvement in skin disease-specific quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab maintenance therapy: Long term results from PHOENIX 1. *Value in Health* 13:A148.
184. Lebwohl M, Papp KA, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. (2009) Ustekinumab reduces itch, bodily pain, and fatigue in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Value in Health* 12(3):
185. Gordon K, Baker D, Guenther L, Yeilding N. (2011) Sustained efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. (Abstract P3345) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB156.
186. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary PO, Gordon KB. (2012) Long-term efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis through 5 years of follow-up: Results from the PHOENIX 1 long-term extension. *British Journal of Dermatology* 167:63–64.
187. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. (2010) Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):571–579.
188. Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. (2011) Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venerol.* 25(1468-3083 (Electronic)):851–857.
189. Raport ClinicalTrials.gov do badania Leonardi 2008 (NCT00267969)(PHOENIX1). A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00267969?term=NCT00267969&rank=1§=X4301256#othr>.
190. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu M-C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K, PHOENIX 2 study investigators. (2008) 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* 371(9625):1675–1684.
191. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. (2010) 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.* 63(1097-6787 (Electronic)):457–465.
192. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K. (2014) Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br.J.Dermatol.* (1365-2133 (Electronic)):
193. Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. (2011) 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.* 22(1471-1753 (Electronic)):337–347.
194. Raport ClinicalTrials.gov do badania Papp 2008 (NCT00307437) (PHOENIX 2). A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00307437?term=NCT00307437&rank=1§=X4301256#othr>.
195. Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai TF, Melin J, Freundlich B, Molta CT, Fuiman J, Pedersen R, Robertson D. (2013) The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J.Dermatolog.Treat.* 24(1471-1753 (Electronic)):169–178.
196. Kemeny L, Amaya M, Cetkovska P, Rajatanavin N, Woan RL, Mahboob R, Tang B, Marshall L, Mahgoub EY. (2013) Etanercept therapy provides rapid relief of psoriasis symptoms in patients of Latin America, Eastern Europe, and Asia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 27:26–27.
197. Lee WR, Youn J I, Altmeyer P, Mallbris L, Fuiman J, Pedersen R, Boggs R. (2013) Treatment satisfaction among patients with psoriasis who were treated with two different dose regimens of etanercept: Results from the Pristine study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 27:27.
198. Augustin M, Remenyik E, Gomez FM, Kuligowski M, Pedersen R, Robertson D, Boggs R. (2011) Patients with moderate/severe psoriasis report overall work impairment, with improvement on etanercept therapy: Results from the PRISTINE study. *British Journal of Dermatology* 165:e38.
199. Thaci D, Galimberti R, Maya-Guerra M, Rosenbach T, Robertson D, Pedersen R, Yang S, Kuligowski M, Boggs R. (2014) Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in

- patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 28(1468-3083 (Electronic)):900–906.
200. Protocol 0881A6-4425 (B1801013). A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis.
201. Raport ClinicalTrials.gov do badania Strohal 2013 (NCT00663052) (PRISTINE). Study Evaluating Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00663052?term=nct00663052&rank=1§=X4301256#othr>.
202. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. (2008) Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J.Am.Acad.Dermatol.* 58(1097-6787 (Electronic)):106–115.
203. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. (2007) 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.* 18(0954-6634 (Print)):341–350.
204. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. (2010) Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):448–456.
205. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. (2012) Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J.Am.Acad.Dermatol.* 66(1097-6787 (Electronic)):241–251.
206. Poulin Y, Sheth P, Gu Y, Teixeira HD. (2014) Health-related quality of life worsens disproportionately to objective signs of psoriasis after withdrawal of adalimumab therapy. *Dermatol.Ther.(Heidelb.)* 4(2193-8210 (Print)):33–42.
207. Menter A, Papp K, Leonardi C, Frevert L. (2007) Short- and long-term efficacy and safety of adalimumab in a pivotal phase III study in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis Abstract P19. American Academy of Dermatology 65th Annual Meeting February 2-6, 2007. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56:AB5.
208. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. (2008) 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* 6(1477-7525 (Electronic)):75.
209. Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, Xie J, Tsaneva M, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. (2012) 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.* 66(1097-6787 (Electronic)):e67–e76.
210. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. (2011) 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.* 12(1175-0561 (Print)):51–62.
211. Poulin Y, Okun M, Sheth P, Gu Y. (2012) Psoriasis patients required to discontinue adalimumab therapy have worsening in their quality of life out of proportion to worsening in the objective signs of disease: Subanalysis of REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66(4 (suppl. 1).):
212. Gordon K, Sasso E, Gu Y, Poulin Y. (2010) Efficacy and safety in patients with psoriasis treated continuously with adalimumab for approximately 3 years (Poster P3367) 68th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, AAD Miami, FL United States. *Journal of the American Academy of Dermatology* 62:AB140.
213. Menter A, Papp K, Leonardi C, Langley RG, McIlraith M. (2007) Consistency of adalimumab response across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis:results of the REVEAL study. Abstract 0-11. *British Journal of Dermatology* 157:5–6.
214. Gordon K, Leonardi C, Chen K, Goldblum O. (2012) Effect of weight and body mass index on the onset of adalimumab efficacy: Subanalysis of REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66:AB191.
215. Strober B, Sundaram M, Bao Y, Gu Y. (2012) Impact of sustained robust response on patient-reported outcomes for adalimumab-treated patients with moderate to severe psoriasis: Subanalysis of REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66:AB194.
216. Navarini AA, Menter A, Teixeira HD, Gu Y, Poulin Y. (2013) Relationship between body regions and PASI clinical components for health-related quality of life: Subanalysis of REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology* 68:AB210.
217. Poulin Y, Sheth P, Gu Y, Okun M. (2012) Psoriasis patients required to discontinue adalimumab therapy have worsening in their quality of life out of proportion to worsening in the objective signs of disease: Subanalysis of REVEAL. *Dermatology and Therapy* 2:S34.
218. M03-656 Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Long-term Adalimumab Treatment in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. Dostęp: http://www.abbvie.com/assets/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/adalimumab_M03-656.pdf.

219. Gordon K, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. (2010) Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis treated continuously for over 3 years. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 24:28.
220. Torii H, Nakagawa H. (2010) 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.* 59(1873-569X (Electronic)):40–49.
221. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H. (2012) Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J.Dermatol.* 39(1346-8138 (Electronic)):253–259.
222. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. (2006) Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 367(1474-547X (Electronic)):29–35.
223. Tying S, Poulin Y, Langley R, Gordon K. (2006) A 96-week Phase 3 study of safety and efficacy of etanercept 50 mg twice weekly in patients with psoriasis. Abstract P39. American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology* 54:AB10.
224. Krishnan R, Cella D, Leonardi C, Papp K, Gottlieb AB, Dunn M, Chiou CF, Patel V, Jahreis A. (2007) 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.* 157(0007-0963 (Print)):1275–1277.
225. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, Jahreis A. (2007) Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch.Dermatol.* 143(0003-987X (Print)):719–726.
226. Tying S, Poulin Y, Langley R, Gordon K, Jahreis A, Walker S, Molta C, Freundlich B. (2005) Results of a 2-year phase 3 study of safety and efficacy of etanercept 50 mg twice weekly: 48-Week PASI results in patients with psoriasis (Abstract P08. 118) The 14th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, London, UK. 12-15th October 2005. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 19:250–251.
227. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, i in. (2015) Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *The Lancet* 386(9993):541–551.
228. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, Shen Y-K, Szapary P, Randazzo B, Reich K. (2015) A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 373(2):136–144.
229. Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, Wang BX, Zhang FR, Li CY, Liu XM, Tu CX, Ji SZ, Shen Y, Zhu XJ. (2012) Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med.J.(Engl.)* 125(0366-6999 (Print)):1845–1851.
230. Raport ClinicalTrials.gov do badania Yang 2012 (NCT01177800). A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Infliximab in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01177800?term=NCT01177800&rank=1§=X4301256#othr>.
231. (2004) Alert FDA. Important drug warning. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166914.pdf> (20.1.2015).
232. (2008) Alert URPL. Doniesienia o chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym u pacjentów leczonych produktem Humira (adalimumab). Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/200807_humira.pdf (20.1.2015).
