

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy

Analiza kliniczna



Warszawa 2016

Autorzy raportu:

[REDAKTOR] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOR]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych;
- [REDAKTOR]: kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, kontrola w wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

LEO Pharma Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

tel.: (+48) 22 244 18 40, fax: (+48) 22 244 18 41

<http://www.leo-pharma.com>

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

Cytowanie: [REDAKTOR] Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza kliniczna. Warszawa 2016

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	11
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
2 CEL ANALIZY	16
3 METODYKA	17
3.1 Strategia wyszukiwania badań	17
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	18
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	19
3.5 Metody syntezy danych.....	21
4 WYNIKI	22
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	22
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	22
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	22
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	24
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	28
4.2.3 Opis populacji.....	33
4.2.4 Opis punktów końcowych	37
4.2.4.1 Powodzenie leczenia w ocenie badacza (IGA/PGA)	42
4.2.4.2 Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA)	42
4.2.4.3 Zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (mPASI).....	42
4.2.4.4 Ocena nasilenia świądu przy użyciu skali VAS.....	43
4.2.4.5 Ocena bezsenności spowodowanej świądem przy użyciu skali VAS.....	43
4.2.4.6 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza DLQI.....	43
4.2.4.7 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L (EQ-5D-5L-PSO) ...	44
4.2.4.8 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza PQoL-12 (PSO-ABLE CSR)	44
4.2.5 Ocena skuteczności	45

4.2.5.1	CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu	45
4.2.5.1.1	Powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	45
4.2.5.1.2	Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	46
4.2.5.1.3	Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI.....	47
4.2.5.1.4	Ocena nasilenia świądu w skali VAS	50
4.2.5.1.5	Ocena bezsenności wywołanej świądem w skali VAS.....	51
4.2.5.1.6	Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI.....	52
4.2.5.1.7	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L-PSO	53
4.2.5.1.8	Ocena jakości życia kwestionariuszem PQoL-12	57
4.2.5.2	CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści.....	57
4.2.5.2.1	Powodzenie leczenia.....	57
4.2.5.2.2	Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI.....	58
4.2.5.2.3	Ocena nasilenia świądu w skali VAS	59
4.2.5.3	CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany.....	59
4.2.5.3.1	Powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	59
4.2.5.3.2	Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	60
4.2.5.3.3	Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI.....	61
4.2.5.3.4	Ocena nasilenia świądu w skali VAS	64
4.2.5.3.5	Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI.....	65
4.2.5.4	CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany.....	65
4.2.5.4.1	Powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	65
4.2.5.4.2	Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	66
4.2.5.4.3	Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI.....	66
4.2.5.4.4	Ocena nasilenia świądu w skali VAS	70
4.2.5.4.5	Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI.....	70
4.2.5.5	CAL/BMD w postaci piany vs placebo (piana, maść, żel)	71
4.2.5.5.1	Powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	71
4.2.5.5.2	Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	72
4.2.5.5.3	Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI.....	73
4.2.5.5.4	Ocena nasilenia świądu w skali VAS	78
4.2.5.5.5	Ocena bezsenności wywołanej świądem w skali VAS.....	80
4.2.5.5.6	Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI.....	82

4.2.5.5.7	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L i EQ-5D-5L-PSO.....	85
4.2.5.5.8	Ocena jakości życia kwestionariuszem PQoL-12	92
4.2.6	Bezpieczeństwo.....	92
4.2.6.1	CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu	92
4.2.6.2	CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści.....	94
4.2.6.3	CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany.....	96
4.2.6.4	CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany.....	97
4.2.6.5	CAL/BMD w postaci piany vs placebo.....	98
5	OGRANICZENIA ANALIZY	107
6	DYSKUSJA	108
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	108
6.2	Charakterystyka zakwalifikowanych badań pierwotnych.....	108
6.3	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	109
6.3.1	Ocena skuteczności klinicznej.....	109
6.3.2	Ocena jakości życia	113
6.3.3	Ocena bezpieczeństwa	116
6.4	Wyniki innych analiz	117
6.4.1	Informacje na temat bezpieczeństwa produktu Enstilar® pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA	117
6.4.2	Badania dotyczące efektywności praktycznej.....	117
7	WNIOSKI	118
8	ANEKS	119
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności kalcyptriolu/betametazonu w postaci piany w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 07.09.2016 r.....	119
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności kalcyptriolu/betametazonu w postaci piany w bazie EMBASE na dzień 07.09.2016 r.	119
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności kalcyptriolu/betametazonu w postaci piany w bazie Cochrane na dzień 07.09.2016 r.	120

8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel), 121	
8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	124
8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących terapii skojarzonej kalcypotriolem i betametazonem w postaci piany w łuszczycy zwyczajnej 125	
8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	126
8.8 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	127
8.9 Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane	128
8.10 Wskaźnik PASI i mPASI	130
8.11 Kwestionariusz DLQI ^{2B}	132
8.12 Kwestionariusz EQ-5D-5L ³³	133
8.13 Kwestionariusz PQOL-12	136
8.14 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	137
SPIS TABEL	138
SPIS RYCIN	143
PIŚMIENNICTWO	146

SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available-case analysis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMD piana	terapia betametazonem w postaci piany
BSA	powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe (ang. <i>body surface area</i>)
CAL piana	terapia kalcypotriolem w postaci piany
CAL/BMD maść	terapia kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w postaci maści
CAL/BMD piana	terapia kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w postaci piany
CAL/BMD żel	terapia kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem w postaci żelu
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
EQ-5D-5L	generyczny kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
IGA	ocena badacza (ang. <i>investigator's global assessment</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IWRS	interaktywny system odpowiedzi internetowej (ang. <i>interactive web response system</i>)
LOCF	ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. <i>last observation carried forward</i>)
m.	mediana
MICD	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimally important clinical diffe-</i>

	rence]
mPASI	zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. <i>modified psoriasis area and severity index</i>)
mPASI-50	zmniejszenie liczby punktów mPASI o co najmniej 50% względem stanu początkowego
mPASI-75	zmniejszenie liczby punktów mPASI o co najmniej 75% względem stanu początkowego
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
PaGA	ocena pacjenta (ang. <i>patient's global assessment</i>)
PGA	ocena badacza (ang. <i>physician's global assessment</i>)
PP	wg. protokołu (ang. <i>per-protocol</i>)
PQoL-12	kwestionariusz oceny jakości życia osób chorych na łuszczycę (ang. <i>psoriasis quality of life questionnaire</i>)
QD	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
śr.	średnia
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Łuszczyca zwyczajna jest przewlekłą chorobą zapalną charakteryzującą się rumieniowymi, łuszczącymi się zmianami na skórze o ograniczonej powierzchni. Zmiany mogą być małe i występować miejscowo lub pokrywać znaczne obszary ciała. Najczęstszymi objawami łuszczycy są złuszczenie, świąd i pieczenie, które mogą występować z różnym nasileniem. Choroba ma istotny wpływ na wszystkie aspekty jakości życia pacjentów.

Łuszczyca należy do najczęstszych dermatoz, badania epidemiologiczne prowadzone na całym świecie szacują częstość występowania łuszczycy wśród populacji dorosłej wynoszącą od 0,9% do 8,5%. Choroba ma znaczny udział w obciążaniu systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa.

Produkt Enstilar® w postaci piany stanowi połączenie dwóch stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej substancji: kalcypotriolu (analogu witaminy D₃) i dipropionianu betametazonu (syntetycznego kortykosteroidu). Stosowane w skojarzeniu kalcypotriol jednowodny i dipropionian betametazonu wykazują silniejsze działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne, niż każdy z tych składników osobno.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Enstilar® (kalcypotriol/betametazon w postaci piany) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy, w porównaniu z: preparatami zawierającym kalcypotriol i betametazon w postaci żelu oraz w postaci maści (Daivobet® żel i Daivobet® maść), monoterapią kalcypotriolem, monoterapią betametazonem, a także placebo.

Metody

W dniu 07.09.2016 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem (CAL/BMD) w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronie producenta leku (LEO Pharma), na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria oraz badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Charakterystyka odnalezionych badań

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 4 badania RCT, w których porównano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej z:

- CAL/BMD w postaci maści, placebo w postaci piany i placebo w postaci maści (badanie Koo 2016);
- monoterapią kalcypotriolem (CAL) w postaci piany i monoterapią betametazonem (BMD) w postaci piany (badanie Lebwohl 2016);
- CAL/BMD w postaci żelu, placebo w postaci piany i placebo w postaci żelu (badanie PSO-ABLE);
- placebo w postaci piany (badanie PSO-FAST).

W badaniach Koo 2016, PSO-ABLE i PSO-FAST badacze oceniali zmiany tłuszczycowe wyłącznie na skórze gładkiej tułowia i kończyn, natomiast w badaniu Lebwohl 2016 analizowano również zmiany tłuszczycowe na owłosionej skórze głowy. Okres obserwacji w 3 zakwalifikowanych badaniach wynosił 4 tygodnie. Jedynie w badaniu PSO-ABLE był dłuższy i wyniósł 12 tygodni. We wszystkich zakwalifikowanych badaniach pacjenci

Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem nasilania objawów łuszczycy. W każdym z zakwalifikowanych badań pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby w ocenie badacza stanowili co najmniej 70% populacji. Procent powierzchni tułowia i kończyn zajęty łuszczycą był zbliżony w poszczególnych populacjach i wyniósł średnio 7,4%. Wyjściowa liczba punktów w zmodyfikowanej skali PASI wyniosła średnio 7,2 dla skóry gładkiej (ocena dla 4 badań) i 0,9 dla owłosionej skóry głowy (ocena w 1 badaniu). Badania zakwalifikowane do niniejszego przeglądu charakteryzowały się wysoką jakością ocenioną w skali Jadad oraz niskim ryzykiem błędów systematycznego ocenionego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Dane uzyskane z 4 badań RCT wskazały na:

- Większą skuteczność CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) w porównaniu z CAL/BMD w postaci żelu (preparat Daivobet® żel):
 - Znamienne większy odsetek pacjentów leczonych produktem Enstilar® uzyskał powodzenie leczenia w ocenie badacza po 4 oraz 12 tygodniach stosowania w porównaniu z leczonymi Daivobet® żel (odpowiednio OR=2,54; 95%CI: 1,60; 4,05; p<0,001; OR=1,54; 95%CI: 1,01; 2,34; p=0,042);