233. (2008) Alert MHRA. Direct Healthcare Professional communication on reports of hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with Humira (adalimumab). Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con023071.pdf> (20.1.2015).
234. (2000) Alert FDA. Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176071.htm> (20.1.2015).
235. (2000) Alert EMA. Revised EMEA public statement on Enbrel (etanercept) - serious haematological reactions and demyelination disorders. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001097.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (20.1.2015).
236. (2008) Alert FDA. Tuberculosis and Infections with Enbrel® (etanercept). Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm126563.pdf> (20.1.2015).

237. (2000) Alert FDA. Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176073.htm> (20.1.2015).
238. (2001) Alert FDA. Important drug warning tuberculosis. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174242.pdf> (21.1.2015).
239. (2000) Alert EMA. Public statement on Remicade (infliximab) - reports of tuberculosis infections. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095685.pdf (21.1.2015).
240. (2000) Alert MHRA. Infliximab (Remicade) - urgent safety restriction. Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019550> (21.1.2015).
241. (2002) Alert EMA. Public statement on infliximab (Remicade): update on safety concerns. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095471.pdf (21.1.2015).
242. (2001) Alert FDA. Important drug warning. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf>.
243. (2001) Alert EMA. Public statement on infliximab (Remicade) on the increased incidence of mortality and hospitalisation for worsening congestive heart failure. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018442.pdf (21.1.2015).
244. (2004) Alert FDA. Important drug warning malignancies. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166515.pdf> (21.1.2015).
245. (2004) Alert FDA. Important drug warning hepatotoxicity. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf> (21.1.2015).
246. (2014) Alert URPL. Ustekinumab (Stelara): ryzyko złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6435/original/Stelara_komunikat.pdf?1416566391 (20.1.2015).
247. Xiong H-Z, Gu J-Y, He Z-G, Chen W-J, Zhang X, Wang J-Y, Shi Y-L. (2015) Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 8(3):3156–3172.
248. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. (2015) Efficacy and Safety of Systemic Long-term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Invest. Dermatol.*
249. Tausend W, Downing C, Tying S. (2014) Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg* 18(3):156–169.
250. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. (2014) Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 7:251–259.
251. van den Berg WB, McInnes IB. (2013) Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin. Arthritis Rheum.* 43(2):158–170.
252. Brown G, Malakouti M, Wang E, Koo JY, Levin E. (2014) Anti-IL-17 phase II data for psoriasis: A review. *J.Dermatolog. Treat.* (1471-1753 (Electronic)).
253. Langley RGB, Feldman SR, Nyrady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. (2015) The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *Journal of Dermatological Treatment* 26(1):23–31.
254. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tying SK, Wasel N, Vender R, Unnebrink K, Gupta SR, Valdecantos WC, Bagel J. (2011) 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.* 147(1538-3652 (Electronic)):429–436.
255. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. (2014) Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(3):333–337.

15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO	16
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej	19
Tabela 3.	Skala PASI oceniająca nasilenie wykwitów łuszczycowych oraz powierzchnię ciała, jaką zajmują [19].....	22
Tabela 4.	Całościowa ocena lekarska PGA [20]	23
Tabela 5.	Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy [18, 21, 22]	25
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu łuszczycy	27
Tabela 7.	Zalecenia poszczególnych towarzystw dotyczące terapii biologicznej	31
Tabela 8.	Zestawienie leków biologicznych zarejestrowanych do leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce (stan na 8 stycznia 2015 r.) [43–46]	33
Tabela 9.	Leki biologiczne dostępne w programie lekowym [48].....	35
Tabela 10.	Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA	37
Tabela 11.	Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA.....	38
Tabela 12.	Podsumowanie dla uzasadnienia wyboru komparatorów do analizy klinicznej	41
Tabela 13.	Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej	53