- W grupie leczonych preparatem Enstilar® znamienne częściej odnotowywano 75-procentową redukcję wyniku mPASI względem wartości wyjściowej w porównaniu z grupą leczonych Daivobet® żel zarówno po 4 tygodniach (OR=3,40; 95%CI: 2,19; 5,28; p<0,001) jak i 12 tygodniach terapii (OR=1,86; 95%CI: 1,23; 2,81; p=0,003);
- Większą skuteczność preparatu Enstilar® w porównaniu z CAL/BMD w postaci maści (Daivobet® maść) pod względem szansy uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza po 4 tygodniach stosowania (OR=1,7; 95%CI: 1,1; 2,8; p=0,025) oraz porównywalną skuteczność pod względem pozostałych punktów końcowych;
- Większą skuteczność preparatu Enstilar® w porównaniu z monoterapią kalcypotriolem (CAL) w postaci piany i monoterapią betametazonem (BMD) w postaci piany po 4 tygodniach terapii:
 - Znamienne większy odsetek pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej leczonych preparatem Enstilar® uzyskał powodzenie leczenia w ocenie badacza w porównaniu z leczonymi CAL w postaci piany (OR=4,69; 95%CI: 2,39; 9,22; p<0,001) oraz leczonymi BMD w postaci piany (OR=1,85; 95%CI: 1,04; 3,29; p=0,037);
 - Wśród pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej oraz owłosionej skóry głowy leczonych produktem Enstilar® statystycznie istotnie częściej odnotowywano 75-procentową redukcję wyniku mPASI względem wartości wyjściowej w porównaniu z leczonymi CAL w postaci piany (OR=5,53; 95%CI: 2,85; 10,73; p<0,001) oraz leczonymi BMD w postaci piany (OR=2,05; 95%CI: 1,16; 3,62; p=0,013);
- Wyraźną przewagę preparatu Enstilar® nad placebo pod względem szansy uzyskania powodzenia leczenia, zmniejszenia nasilenia zmian łuszczycowych ocenionych mPASI, redukcji świądu i bezsenności wywołanej świądem;
- Pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów zależną od zdrowia (HRQoL);
- Porównywalny profil bezpieczeństwa z preparatami Daivobet® żel i Daivobet® maść.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego przeszukiwania różnych baz danych medycznych nie odnaleziono opracowań wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu i betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.

Wnioski

Wyniki odnalezionych randomizowanych badań klinicznych wskazują na większą skuteczność terapii skojarzonej kalcypotriolem i betametazonem w postaci piany (preparat Enstilar®) w porównaniu z Daivobet® żel w zakresie ustępowania objawów łuszczycy oraz poprawy jakości życia, a także na porównywalną skuteczność w porównaniu z pre-

paratem Daivobet® maść. Jednocześnie preparat Enstilar® wykazał znaczną przewagę nad składnikami preparatu stosowanymi w monoterapii oraz nad placebo. Profil bezpieczeństwa leku okazał się porównywalny z aktywnymi komparatorami.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza problemu decyzyjnego.¹

2 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Enstilar® (kalcypotriol/betametazon w postaci piany) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy, u osób dorosłych.

Analizę wykonano w ramach problemu decyzyjnego, zdefiniowanego zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; Tab. 1).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.

Populacja	Dorośli pacjenci z łuszczycą zwyczajną skóry gładkiej i/lub owłosionej skóry głowy.
Interwencja	Enstilar® piany zawierająca: <ul style="list-style-type: none"> • kalcypotriol (w postaci uwodnionej) oraz • betametazon (w postaci dipropionianu).
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu (Daivobet® żel), • kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci maści, • analog witaminy D₃ – kalcypotriol (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego), • kortykosteroid – betametazon (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego), • placebo (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego).
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (PGA/IGA, ang. <i>Physician's/ Investigator's Global Assessment</i>), • odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (PaGA, ang. <i>Patient's Global Assessment</i>), • redukcja nasilenia zmian łuszczycowych oceniona wskaźnikiem mPASI, • redukcja nasilenie świądu w skali VAS, • redukcja nasilenia bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS, • jakość życia za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach klinicznych. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie w szystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • badania prezentujące dane dotyczące efektywności praktycznej.

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych terapii skojarzonej kalcypotriolem i betametazonem w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 07.09.2016,
- EMBASE (Embase.com): 1980 - 07.09.2016,
- Cochrane Library: do 07.09.2016.

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

- Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Dodatkowo przeszukano również stronę internetową producenta leku Enstilar® LEO Pharma (www.leo-pharma.com), w celu odnalezienia informacji o przeprowadzonych badaniach klinicznych analizowanego leku.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu)
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (A.W.), a następnie sprawdzona przez drugiego (K.J.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (A.W., K.J.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (A.W., K.J.).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci z łuszczycą zwyczajną skóry gładkiej i/lub owłosionej skóry głowy	niepełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci piany (Enstilar®)	kalcypotriol/betametazon w innej postaci farmaceutycznej
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu (Daivobet® żel) • kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci maści (Daivobet® maść) • kalcypotriol w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego, • betametazon w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego, • placebo w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego. 	niepełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (PGA/IGA, ang. <i>Physician's/ Investigator's Global Assessment</i>), • odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (PaGA, ang. <i>Patient's Global Assessment</i>), 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja nasilenia zmian łuszczycowych oceniona wskaźnikiem mPASI, • redukcja nasilenie świądu w skali VAS, • redukcja nasilenia bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS, • jakość życia za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach klinicznych, • bezpieczeństwo. 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, • badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne niekontrolowane, • opisy i serie przypadków, • artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe, • pełne raporty z badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) • listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza - (aneks 8.4) przez dwóch autorów opracowania (A.W., K.J.), a następnie sprawdzane niezależnie przez trzeciego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.8).⁴⁸ Ponadto wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane (aneks 8.9).²

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według aktualizacji Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM z 2016 roku³ (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.³

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

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi źródłami danych (publikacje pełnotekstowe, raporty z badań klinicznych). Dane na temat bezpieczeństwa ekstrahowano wyłącznie z publikacji, natomiast dane dotyczące skuteczności ekstrahowano z publikacji oraz uzupełniano o dane z raportów z badań klinicznych.

W przypadku gdy liczba pacjentów, którzy uzyskali dany punkt końcowy nie była liczbą całkowitą (wyniki analizowane przez autorów badania techniką *multiple imputation*), zaokrąglano wartość do liczby całkowitej i obliczano własny odsetek (stąd odsetki w niniejszym dokumencie i w publikacji źródłowej mogą się nieznacznie różnić w niektórych przypadkach). W przypadku, gdy dane cząstkowe dla poszczególnych ramion badania nie pozwalały na przeprowadzenie własnej analizy danych, prezentowano wyniki parametrów względnych i bezwzględnych oszacowane przez autorów badań. Ponadto w przypadku, gdy autorzy badania przedstawili w publikacji własne oszacowania parametrów względnych lub bezwzględnych i wynik oszacowania różnił się od wyniku obliczeń autorów niniejszej analizy, po weryfikacji metod kalkulacji, wynik ten uwzględniano w analizie klinicznej i przedstawiano w pierwszej kolejności. W dalszej analizie brano pod uwagę wynik bardziej wiarygodny.

W przypadku badań, w których były dwie grupy placebo, wyniki dla poszczególnych punktów końcowych łączono w celu stworzenia jednej pary porównania Enstilar® vs placebo zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w Podręczniku Cochrane: rozdział 16, sekcja 16.5.4.⁴ Wartości zmiennych ciągłych łączono zgodnie z zalecaniami z rozdziału 7 sekcja 7.7.3.8 Podręcznika Cochrane.⁵

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM.⁶ Wykorzystywano program RevMan wersja 5.3.⁷

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio, OR*) oraz różnicę ryzyka, jeżeli ryzyko względne było istotne statystycznie (ang. *risk difference, RD*). W przypadku, gdy badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji, obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*).

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii kalcypotriolem i betametazonem w postaci piany w łuszczycy zwyczajnej odnaleziono 7 publikacji, z których żadna nie spełniła kryteriów kwalifikacji do przeglądu. Odrzucone badania wtórne wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w aneksie 8.5.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

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

W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 8 prac opublikowanych w czasopismach recenzowanych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Ponadto odnaleziono na stronie producenta leku 4 pełne raporty z randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy zwyczajnej terapią skojarzoną kalcypotriolem i betametazonem w postaci piany. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

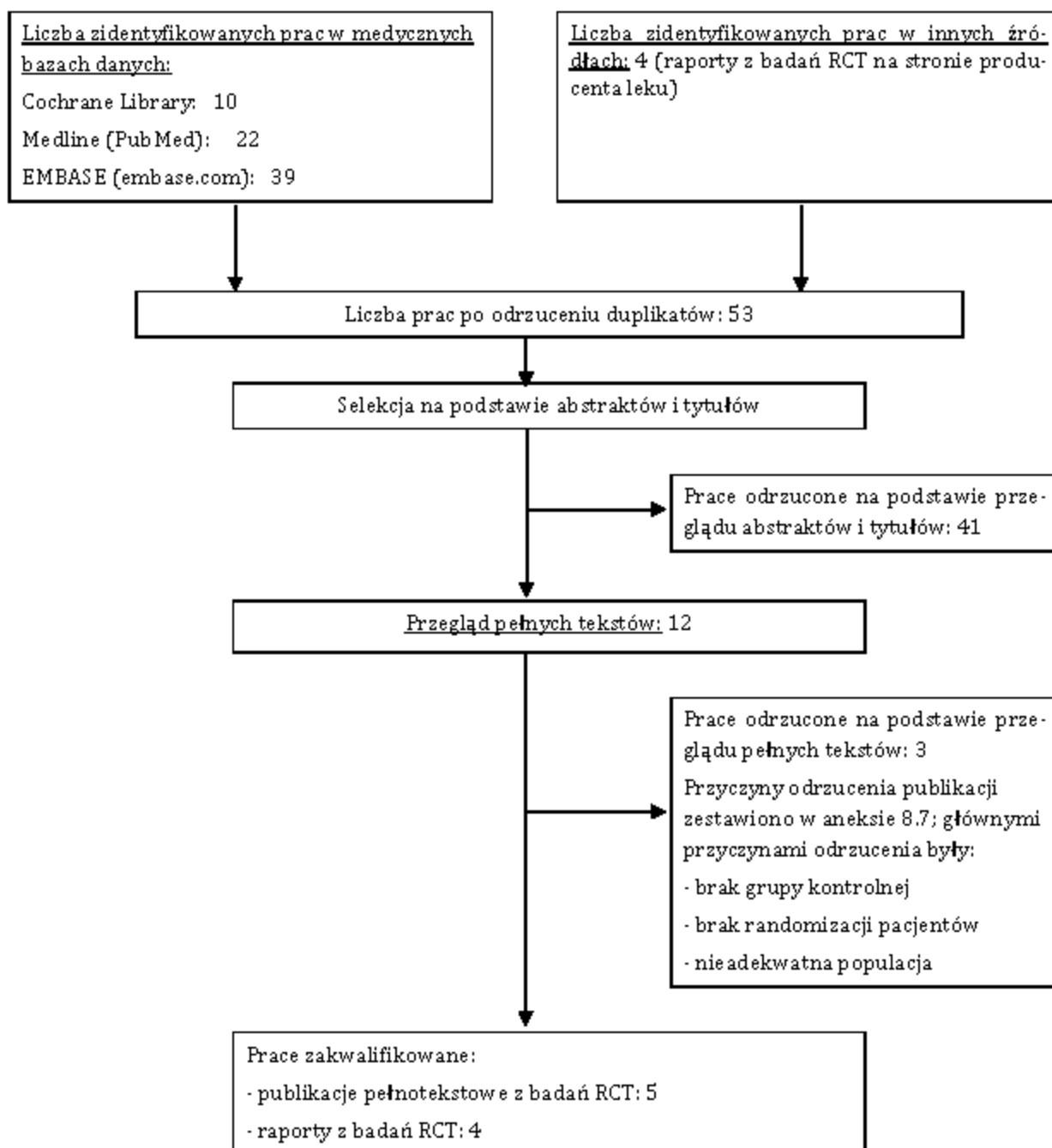
Ostatecznie zakwalifikowano 4 randomizowane badania kliniczne dotyczące terapii skojarzonej kalcypotriolem i betametazonem (CAL/BMD) w postaci piany. W zakwalifikowanych badaniach porównano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej z:

- kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem (CAL/BMD) w postaci maści, placebo w postaci piany i placebo w postaci maści (Koo 2016),
- kalcypotriolem (CAL) w postaci piany i betametazonem (BMD) w postaci piany (oddzielne grupy) (Lebwohl 2016),
- kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem (CAL/BMD) w postaci żelu, placebo w postaci piany i placebo w postaci żelu (PSO-ABLE),
- placebo w postaci piany (PSO-FAST).

W toku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych i dodatkowych źródeł nie odnaleziono badań CAL/BMD w postaci piany dotyczących efektywności praktycznej, co jest zrozumiałe ze względu na datę rejestracji produktu Enstilar®.³⁴ W Polsce En-

stilar® uzyskał pozytywną decyzję na dopuszczenie do obrotu w dniu 01.07.2016 r.³⁷
Najwcześniej produkt Enstilar® otrzymał rejestrację FDA - 16.10.2015 r.³⁶

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kalcypotriolu i betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (diagram PRISMA®).



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Wszystkie włączone do przeglądu badania kliniczne były badaniami randomizowanymi przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Jednakże w badaniach Koo 2016 i PSO-ABLE nie było całkowitego zaślepienie pacjentów pod względem postaci stosowanego leku (pacjenci znali postać leku, ale nie wiedzieli czy otrzymują aktywną substancję czy nośnik). Badania PSO-FAST i PSO-ABLE były badaniami III fazy, natomiast badania Koo 2016 i Lebwohl 2016 – II fazy.

Wszystkie badania przeprowadzono w ramach wieloośrodkowych projektów badawczych (od 27 do 41 ośrodków). Spośród zakwalifikowanych badań tylko jedno (PSO-ABLE) miało charakter międzynarodowy i zostało przeprowadzone na terenie Europy (Francja, Wielka Brytania) i Stanów Zjednoczonych. Pozostałe badania przeprowadzono wyłącznie na terenie Stanów Zjednoczonych. Liczba zrandomizowanych pacjentów w poszczególnych badaniach wahała się od 302 w badaniu Lebwohl 2016 do 463 w badaniu PSO-ABLE. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wahał się od 3,2% w badaniu PSO-FAST do 10,2% w badaniu PSO-ABLE.

W badaniach PSO-FAST, Koo 2016 i PSO-ABLE badacze oceniali zmiany tłuszczowe wyłącznie na skórze gładkiej tułowia i kończyn, natomiast w badaniu Lebwohl 2016 analizowano również zmiany tłuszczowe na owłosionej skórze głowy.

Okres obserwacji w 3 zakwalifikowanych badaniach wynosił 4 tygodnie. Jedynie w badaniu PSO-ABLE był dłuższy i wyniósł 12 tygodni.

We wszystkich zakwalifikowanych badaniach pacjenci otrzymali badany lek CAL/BMD w postaci piany raz dziennie. Aktywnymi komparatorami w poszczególnych badaniach były stosowane raz dziennie:

- CAL/BMD w postaci maści (Koo 2016);
- BMD w postaci piany lub CAL w postaci piany (Lebwohl 2016);
- CAL/BMD w postaci żelu (PSO-ABLE).

Badanie PSO-FAST dotyczyło porównania badanego leku wyłącznie z placebo.

Zużycie badanego leku wynosiło od śr. 23,4 g/tydzień podczas 4 pierwszych tygodni badania PSO-ABLE do śr. 32,9 g/tydzień w badaniu Lebwohl 2016.

Opis metodyki badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 4. Średnie zużycie badanych produktów w trakcie trwania badania w przeliczeniu na tydzień terapii.

Kod badania	Czas terapii	Średnie zużycie w przeliczeniu na tydzień terapii	
		CAL/BMD piana	Komparator
Koo 2016	4 tyg.	śr. 31,6 g	CAL/BMD maść - śr. 30,6 g placebo piana - śr. 32,9 g placebo maść - śr. 28,8 g
Lebwohl 2016	4 tyg.	śr. 32,9 g	CAL piana - 35,4 g BMD piana - 35,8 g
PSO-ABLE	4 tyg.	śr. 23,6 g	CAL/BMD żel - śr. 16,5 g placebo piana - śr. 28,5 g placebo żel - śr. 19,4 g
	8 tyg.	śr. 24,9 g	CAL/BMD żel - śr. 20,4 g placebo piana - śr. 32,1 g placebo żel - śr. 22,4 g
	12 tyg.	śr. 20,2 g	CAL/BMD żel - śr. 16,4 g placebo piana - śr. 26,5 g placebo żel - śr. 19,5 g
PSO-FAST	4 tyg.	śr. 29,8 g	placebo piana - śr. 32,1 g

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu/betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Koo 2016 ⁹ (LEO 90100-35 Clinical Study Report ¹⁰)	35 ośrodków, Stany Zjednoczone	376	4 tyg. leczenie + do 2 tyg. po zakończeniu leczenia [†]	łuszczyca kończyn i tułowia	CAL 0,005% i BMD 0,064% piany qd (141)	CAL/BMD maść qd (135) placebo piany qd (49) placebo maść qd (51)	łęcznie 18 (4,8%), w grupie CAL/BMD piany 5 (3,5%), w grupie CAL/BMD maść 8 (5,9%), w grupie placebo piany 2 (4,1%), w grupie placebo maść 3 (5,9%)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z podwójnym zaślepieniem
Lebwohl 2016 ¹¹ (LEO 90100-7 Clinical Study Report ¹²)	28 ośrodków Stany Zjednoczone	302	4 tyg. leczenie + do 2 tyg. po zakończeniu leczenia [†]	łuszczyca kończyn i tułowia oraz łuszczyca owłosionej skóry głowy	CAL 0,005% i BMD 0,064% piany qd (100)	BMD piany qd (101) CAL piany qd (101)	łęcznie 21 (6,9%), w grupie CAL/BMD 6 (6,0%), w grupie CAL 8 (7,9%), w grupie BMD 7 (6,9%)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne II fazy, z podwójnym zaślepieniem
PSO-ABLE (Poul 2016 ¹³ , PSO-ABLE ¹⁴)	41 ośrodków Francja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	463	12 tyg.	łuszczyca kończyn i tułowia	CAL/BMD piany qd (185)	CAL/BMD żel qd (188) placebo piany qd (47) placebo żel qd (43)	łęcznie 47 (10,2%), w grupie CAL/BMD piany 10 (5,4%), w grupie CAL/BMD żel 14 (7,4%), w grupie placebo piany 9 (19,1%), w grupie placebo żel 14 (32,6%)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z pojedynczym zaślepieniem (badacz)

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
PSO-FAST (Leonardi 2015 ¹⁵ , Leonardi 2016 ¹⁶ , PSO-FAST Clinical Study Report ¹⁷)	27 ośrodków, Stany Zjednoczone	426	4 tyg. leczenia* + do 2 tyg. po zakończeniu leczenia†	łuszczycyca kończyn i tułowia	CAL 0,005% i BMD 0,064% piana qd (323)	placebo piana qd (103)	łącznie 14 (3,2%), w grupie CAL/BMD 10 (3,1%), w grupie placebo 4 (3,9%)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, z podwójnym zaślepieniem
*pacjenci bez objawów łuszczycy w ocenie badacza w 1. lub 2. tygodniu terapii mogli zakończyć stosowanie leku lecz kontynuowali badanie; w przypadku nawrotu łuszczycy leczenie było wznowiane przez okres 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami prowadzono fazę eliminacji do tydzień przed rozpoczęciem leczenia								

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane². Analizowano ryzyko popełnienia następujących błędów:

- selekcji (ang. *selection bias*) – błąd doboru chorych do porównywanych grup, który powoduje różnicę w ich charakterystyce,
- przeprowadzenia (ang. *performance bias*) – błąd wynikający z różnic w postępowaniu, opiece nad chorymi w porównywanych grupach lub z odmiennej ekspozycji na czynniki związane z opieką medyczną, które mogą wpływać na wynik terapeutyczny,
- pomiaru, detekcji lub nazywany także błędem związanym z oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*) – błąd wynikający z różnic w sposobie pomiaru i oceny punktów końcowych,
- utraty (ang. *attrition bias*) – związany z wycofywaniem się lub wykluczeniem chorych z badania, powodujący powstanie istotnych różnic w zakresie liczby i charakterystyki chorych, którzy ukończyli całe badanie,
- raportowania (ang. *reporting bias*) – związany z wybiórczym prezentowaniem wyników publikacji.

Dodatkowo analizowano inne aspekty badania mogące być źródłem błędów systematycznych. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w Tab. 6. Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane przedstawiono w aneksie 8.8.

Ponadto jakość badań oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.^{4B} Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania klinicznego. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów. Podsumowanie oceny jakości badań w skali Jadad przedstawiono w Tab. 7.

Badania zakwalifikowane do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego wynikające z niskiego ryzyka błędu we wszystkich domenach narzędzia zaproponowanego przez Cochrane Collaboration.

Ponadto badania zakwalifikowane do niniejszego przeglądu charakteryzuje wysoka jakość oceniona skalą Jadad. Dwa badania uzyskały 5 punktów skali Jadad, a pozostałe dwa badania 4 punkty. W przypadku badań Koo 2016 i PSO-ABLE nieprzyznanie maksymalnej oceny wynika z niepełnego zaślepienia pacjentów (pacjenci znali postać leku, ale nie wiedzieli czy otrzymują aktywną substancję czy nośnik).

Wyniki punktów końcowych analizowano w ramach ITT lub ITT-ACA. W ramach analizy ITT brakujące wartości dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych uzupełniano metodą *multiple imputation* lub LOCF (ang. *last observation carried forward*). W ramach analizy ITT-ACA uwzględniono obserwowane przypadki w danym momencie badania (ang. *observed cases*). Zastosowane metody analizy danych dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Typ błędu	Koo 2016	Lebwohl 2016	PSO-ABLE	PSO-FAST
<i>Błąd selekcji</i>				
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
<i>Błąd przeprowadzenia</i>				
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie
<i>Błąd pomiaru</i>				
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie
<i>Błąd utraty</i>				
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie
<i>Błąd raportowania</i>				
Selektywne raportowanie	nieznane	niskie	niskie	niskie
<i>Inne błędy</i>				
Inne źródła błędu	brak	brak	brak	brak
Ogólna jakość	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu

Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu/betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zero wa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Koo 2016	Poprzez centralny system randomizacji (IWRS)	2	1*	1	4	Tak	II A	superiority	ITT (last observation carried forward) ITT-ACA (observed cases)	LEO Pharma A/S
Lebwohl 2016	Poprzez centralny system randomizacji (IWRS) ze stratyfikacją według stopnia nasilenia łuszczycy skóry gładkiej	2	2	1	5	Tak	II A	superiority	ITT (last observation carried forward), ITT-ACA (observed cases)	LEO Pharma A/S
PSO-ABLE	Poprzez centralny system randomizacji (IWRS) ze stratyfikacją według ośrodków i stopnia nasilenia łuszczycy	2	1*	1	4	Tak	II A	non-inferiority	ITT (multiple imputation), ITT-ACA (observed cases)	LEO Pharma A/S
PSO-FAST	Poprzez centralny system randomizacji (IWRS) ze stratyfikacją według ośrodków	2	2	1	5	Tak	II A	superiority	ITT (multiple imputation), ITT-ACA (observed cases)	LEO Pharma A/S

*pacjenci znali postać leku, ale nie wiedzieli czy otrzymują aktywną substancję czy nośnik; badany lek był wydawany pacjentom przez specjalnie wyznaczoną osobę (koordynatora badania), więc badacze nie wiedzieli który pacjent otrzymał jaką postać leku; pacjenci byli poinformowani aby nie udzielać informacji badaczom o postaci stosowanego leku

Tab. 8. Typy analizy danych zastosowane w badaniach klinicznych dla poszczególnych punktów końcowych

Porównanie Punkt końcowy	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel (PSO-ABLE)	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść (Koo 2016)	CAL/BMD piana vs CAL piana (Lebwohl 2016)	CAL/BMD piana vs BMD piana (Lebwohl 2016)	CAL/BMD piana vs placebo
Powodzenie leczenia wg badacza	<i>multiple imputation</i>	LOCF	LOCF	LOCF	Koo 2016: LOCF PSO-ABLE: <i>observed cases</i> PSO-FAST: <i>multiple imputation</i>
Powodzenie leczenia wg pacjenta	<i>observed cases</i>	<i>observed cases</i>	LOCF	LOCF	Koo 2016, PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Wynik wskaźnika PASI	<i>observed cases</i>	LOCF	LOCF	LOCF	Koo 2016: LOCF PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI	-	LOCF	LOCF	LOCF	Koo 2016: LOCF PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
mPASI-50	<i>observed cases</i>	LOCF	LOCF	LOCF	Koo 2016: LOCF PSO-ABLE: <i>observed cases</i> PSO-FAST: <i>multiple imputation</i>
mPASI-75	<i>multiple imputation</i>	LOCF	LOCF	LOCF	Koo 2016: LOCF PSO-ABLE: <i>observed cases</i> PSO-FAST: <i>multiple imputation</i>
Redukcja nasilenia świądu	<i>observed cases</i>	<i>observed cases</i>	<i>observed cases</i>	<i>observed cases</i>	Koo 2016, PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Redukcja bezsenności spowodowanej świądem	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
70-procentowa redukcja świądu	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>

Porównanie Punkt końcowy	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel (PSO-ABLE)	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść (Koo 2016)	CAL/BMD piana vs CAL piana (Lebwohl 2016)	CAL/BMD piana vs BMD piana (Lebwohl 2016)	CAL/BMD piana vs placebo
70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Zmiana wyniku kwestionariusza DLQI	<i>observed cases</i>	-	<i>observed cases</i>	<i>observed cases</i>	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Wynik DLQI wynoszący od 0 do 1	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Wynik EQ-5D-5L Index i EQ VAS oraz poprawa wyniku EQ-5D-5L Index i EQ VAS	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Brak problemów poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE, PSO-FAST: <i>observed cases</i>
Poprawa wyniku kwestionariusza PQoL-12	<i>observed cases</i>	-	-	-	PSO-ABLE: <i>observed cases</i>

4.2.3 Opis populacji

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu zawiera Tab. 9.

Do wszystkich zakwalifikowanych badań włączano pacjentów z łuszczycą trwająca co najmniej 6 miesięcy o co najmniej łagodnym stopniu nasilenia w ocenie badacza (stopień nasilenia łuszczycy oceniono wg 5-stopniowej skali: brak objawów, niewielkie objawy, łagodne objawy, umiarkowane objawy i ciężkie objawy). U pacjentów włączanych do badania Lebwohl 2016 wymagana była łuszczycy skóry gładkiej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy, natomiast w przypadku pozostałych badań wymagana była łuszczycy skóry gładkiej.

Do badań kwalifikowano pacjentów, u których łuszczycy tułowia i/lub kończyn pokrywała co najmniej 2% powierzchni ciała ale nie więcej niż 30%. W przypadku badania Lebwohl 2016 dodatkowo pokrycie łuszczycą owłosionej skóry głowy musiało wynosić co najmniej 10%. Ponadto pacjenci musieli uzyskać wynik ≥ 2 w zmodyfikowanej skali PASI.

Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem demograficznym oraz klinicznym (Tab. 10). Średni wiek chorych w poszczególnych badaniach wahał się od 46 lat w grupie placebo w postaci piany w badaniu PSO-FAST do 54,6 lat w grupie placebo w postaci piany w badaniu PSO-ABLE. We wszystkich badaniach pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby w ocenie badacza stanowili co najmniej 70% populacji. Powierzchnia tułowia i kończyn zajęta łuszczycą w poszczególnych badaniach była podobna i wyniosła średnio 7,4%. W badaniu Lebwohl 2016 powierzchnia tułowia, kończyn oraz owłosionej skóry głowy zajęta łuszczycą wyniosła średnio 10,2%. Liczba punktów w zmodyfikowanej skali PASI była zbliżona między badaniami i wyniosła średnio 7,2 punktu dla skóry gładkiej i 0,9 dla owłosionej skóry głowy.

Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w poszczególnych badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Kod badania	Koo 2016	Lebwohl 2016	PSO-ABLE	PSO-FAST
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - łuszczyca zwyczajna o co najmniej łagodnym nasileniu w ocenie badacza, trwająca co najmniej 6 mies., podatna na leczenie badanym lekiem w ilości $<$ 90 g/tydz., - 2%-30% powierzchni ciała dotkniętego łuszczycą, - stopień nasilenia łuszczycy w zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) \geq 2 pkt (bez uwzględnienia skóry głowy). 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - łuszczyca zwyczajna o co najmniej łagodnym nasileniu w ocenie badacza, trwająca co najmniej 6 mies., dotycząca tułowia i/lub kończyn oraz owłosionej skóry głowy, podatna na leczenie badanym lekiem w ilości $<$ 90 g/tydz., - łuszczyca tułowia i/lub kończyn pokrywająca co najmniej 2% powierzchni ciała, - pokrycie łuszczycą owłosionej skóry głowy co najmniej 10%, - całkowite pokrycie łuszczycą powierzchni ciała (tułów, kończyny i owłosiona skóra głowy) nie przekraczające 30%, - stopień nasilenia objawów łuszczycy co najmniej łagodny w ocenie badacza, - stopień nasilenia łuszczycy w zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) \geq 2 pkt (bez uwzględnienia skóry głowy). 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - nasilenie objawów łuszczycy łagodne do ciężkiego w ocenie badacza, podatne na leczenie miejscowe, - 2%-30% powierzchni ciała dotkniętego łuszczycą (z wyłączeniem skóry głowy), - stopień nasilenia łuszczycy w zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) \geq 2 pkt. (bez uwzględnienia skóry głowy). 	<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat, - łuszczyca zwyczajna tułowia i/lub kończyn o co najmniej łagodnym nasileniu w ocenie badacza, trwająca co najmniej 6 mies., podatna na leczenie miejscowe badanym lekiem w ilości $<$ 90 g/tydz., - 2%-30% powierzchni ciała dotkniętego łuszczycą, - stopień nasilenia łuszczycy w zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) \geq 2 pkt (bez uwzględnienia skóry głowy), - zmiana poddana leczeniu badanym lekiem wielkości \geq 5 cm w najdłuższej linii, - ocena badacza dla każdego z objawów: zaczerwienienie, grubość i łuskowatość wynosząca \geq 1 pkt (zakres 0-4), przy czym sumaryczna ocena \geq 4 pkt.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowane leczenie w ciągu: <ul style="list-style-type: none"> • 16 tyg. przed rozpoczęciem badania: ustekinumab; • 8 tyg. przed rozpoczęciem badania: adalimumab, alefacept, infliximab; • 4 tyg. przed rozpoczęciem bada- 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowane leczenie w ciągu: <ul style="list-style-type: none"> • 16 tyg. przed rozpoczęciem badania: ustekinumab; • 8 tyg. przed rozpoczęciem badania: adalimumab, alefacept, infliximab; • 4 tyg. przed rozpoczęciem bada- 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowane leczenie w ciągu: <ul style="list-style-type: none"> • 16 tyg. przed rozpoczęciem badania: ustekinumab; • 8 tyg. przed rozpoczęciem badania: adalimumab, alefacept, infliximab; • 4 tyg. przed rozpoczęciem bada- 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowane leczenie w ciągu: <ul style="list-style-type: none"> • 16 tyg. przed rozpoczęciem badania: ustekinumab; • 8 tyg. przed rozpoczęciem badania: adalimumab lub infliksimab; • 4 tyg. przed rozpoczęciem badania: etanercept; inne leki biolo-