Tabela 14.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	60
Tabela 15.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	63
Tabela 16.	Ocena homogeniczności w zakresie populacji wyjściowej w badaniach włączonych do analizy klinicznej	67
Tabela 17.	Ocena homogeniczności w zakresie interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	71
Tabela 18.	Dostępność poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności w fazie indukcji w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej	76
Tabela 19.	Dostępność poszczególnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w fazie indukcji w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej	78
Tabela 20.	Ocena homogeniczności w zakresie ryzyka wyjściowego w badaniach włączonych do analizy klinicznej	81
Tabela 21.	Poprawa PASI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs PLC.....	83
Tabela 22.	Poprawa mIGA (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs PLC.....	84
Tabela 23.	Nasilenie objawów choroby (dane ciągłe) dla porównania SEC vs PLC	84
Tabela 24.	Jakość życia wg kwestionariusza DLQI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs PLC	85
Tabela 25.	Poprawa jakości życia wg kwestionariusza DLQI (dane ciągłe) dla porównania SEC vs PLC	85
Tabela 26.	Prawidłowa autoiniekcja dla porównania SEC vs PLC	86
Tabela 27.	Działania niepożądane ogółem dla porównania SEC vs PLC	87
Tabela 28.	Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia dla porównania SEC vs PLC.....	87
Tabela 29.	Poprawa PASI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs PLC ETA(100).....	91
Tabela 30.	Poprawa mIGA (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs ETA(100)	91
Tabela 31.	Nasilenie objawów choroby (dane ciągłe) dla porównania SEC vs ETA(100).....	91
Tabela 32.	Jakość życia wg kwestionariusza DLQI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs ETA(100).....	92
Tabela 33.	Poprawa jakości życia wg kwestionariusza DLQI (dane ciągłe) dla porównania SEC vs ETA(100).....	92
Tabela 34.	Działania niepożądane ogółem dla porównania SEC vs ETA(100)	92
Tabela 35.	Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia dla porównania SEC vs ETA(100)	93

Tabela 36.	Poprawa PASI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs UST(45/90)	94
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania SEC vs UST(45/90) w odniesieniu do objawów choroby (dane dychotomiczne)	94
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania SEC vs UST(45/90) w odniesieniu do nasilenia objawów choroby wg <i>Numeric Rating Scale</i> (dane ciągłe).....	94
Tabela 39.	Jakość życia wg kwestionariusza DLQI (dane dychotomiczne) dla porównania SEC vs UST(45/90).....	95
Tabela 40.	Poprawa jakości życia wg kwestionariusza DLQI (dane ciągłe) dla porównania SEC vs UST(45/90).....	95
Tabela 41.	Działania niepożądane ogółem dla porównania SEC vs UST(45/90).....	95
Tabela 42.	Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia dla porównania SEC vs UST(45/90).....	96
Tabela 43.	Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do kontroli objawów choroby (dane dychotomiczne)	97
Tabela 44.	Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do jakości życia	97
Tabela 45.	Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do AE ogółem (dane dychotomiczne)	98
Tabela 46.	Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do AE z podziałem na zdarzenia (dane dychotomiczne, cz. I).....	98
Tabela 47.	Wyniki porównania pośredniego SEC względem komparatorów w odniesieniu do AE z podziałem na zdarzenia (dane dychotomiczne, cz. II).....	99
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania SEC względem PLC oraz komparatorów	100
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania SEC vs ETA(100) w odniesieniu do otrzymania odpowiedzi na leczenie (dane dychotomiczne).....	102
Tabela 50.	Długookresowa skuteczność leków biologicznych w odniesieniu do PASI75 [n/N (%)].....	103
Tabela 51.	Długookresowa skuteczność leków biologicznych w odniesieniu do PGA (lub mIGA) 0-1 [n/N (%)].....	105
Tabela 52.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów	110
Tabela 53.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	114

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Miejsce działania leków biologicznych przeciwko cytokinom prozapalnym (na podstawie Han 2014 [22])	26
Rysunek 2. Rozpowszechnienie leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego „leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego” na podstawie AOTMiT-OT-4351-4/2015 [47]	34
Rysunek 3. Schemat przejść pomiędzy interwencjami w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	74
Rysunek 4. Odsetki pacjentów z PASI75 podczas 52 tyg. stosowania SEC (ERASURE)	101
Rysunek 5. Odsetki pacjentów z PASI75 podczas 52 tyg. stosowania SEC oraz ETA (FIXTURE)	101