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza kliniczna

Kod badania	Koo 2016	Lebwohl2016	PSO-ABLE	PSO-FAST
	<p>nia: etanercept; inne leki biologiczne; inne leki układowe mające wpływ na przebieg łuszczycy; psoralenem w skojarzeniu z światłem UVA;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tyg. przed rozpoczęciem badania: terapia światłem UVB; leczenie miejscowe łuszczycy; leczenie miejscowe łuszczycy: twarzy, w fałdach skórnych lub owłosionej skóry głowy, kortykosteroidami klasy 1-5 lub analogami wit D₃, <p>- planowana intensywna ekspozycja leczonej części ciała na światło,</p> <p>- planowane rozpoczęcie lub zmiana leczenia równoczesnego, które może wpływać na przebieg łuszczycy,</p> <p>- diagnoza wysiewnej, erytrodermalnej, złuszczającej lub krostkowej łuszczycy,</p> <p>- nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku,</p> <p>- infekcja skóry lub inna choroba zapalna skóry,</p> <p>- zaburzenia metabolizmu w apnia związany z hiperkalcemią,</p> <p>- ciężka niewydolność nerek lub ciężka choroba wątroby.</p>	<p>nia: etanercept; inne leki biologiczne; inne leki układowe mające wpływ na przebieg łuszczycy; psoralenem w skojarzeniu z światłem UVA;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tyg. przed rozpoczęciem badania: terapia światłem UVB; leczenie miejscowe łuszczycy; leczenie miejscowe łuszczycy: twarzy, w fałdach skórnych lub owłosionej skóry głowy, kortykosteroidami klasy 1-5 lub analogami wit D₃, <p>- planowana intensywna ekspozycja leczonej części ciała na światło,</p> <p>- planowane rozpoczęcie lub zmiana leczenia równoczesnego, które może wpływać na przebieg łuszczycy,</p> <p>- diagnoza wysiewnej, erytrodermalnej, złuszczającej lub krostkowej łuszczycy,</p> <p>- jakiegokolwiek zakażenia skóry lub jego objawy skórne takie jak opryszczka lub rybia łuska,</p> <p>- infekcja skóry lub inna choroba zapalna skóry wpływająca na leczoną powierzchnię,</p> <p>- zaburzenia metabolizmu w apnia związany z hiperkalcemią,</p> <p>- ciężka niewydolność nerek lub ciężka choroba wątroby.</p>	<p>nia: etanercept; inne leki biologiczne inne leki układowe mające wpływ na przebieg łuszczycy; psoralenem w skojarzeniu z światłem UVA;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tyg. przed rozpoczęciem badania: terapia światłem UVB; leczenie miejscowe łuszczycy; leczenie miejscowe łuszczycy: twarzy, w fałdach skórnych lub owłosionej skóry głowy, kortykosteroidami klasy 1-5 lub analogami wit D₃, <p>- planowana intensywna ekspozycja leczonej części ciała na światło,</p> <p>- planowane rozpoczęcie lub zmiana leczenia równoczesnego, które może wpływać na przebieg łuszczycy,</p> <p>- diagnoza wysiewnej, erytrodermalnej, złuszczającej lub krostkowej łuszczycy,</p> <p>- inne choroby zapalne skóry,</p> <p>- dowolna infekcja skóry,</p> <p>- zaburzenia metabolizmu w apnia związany z hiperkalcemią</p> <p>- nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku.</p>	<p>giczne; inne leki układowe mające wpływ na przebieg łuszczycy; psoralen w skojarzeniu z światłem UVA;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tyg. przed rozpoczęciem badania: terapia światłem UVB, miejscowe leczenie przeciwłuszczycowe, <p>- planowana intensywna ekspozycja leczonej części ciała na światło,</p> <p>- planowane rozpoczęcie lub zmiana leczenia równoczesnego, które może wpływać na przebieg łuszczycy,</p> <p>- diagnoza wysiewnej, erytrodermalnej, złuszczającej lub krostkowej łuszczycy,</p> <p>- inne choroby zapalne skóry,</p> <p>- jakiegokolwiek zakażenia skóry lub jego objawy skórne takie jak opryszczka lub rybia łuska,</p> <p>- zaburzenia metabolizmu w apnia związany z hiperkalcemią,</p> <p>- ciężka niewydolność nerek lub ciężka choroba wątroby,</p> <p>- nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leku.</p>

Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Interwencja	N	Odsetek mężczyzn, n (%)	Średni wiek, lata (±SD)	Rasa biała, n (%)	Średni czas trwania łuszczycy, lata (zakres)	Średnia powierzchnia ciała zajęta łuszczycą, % (SD)		Średni wynik mPASI, liczba punktów (zakres)	
							tułów i kończyny	tułów i kończyny oraz owłosiona skóra głowy	tułów i kończyny	owłosiona skóra głowy
Koo 2016	CAL/BMD piana	141	87 (62)	50,9 (12,9)	122 (87)	16,1 (1-51)	7,7 (zakres 2-30)	.	7,0 (SD 4,2)	.
	CAL/BMD maść	135	87 (64)	50,6 (13,1)	118 (87)	16,3 (1-52)	7,4 (zakres 2-30)	.	6,7 (SD 3,3)	.
	placebo piana	49	30 (61)	45,8 (13,7)	45 (92)	15,1 (1-51)	7,5 (zakres 2-30)	.	6,7 (SD 4,0)	.
	placebo maść	51	30 (59)	52,6 (11,1)	44 (86)	16,8 (1-45)	6,9 (zakres 2-30)	.	6,6 (SD 3,1)	.
Lebwohl 2016	CAL/BMD piana	100	53 (53)	47,4 (14,8)	93 (93)	14,6 (1-60)	6,7 (4,9)	9,9 (6,7)	7,9 (2-28)	0,9 (0,3-3,0)
	BMD piana	101	56 (55)	49,0 (14,4)	83 (82)	16,2 (1-60)	7,6 (6,3)	10,7 (7,5)	7,2 (6-2)	0,9 (0,2-3,0)
	CAL piana	101	61 (60)	50,7 (14,7)	92 (91)	18,4 (1-54)	7,2 (5,6)	10,1 (7,3)	7,7 (2-26)	0,8 (0,2-2,2)
PSO-ABLE	CAL/BMD piana	185	126 (68)	54,0 (14,5)	179 (97,3)	19,3 (14,1)	7,1 (5,7)	.	7,1 (4,5)	.
	CAL/BMD żel	188	144 (77)	54,5 (14,9)	176 (93,6)	19,0 (14,2)	7,0 (5,5)	.	6,6 (3,6)	.
	placebo piana	47	29 (62)	54,6 (14,2)	45 (95,7)	18,4 (13,3)	7,9 (6,4)	.	7,2 (4,1)	.
	placebo żel	43	26 (60)	51,9 (15,5)	40 (93)	20,8 (14,4)	8,2 (6,3)	.	7,4 (5,0)	.
PSO-FAST	CAL/BMD piana	323	204 (63)	51,2 (13,9)	276 (85)	16,3 (1-67)	7,4 (6,4)	.	7,4 (2-37)	.
	placebo piana	103	49 (48)	46,0 (13,2)	90 (87)	14,9 (1-53)	8,0 (7,0)	.	7,9 (2-47)	.

Tab. 10. C.d. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.

Badanie	Interwencja	Stożenie nasilenia łuszczycy w ocenie badacza (IGA/PGA) na skórze tułowia i kończyn, n (%)			Stożenie nasilenia łuszczycy w ocenie badacza (IGA/PGA) na owłosionej skórze głowy, n (%)		
		łagodny	umiarkowany	ciężki	łagodny	umiarkowany	ciężki
Koo 2016	CAL/BMD piana	22 (15,6)	112 (79,4)	7 (5,0)	-	-	-
	CAL/BMD maść	22 (16,3)	106 (78,5)	7 (5,2)	-	-	-
	placebo piana	9 (18,4)	35 (71,4)	5 (10,2)	-	-	-
	placebo maść	10 (19,6)	39 (76,5)	2 (3,9)	-	-	-
Lebwohl 2016	CAL/BMD piana	11 (11,0)	77 (77,0)	12 (12,0)	18 (18,8)	65 (65,0)	17 (17,0)
	BMD piana	16 (15,8)	75 (74,3)	10 (9,9)	19 (18,8)	72 (71,3)	10 (9,9)
	CAL piana	14 (13,9)	78 (77,2)	9 (8,9)	23 (22,8)	63 (62,4)	15 (14,9)
PSO-ABLE	CAL/BMD piana	54 (29,2)	109 (58,9)	22 (11,9)	-	-	-
	CAL/BMD żel	45 (23,9)	124 (66,0)	19 (10,1)	-	-	-
	placebo piana	14 (29,8)	30 (63,8)	3 (6,4)	-	-	-
	placebo żel	9 (20,9)	32 (74,4)	2 (4,7)	-	-	-
PSO-FAST	CAL/BMD piana	50 (15,5)	244 (75,5)	29 (9,0)	-	-	-
	placebo piana	15 (14,6)	75 (72,8)	13 (12,6)	-	-	-

4.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza. W badaniach Koo 2016, Lebwohl 2016 i PSO-FAST powodzenia leczenia względem komparatorów oceniono po 4 tygodniach terapii. Natomiast w badaniu PSO-ABLE w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniono powodzenie leczenia po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z 8 tygodniami terapii CAL/BMD w żelu. Ponadto we wszystkich badaniach przeprowadzono ocenę nasilenia zmian łuszczycy za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia łuszczycy i pola zmian (mPASI, ang. *modified Psoriasis Area and Severity Index*).

Warto podkreślić, że wg opinii EMA PGA oraz PASI są odpowiednie do oceny nasilenia klinicznego łuszczycy w randomizowanych badaniach klinicznych. Zdaniem EMA, ocena ciężkości łuszczycy tylko jednym parametrem nie jest wystarczająca. Dlatego EMA rekomenduje, aby w ocenie skuteczności leków stosowanych w terapii łuszczycy korzystać z dwóch punktów końcowych: zwalidowanego punktu PGA w połączeniu z PASI.¹⁸

Innymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były m.in.: powodzenie leczenia (kontrola choroby) w ocenie pacjenta, nasilenie świądu ocenione w skali VAS oraz bezsenność wywołana świądem oceniona w skali VAS.

Jakość życia w 3 badaniach: Lebwohl 2016, PSO-ABLE i PSO-FAST oceniono za pomocą skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). Dodatkowymi instrumentami oceny jakości życia był kwestionariusz EQ-5D-5L w badaniu PSO-FAST, kwestionariusz EQ-5D-5L-PSO w badaniu PSO-ABLE oraz kwestionariusz PQL-12 (ang. *Psoriasis Quality of Life Questionnaire*) w badaniu PSO-ABLE.

W Tab. 11 zestawiono punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis poszczególnych punktów końcowych znajduje się w rozdziałach od 4.2.4.1 do 4.2.4.8.

Tab. 11. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Koo 2016	Lebwohl 2016	PSO-ABLE	PSO-FAST
Punkty pierwszorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza (IGA/PGA*) w 4. tyg. terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza (IGA/PGA*) w 4. tyg. terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza (PGA) w 4. tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. w 8 tyg. CAL/BMD w żelu. 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza (IGA/PGA*) w 4. tyg. terapii.
Punkty drugorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie badacza (IGA/PGA) w 1. tyg. terapii. - średnia liczba punktów zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) w 1. i 4. tyg. - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o $\geq 50\%$ (mPASI-50) w 4. tyg. terapii. - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o $\geq 75\%$ (mPASI-75) w 4. tyg. terapii. - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA) - zmiana nasilenia świądu w skali VAS, <p>Ponadto oceniono</p> <ul style="list-style-type: none"> - satysfakcję z leczenia kwestionariuszem TSQM (ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Me-</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza (IGA) w 1. tyg. terapii. - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy w ocenie badacza (IGA) w 1. i 4. tyg. terapii, - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy łącznie skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy w ocenie badacza (IGA) w 1. i 4. tyg. terapii, - średnia liczba punktów zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) w 1. i 4. tyg.* - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o $\geq 50\%$ (mPASI-50) w 4. tyg. terapii,* - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o $\geq 75\%$ (mPASI-75) w 4. tyg. terapii,* <p>*kryteria odpowiedzi w skali mPASI</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o $\geq 75\%$ (mPASI-75) w 4. tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. w 8 tyg. CAL/BMD w żelu, - czas do uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza (PGA) (TTTS ang. <i>time to achieving treatment success</i>), - zmiana nasilenia świądu w skali VAS w 4 tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. nośnik piany, - zmiana nasilenia świądu w skali VAS w 4. tyg. terapii CAL/BMD w postaci piany vs. w 8 tyg. CAL/BMD w żelu. <p>Punkty eksploracyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza w 1. i 4. tyg. terapii, - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA), 	<ul style="list-style-type: none"> - średnia liczba punktów zmodyfikowanej skali PASI (mPASI) w 1. i 4. tyg., <p>Punkty trzeciorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o $\geq 50\%$ (mPASI-50) w 4. tyg. terapii, - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI o $\geq 75\%$ (mPASI-75) w 4. tyg. terapii, - zmiana powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę (BSA) w 1., 2., i 4. tyg. leczenia względem stanu początkowego, - odsetek pacjentów uzyskujących powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA), - zmiana nasilenia świądu w skali VAS, - stopień nasilenia świądu w skali VAS, - zmiana bezsenności spowodowanej

Kod badania	Koo 2016	Lebwohl 2016	PSO-ABLE	PSO-FAST
	<p><i>dication</i>) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo terapii podczas 4-tyg. okresu obserwacji. 	<p>analizowano dla skóry gładkiej, owłosionej skóry głowy i łączenie łuszczyca skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana nasilenia świądu w skali VAS, - odsetek pacjentów uzyskujących powrodozenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA). <p>Ponadto oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jakości życia za pomocą DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) oraz - bezpieczeństwo terapii podczas 4-tyg. okresu obserwacji. 	<ul style="list-style-type: none"> - zmiana bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS, - średnia zmiana liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI, względem wartości początkowej, - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI $\geq 75\%$ (mPASI-75) w 4. tyg. terapii, - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI $\geq 90\%$ (mPASI-90), - odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby punktów zmodyfikowanej skali PASI $\geq 50\%$ (mPASI-50). <p>Ponadto oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jakość życia za pomocą DLQI, EQ-5D-5L-PSO i PQoL-12 (ang. <i>Psoriasis Quality of Life Questionnaire</i>), - satysfakcję z leczenia mierzona w 4. tyg. za pomocą kwestionariusza PPQ (ang. <i>Patient Preference Questionnaire</i>) oraz w 4., 8. i 12. tyg. za pomocą kwestionariusza TTAQ (ang. <i>Topical Therapy Questionnaire</i>) oraz - bezpieczeństwo terapii podczas 12-tyg. okresu obserwacji. 	<p>świadem w skali VAS.</p> <p>Ponadto oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jakość życia za pomocą kwestionariuszy DLQI i EQ-5D-5L, - bezpieczeństwo terapii podczas 4-tyg. okresu obserwacji.

* w publikacji z badania klinicznego ocenę stopnia nasilenia łuszczyca przez badacza nazwano PGA – ang. *Physician's Global Assessment*, podczas gdy w raporcie z badania klinicznego IGA – ang. *Investigator's Global Assessment*

4.2.4.1 Powodzenie leczenia w ocenie badacza (IGA/PGA)

We wszystkich zakwalifikowanych badaniach stopień nasilenia łuszczycy poddany był ocenie badacza (IGA ang. *Investigator's Global Assessment* lub PGA – ang. *Physician's Global Assessment*) w skali 5-stopniowej: brak objawów, niewielkie objawy, łagodne objawy, umiarkowane objawy i ciężkie objawy. Ocena badacza dotyczyła 3 objawów łuszczycy: zaczerwienienie, grubość i łuskowatość. Powodzenie leczenia (ang. *treatment success*) raportowano w przypadku pacjentów, u których w ocenie badacza stwierdzano brak lub prawie brak 3 ocenianych objawów choroby (u pacjentów z łagodnym nasileniem łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia musiał wystąpić brak objawów do stwierdzenia powodzenia leczenia, natomiast u pacjentów co najmniej umiarkowanym nasileniem łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia musiał wystąpić brak objawów lub niewielkie objawy do stwierdzenia powodzenia leczenia).

4.2.4.2 Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta (PaGA)

We wszystkich zakwalifikowanych badaniach stopień nasilenia łuszczycy został oceniony przez pacjenta (PaGA – ang. *Patient's Global Assessment*). W badaniach Koo 2016, PSO-ABLE i PSO-FAST ocena dotyczyła skóry gładkiej, natomiast w badaniu Lebwohl 2016 ocena dotyczyła zarówno skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Pacjenci oceniali nasilenie łuszczycy według 5-stopniowej skali: brak objawów, bardzo łagodne objawy, łagodne objawy, umiarkowane objawy i ciężkie objawy. Powodzenie leczenia/kontrolę choroby (ang. *controlled disease*) raportowano w przypadku gdy pacjent stwierdził brak objawów lub bardzo łagodne objawy łuszczycy.

4.2.4.3 Zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (mPASI)

Zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (mPASI – ang. *modified Psoriasis Area and Severity Index*)^{19,20} służy do oceny nasilenia zmian łuszczycy zwyczajnej. Wskaźnik PASI jest najczęściej używanym narzędziem do oceny stopnia nasilenia łuszczycy, jednocześnie najdokładniej zwalidowanym.²¹ Wskaźnik PASI uwzględnia ocenę skóry głowy, tułowia, kończyn górnych i kończyn dolnych, natomiast modyfikacje wskaźnika wykorzystane w zakwalifikowanych badaniach klinicznych nie uwzględniały całej powierzchni ciała.

Wskaźnik PASI stanowi suma wyników uzyskanych osobno dla tułowia, kończyn górnych, kończyn dolnych i głowy dotyczących:

- oceny objawów: zaczerwienienie, grubość, łuskowatość w skali 5-stopniowej (0 = brak, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = ciężkie, 4 = bardzo ciężkie) oraz
- rozległości zmian w skali 7-stopniowej (0 = brak zmian, 1 = < 10%, 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89%, 6 = 90-100%).¹⁷

Graf przedstawiający sposób liczenia wskaźnika PASI przedstawiono w aneksie 8.10. Ponadto w aneksie przedstawiono wzory do liczenia wskaźników mPASI w zakwalifikowanych badaniach pierwotnych.

W badaniach Koo 2016, PSO-ABLE i PSO-FAST przeprowadzono ocenę mPASI dla tułowia, kończyn górnych i kończyn dolnych, natomiast w badaniu Lebwohl 2016 uwzględniono również owłosioną skórę głowy.

Wskaźnik mPASI w analizowanych badaniach dla skóry gładkiej przyjmuje wartości od 0 (brak zmian) do 64,8 (ciężkie zmiany), dla owłosionej skóry głowy od 0 (brak zmian) do 3,6 (ciężkie zmiany) a dla skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy łącznie od 0 (brak zmian) do 68,4 (ciężkie zmiany).¹² Wskaźnik mPASI-50 i mPASI-75 oznacza zmniejszenie liczby punktów mPASI o co najmniej 50% i co najmniej 75% względem stanu początkowego.

4.2.4.4 Ocena nasilenia świądu przy użyciu skali VAS

We wszystkich zakwalifikowanych badaniach pacjenci oceniali maksymalne natężenie świądu za pomocą wizualnej skali analogowej VAS o zakresie od 0 (brak świądu) do 100 mm (najcięższy możliwy do wyobrażenia). Pacjenci byli pytani o nasilenie świądu w ciągu ostatnich 24 godzin przed wizytą kontrolną.

4.2.4.5 Ocena bezsenności spowodowanej świądem przy użyciu skali VAS

W badaniach PSO-ABLE i PSO-FAST pacjenci oceniali bezsenność związaną z odczuwanym świądem za pomocą wizualnej skali analogowej VAS o zakresie od 0 (brak bezsenności) do 100 mm (najgorsza możliwa bezsenność). Pacjenci byli pytani o bezsenność w ciągu nocy poprzedzającej wizytę kontrolną.

4.2.4.6 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza DLQI

W badaniach PSO-ABLE, PSO-FAST i Lebwohl 2016 oceniono jakość życia kwestionariuszem wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) u pacjentów z chorobami dermatologicznymi.^{22,23} Kwestionariusz DLQI składa się z 10 pytań (*itemów*) dotyczących postrzegania przez pacjentów wpływu chorób skóry na różne aspekty jakości życia w ciągu ostatniego tygodnia. Pytania kwestionariusza obejmują takie aspekty jak: objawy i odczucia związane z chorobą, codzienne aktywności, czas wolny, pracę i szkołę, związki osobiste i leczenie. Każde pytanie oceniane jest w skali 4-stopniowej od 0 punktów (wcale) do 3 punktów (bardzo mocno). Dla niektórych pytań istnieje możliwość odpowiedzi „nie dotyczy”.²³ Całkowita liczba punktów wynosi 30. Im wyższa liczba punktów uzyskana kwestionariuszem DLQI tym większy wpływ choroby dermatologicznej na jakość życia.²⁴ Ponadto wynik DLQI może być analizowany wg 5-stopniowej skali (0-1 = brak wpływu na życie pacjenta; 2-5 = mały wpływ na życie pacjenta; 6-10 = umiarkowany wpływ na życie pacjenta; 11-20 = bardzo duży wpływ na życie pacjenta; 21-30 = ekstremalnie duży wpływ na życie pacjenta).²⁵

Poprawa o co najmniej 5 punktów stanowi minimalną istotną klinicznie różnicę.^{26,27} Kwestionariusz DLQI jest zwalidowanym kwestionariuszem stosowanym w ponad 40 różnych chorobach skóry. Dostępny w 90. wersjach językowych w tym w wersji polskiej.²⁸ Walidacja polskiej wersji językowej wykazała zadowalającą wiarygodność.²⁹ Polską wersję kwestionariusza DLQI zamieszczono w aneksie 8.11.

4.2.4.7 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L (EQ-5D-5L-PSO)

Generyczny kwestionariusz EQ-5D-5L jest znormalizowanym instrumentem do pomiaru jakości życia. Składa się z części opisowej i wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa składa się z pięciu domen: poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, niepokój/przygnębiecie.³⁰

W badaniu PSO-ABLE zastosowano odmianę kwestionariusza zawierającą moduł specyficzny dla łuszczycy, zaprojektowany w celu zwiększenia czułości instrumentu do badania charakterystycznych dla łuszczycy objawów. Kwestionariusz EQ-5D-5L-PSO zawiera dodatkowo dwie domeny: podrażnienie skóry i pewność siebie.^{14,31} Każda domena składa się z 5 poziomów (1=brak problemów, 2=niewielkie problemy, 3=umiarkowane problemy, 4=poważne problemy, 5=krańcowe problemy). Stan zdrowia pacjentów opisany jest 5 cyfrowym kodem (w przypadku EQ-5D-5L-PSO siedmiocyfrowym kodem). Stan zdrowia uzyskany z systemu opisowego kwestionariusza może być następnie przekonwertowany w pojedynczą wartość Index, odpowiadającą użyteczności danego stanu zdrowia. EQ Index uzyskuje się poprzez konwersję opisu stanu zdrowia uzyskanego z 5 podstawowych domen (w badaniu PSO-ABLE przy obliczaniu wartości Index nie uwzględniano wyników 2 dodatkowych domen dedykowanych łuszczycy). Wartość EQ Index zawiera się w zakresie od -0,594 do 1. Im wyższa wartość EQ Index tym lepsza jakość życia.³²

EQ VAS jest 20 cm pionową, wizualną skalą analogową, której końce odpowiadają 0 – najgorszemu wyobraźalnemu stanowi zdrowia i 100 – najlepszemu wyobraźalnemu stanowi zdrowia. EQ VAS umożliwia samodzielną ocenę stanu zdrowia przez respondenta. Im wyższy wynik skali tym lepsza jakość życia.

Dostępna jest polska wersja kwestionariusza EQ-5D-5L.³³ Polską wersję kwestionariusza EQ-5D-5L przedstawiono w aneksie 8.12. Ponadto w wymienionym aneksie przedstawiono również 2 dodatkowe domeny składające się na kwestionariusz EQ-5D-5L-PSO (podrażnienie skóry i pewność siebie) w języku angielskim (brak oficjalnej wersji w języku polskim).

4.2.4.8 Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza PQoL-12 (PSO-ABLE CSR)

PQoL-12 (ang. *Psoriasis Quality of Life Questionnaire-12*) jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia pacjentów w ciągu ostatniego miesiąca. Składa się z 12 pytań, z których na każde można udzielić odpowiedzi w 11-punktowej skali od 0 (wcale) do 10

(bardzo mocno). Całkowity wynik do uzyskania kwestionariuszem mieści się w zakresie od 0 do 120, gdzie wyższa wartość oznacza gorszą jakość życia. Nie odnaleziono oficjalnej polskiej wersji kwestionariusza. Wersję w języku angielskim zamieszczono w aneksie 8.13.

4.2.5 Ocena skuteczności

Analizę skuteczności preparatu kalcypotriol/betametazon w postaci piany względem wszystkich komparatorów przeprowadzono po 4 tygodniach terapii (okres obserwacji w 3 zakwalifikowanych badaniach klinicznych). Ponadto przeprowadzono analizę wyników z badania PSO-ABLE po 12 tygodniach terapii (okres obserwacji w badaniu PSO-ABLE) i po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z 8 tygodniami terapii CAL/BMD w postaci żelu (zgodnie z definicją punktów końcowych w badaniu PSO-ABLE, w tym pierwszorzędowego punktu końcowego). Analiza wyników skuteczności terapii CAL/BMD w postaci piany po 4 tygodniach i CAL/BMD w postaci żelu po 8 tygodniach jest zgodna z ChPL dla leków Enstilar®³⁴ i Daivobet® żel³⁵. Zgodnie z ChPL dla leku Enstilar® zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie, natomiast dla Daivobet® żel zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry.

4.2.5.1 CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu

4.2.5.1.1 Powodzenie leczenia w ocenie badacza

W badaniu PSO-ABLE znamienne większy odsetek pacjentów leczonych CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) uzyskał powodzenie leczenia w ocenie badacza w porównaniu z leczonymi CAL/BMD w postaci żelu (preparat Daivobet® żel) we wszystkich analizowanych okresach:

- 4 tygodnie terapii (OR=2,54; 95%CI: 1,60; 4,05; $p<0,001$; RD=19; 95%CI: 10; 28; $p<0,001$; Tab. 12; Tab. 13);
- 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu (OR=2,16; 95%CI: 1,38; 3,41; $p<0,001$; RD=16; 95%CI: 7; 25; $p<0,001$; Tab. 12; Tab. 13);
- 12 tygodnie terapii (OR=1,54; 95%CI: 1,01; 2,34; $p=0,042$; RD=10; 95%CI: 0; 20; $p=0,041$; Tab. 12; Tab. 13).

Mediana czasu do uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany wyniosła 6 tygodni, natomiast w grupie leczonych CAL/BMD w postaci żelu mediana czasu nie została osiągnięta (po 12 tygodniach terapii mniej niż 50% pacjentów w tej grupie uzyskało powodzenie leczenia wg badacza; HR=1,97; 95%CI: 1,46; 2,65; $p<0,001$; Tab. 14).

Tab. 12. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczyicy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			P
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	71*	185	38,4	37**	188	19,7	<0,001
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	71*	185	38,4	42***	188	22,3	0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	82^	185	44,3	64^^	188	34,0	0,042

Wartości podane w publikacji i raporcie z badania:
*70,8 (38,3%); ** 36,8 (19,6%); ***42,2 (22,5%); ^81,6 (44,1%); ^^64,5 (34,3%)

Tab. 13. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczyicy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	2,54 (1,60; 4,05) p<0,001	19 (10; 28) p<0,001	5 (4; 10)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	2,16 (1,38; 3,41) p<0,001	16 (7; 25) p<0,001	6 (4; 15)
PSO-ABLE	12 tyg.	1,54 (1,01; 2,34) p=0,042	10 (0; 20) p=0,041	10 (5; 235)

Tab. 14. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczyicy skóry gładkiej: czas do uzyskania powodzenia leczenia wg badacza.

Badanie	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			HR (95%CI)
	mediana (tyg.)	95%CI	N	mediana (tyg.)	95%CI	N	
PSO-ABLE	6	-	185	nie osiągnięto	-	188	1,97 (1,46; 2,65) p<0,001

4.2.5.1.2 Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta

W badaniu PSO-ABLE terapia CAL/BMD w postaci piany skutkowała znamienne częstszym raportowaniem powodzenia leczenia w ocenie pacjenta w porównaniu z terapią CAL/BMD w postaci żelu we wszystkich analizowanych okresach:

- 4 tygodnie terapii (OR=1,81; 95%CI: 1,19; 2,74; p=0,006; RD=15; 95%CI: 4; 25; p=0,005; Tab. 15, Tab. 16);
- 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu (OR=1,63; 95%CI: 1,07; 2,48; p=0,022; RD=12; 95%CI: 2; 22; p=0,021; Tab. 15, Tab. 16);

- 12 tygodni terapii (OR=2,09; 95%CI: 1,36; 3,22; p=0,001; RD=18; 95%CI: 8; 28; p=0,001; Tab. 15, Tab. 16).

Tab. 15. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			P
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	94	180	52,2	69	183	37,7	0,005
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	94	180	52,2	71	177	40,1	0,022
PSO-ABLE	12 tyg.	113	175	64,6	81	174	46,6	0,001

Tab. 16. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	1,81 (1,19; 2,74) p=0,006	15 (4; 25) p=0,005	7 (4; 23)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	1,63 (1,07; 2,48) p=0,022	12 (2; 22) p=0,021	8 (5; 54)
PSO-ABLE	12 tyg.	2,09 (1,36; 3,22) p=0,001	18 (8; 28) p=0,001	6 (4; 13)

4.2.5.13 Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI

W badaniu PSO-ABLE po 4 tygodniach terapii pacjenci leczeni CAL/BMD w postaci piany uzyskali znamienne niższy wynik wskaźnika mPASI w porównaniu z leczonymi CAL/BMD w postaci żelu (MD=-0,90; 95%CI -1,49; -0,31; p=0,003; Tab. 17). Dla pozostałych dwóch analizowanych czasów trwania leczenia (4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu, 12 tygodni terapii dla każdego z preparatów) nie uzyskano znamiennej różnicy wartości wskaźnika mPASI (Tab. 17). Wynik wskaźnika mPASI dla skóry gładkiej zawiera się w zakresie od 0 (brak zmian) do 64,8 (ciężkie zmiany).

Tab. 17. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: wynik wskaźnika mPASI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	2,3	2,6	180	3,2	3,1	183	0,003	-0,90 (-1,49; -0,31)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	2,3	2,6	180	2,7	2,3	178	0,124	-0,40 (-0,91; 0,11)
PSO-ABLE	12 tyg.	2,0	3,0	175	2,5	2,5	174	0,092	-0,50 (-1,08; 0,08)

Leczenie CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar[®]) z namiennie częściej prowadziło do uzyskania 50-procentowej redukcji wyniku mPASI względem wartości wyjściowej, niż terapia CAL/BMD w postaci żelu we wszystkich analizowanych okresach terapii:

- 4 tygodnie terapii (OR=2,60; 95%CI: 1,61; 4,19; p<0,001; RD=19; 95%CI: 10; 28; p<0,001; Tab. 18, Tab. 19);
- 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu (OR=2,02; 95%CI: 1,24; 3,30; p=0,005; RD=13; 95%CI: 4; 22; p=0,004 Tab. 18, Tab. 19);
- 12 tygodni terapii (OR=2,30; 95%CI: 1,37; 3,86; p=0,002; RD=15; 95%CI: 6; 23; p=0,001; Tab. 18, Tab. 19).

Tab. 18. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	146	180	81,1	114	183	62,3	<0,001
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	146	180	81,1	121	178	68	0,005
PSO-ABLE	12 tyg.	147	175	84,0	121	174	69,5	0,002

Tab. 19. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	2,60 (1,61; 4,19) p<0,001	19 (10; 28) p<0,001	5 (4; 10)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	2,02 (1,24; 3,30) p=0,005	13 (4; 22) p=0,004	8 (5; 24)
PSO-ABLE	12 tyg.	2,30 (1,37; 3,86) p=0,002	15 (6; 23) p=0,001	7 (4; 18)

Terapia CAL/BMD w postaci piany skutkowała również większą szansą uzyskania 75-procentowej redukcji wyniku mPASI względem wartości wyjściowej (mPASI-75) w porównaniu z terapią CAL/BMD w postaci żelu we wszystkich analizowanych okresach terapii:

- 4 tygodnie terapii (OR=3,40; 95%CI: 2,19; 5,28; p<0,001; RD=28; 95%CI: 19; 37; p<0,001; Tab. 20; Tab. 21);
- 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu (OR=2,09; 95%CI: 1,38; 3,16; p<0,001; RD=18; 95%CI: 8; 28; p<0,001; Tab. 20; Tab. 21);
- 12 tygodni terapii (OR=1,86; 95%CI: 1,23; 2,81; p=0,003; RD=15; 95%CI: 5; 25; p=0,003; Tab. 20; Tab. 21).

Mediana czasu do uzyskania 75-procentowej redukcji mPASI w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany wyniosła 4 tygodnie, natomiast w grupie leczonych CAL/BMD w postaci żelu wyniosła 12 tygodni (Tab. 22).

Tab. 20. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	97*	185	52,4	46**	188	24,3	<0,001
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	97*	185	52,4	65***	188	34,6	0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	112^	185	60,6	85^^	188	45,2	<0,001

Wartości podane w publikacji i raporcie z badania:
*96,5 (52,1%); **45,7 (24,3%); ***65,1 (34,6%); ^112,11 (60,6%); ^^84,6 (45,0%)

Tab. 21. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	3,40 (2,19; 5,28) p<0,001	28 (19; 37) p<0,001	4 (3; 5)
PSO-ABLE	4 tyg. piana; 8 tyg. żel	2,09 (1,38; 3,16) p<0,001	18 (8; 28) p<0,001	6 (4; 13)
PSO-ABLE	12 tyg.	1,86 (1,23; 2,81) p=0,003	15 (5; 25) p=0,003	7 (4; 19)

Tab. 22. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: czas do uzyskania mPASI-75.

Badanie	CAL/BMD piana			CAL/BMD żel			HR (95%CI) P
	mediana (tyg.)	95%CI	N	mediana (tyg.)	95%CI	N	
PSO-ABLE	mediana 4 tyg.	-	185	mediana 12 tyg.	-	188	-

4.2.5.1.4 Ocena nasilenia świądu w skali VAS

W badaniu PSO-ABLE nie wykazano znamienych różnic między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych CAL/BMD w postaci żelu pod względem redukcji nasilenia świądu w skali VAS względem wartości wyjściowej dla żadnego z analizowanych okresów terapii: 4 tygodnie, 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu, 12 tygodni (Tab. 23). Jednocześnie po 12 tygodniach terapii wykazano większą szansę uzyskania 70-procentowej redukcji nasilenia świądu w skali VAS w wyniku terapii CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z CAL/BMD w postaci żelu (OR=1,68; 95%CI: 1,05; 2,69; p=0,031; RD=11; 95%CI: 1; 20; p=0,029; Tab. 24; Tab. 25).

Tab. 23. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: redukcja nasilenia świądu w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			CAL/BMD żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	-27,0	26,5	171	-28,1	29,8	179	0,715	1,10 (-4,80; 7,00)
PSO-ABLE	4 tyg. piana; 8 tyg. żel	-27,0	26,5	171	-28,8	28,5	172	0,545	1,80 (-4,02; 7,62)
PSO-ABLE	12 tyg.	-28,1	28,4	165	-31,1	29,4	169	0,344	3,00 (-3,20; 9,20)

Tab. 24. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja nasilenia świądu w skali VAS

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	126	179	70,4	112	182	61,5	0,096
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	126	179	70,4	106	175	60,6	0,058
PSO-ABLE	12 tyg.	132	173	76,3	113	172	65,7	0,033

Tab. 25. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja nasilenia świądu w skali VAS. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	1,49 (0,96; 2,30) p=0,077	-	-
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	1,55 (1,00; 2,41) p=0,053	-	-
PSO-ABLE	12 tyg.	1,68 (1,05; 2,69) p=0,031	11 (1; 20) p=0,029	9 (5; 92)

4.2.5.15 Ocena bezsenności wywołanej świądem w skali VAS

W badaniu PSO-ABLE nie wykazano znamienych różnic między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany i leczonych CAL/BMD w postaci żelu pod względem redukcji bezsenności wywołanej świądem w skali VAS względem wartości wyjściowej dla żadnego z analizowanych okresów terapii: 4 tygodnie, 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu, 12 tygodni (Tab. 26). Ponadto dla powyższych okresów terapii nie wykazano różnic między porównywanymi preparatami pod względem szansy uzyskania 70-procentowej redukcji bezsenności spowodowanej świądem mierzonej w skali VAS (Tab. 27).

Tab. 26. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	-12,2	22,1	170	-9,5	21	180	0,243	-2,70 (-7,22; 1,82)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	-12,2	22,1	170	-9,3	21,1	172	0,216	-2,90 (-7,48; 1,68)
PSO-ABLE	12 tyg.	-12,6	24,3	164	-10,3	22,4	170	0,370	-2,30 (-7,32; 2,72)

Tab. 27. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczy: 70-procentowa redukcja bezsemmości wywołanej świędem w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
PSO-ABLE	4 tyg.	82	178	46,1	67	183	36,6	0,068	1,48 (0,97; 2,25) p=0,069	-
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	82	178	46,1	64	175	36,6	0,070	1,48 (0,97; 2,27) p=0,071	-
PSO-ABLE	12 tyg.	82	173	47,4	66	173	38,2	0,082	1,46 (0,95; 2,24) p=0,083	-

4.2.5.16 Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI

W badaniu PSO-ABLE nie wykazano znamiennej różnicy między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych CAL/BMD w postaci żelu pod względem zmniejszenia wyniku kwestionariusza DLQI względem wartości wyjściowej dla żadnego z analizowanych okresów terapii: 4 tygodnie, 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu, 12 tygodni (Tab. 28). Wynik DLQI może uzyskać wartość od 0 do 30.

Ponadto w badaniu PSO-ABLE wykazano, że w obu grupach z aktywną terapią częstość występowania poprawy wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawy klinicznie istotnej) była podobna dla wszystkich analizowanych okresów terapii (brak statystycznie istotnych różnic między grupami; Tab. 29).

Jednocześnie odnotowano znamienne większy odsetek pacjentów z wynikiem DLQI wynoszącym od 0 do 1, wskazującym na brak upośledzenia jakości życia, w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany zarówno po 4 jak i po 12 tygodniach terapii (dla terapii 4-tygodniowych: OR=1,70; 95%CI: 1,11; 2,61; p=0,015; RD=13; 95%CI: 3; 21; p=0,014; dla terapii 12-tygodniowych: OR=1,94; 95%CI: 1,26; 2,99; p=0,003; RD=16; 95%CI: 6; 27; p=0,002; Tab. 30; Tab. 31).

Tab. 28. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	-4,4	4,5	174	-4,0	5,0	178	0,431	-0,40 (-1,39; 0,59)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	-4,4	4,5	174	-4,8	4,8	173	0,424	0,40 (-0,58; 1,38)
PSO-ABLE	12 tyg.	-4,7	5,5	168	-4,8	4,8	171	0,859	0,10 (-1,00; 1,20)

Tab. 29. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
PSO-ABLE	4 tyg.	72	105	68,6	66	118	55,9	0,055	1,72 (0,99; 2,98) p=0,053	-
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	72	105	68,6	80	117	68,4	1,000	1,01 (0,57; 1,78) p=0,975	-
PSO-ABLE	12 tyg.	68	99	68,7	75	114	65,8	0,664	1,14 (0,64; 2,03) p=0,654	-

Tab. 30. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			P
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	82	176	46,6	61	180	33,9	0,015
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	82	176	46,6	78	175	44,6	0,704
PSO-ABLE	12 tyg.	107	171	62,6	80	173	46,2	0,002

Tab. 31. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	1,70 (1,11; 2,61) p=0,015	13 (3; 21) p=0,014	8 (4; 39)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	1,08 (0,71; 1,65) p=0,704	-	-
PSO-ABLE	12 tyg.	1,94 (1,26; 2,99) p=0,003	16 (6; 27) p=0,002	6 (4; 17)

4.2.5.1.7 Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L-PSO

W wyniku oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L-PSO wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych CAL/BMD w postaci żelu pod względem poprawy EQ-5D-5L Index zarówno po 4 tygodniach terapii (MD=0,06; 95%CI: 0,03; 0,09; p<0,001; Tab. 32) jak i dla porównania wyników 4 tygodni terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu (MD=0,03;

95%CI: 0,00; 0,06; $p=0,039$; Tab. 32). Wartość EQ Index zawiera się w zakresie od -0,594 do 1.

W przypadku oceny poprawy jakości życia skalą EQ VAS nie odnotowano znamienych różnic między grupami dla żadnego z analizowanych okresów terapii (Tab. 32).

Ponadto analiza wyników kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO wykazała, że w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z leczonymi preparatem w postaci żelu znamienne więcej pacjentów zgłasza brak problemów w następujących domenach kwestionariusza:

- ból/dyskomfort po 4 tygodniach terapii (OR=2,14; 95%CI: 1,39; 3,30; $p=0,001$; RD=18; 95%CI: 8; 28; $p<0,001$; Tab. 33),
- podrażnienie skóry po 4 tygodniach terapii (OR=1,58; 95%CI: 1,04; 2,40; $p=0,031$; RD=11; 95%CI: 1; 22; $p=0,029$) oraz po 12 tygodniach terapii (OR=1,63; 95%CI: 1,06; 2,49; $p=0,024$; RD=12; 95%CI: 2; 23; $p=0,023$; Tab. 33),
- pewność siebie po 4 tygodniach terapii (OR=1,54; 95%CI: 1,00; 2,38; $p=0,049$; RD=10; 95%CI: 0; 20; $p=0,047$) oraz po 12 tygodniach terapii (OR=2,05; 95%CI: 1,28; 3,27; $p=0,03$; RD=15; 95%CI: 5; 25; $p=0,002$; Tab. 33).

Tab. 32. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczy: poprawa EQ Index i poprawa EQ VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<i>EQ-5D-5L Index</i>									
PSO-ABLE	4 tyg.	0,09	0,13	174	0,03	0,15	177	<0,001	0,06 (0,03; 0,09)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	0,09	0,13	174	0,06	0,14	173	0,039	0,03 (0,00; 0,06)
PSO-ABLE	12 tyg.	0,07	0,18	165	0,05	0,14	172	0,257	0,02 (-0,01; 0,05)
<i>EQ VAS</i>									
PSO-ABLE	4 tyg.	4,0	15,9	176	3,1	14,3	178	0,576	0,90 (-2,25; 4,05)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	4,0	15,9	176	4,5	14,8	173	0,761	-0,50 (-3,72; 2,72)
PSO-ABLE	12 tyg.	6,6	15,4	170	4,2	15,5	170	0,153	2,40 (-0,88; 5,68)

Tab. 33. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: brak problemów w poszczególnych domkach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT 95%CI
		n	N	%	n	N	%				
<i>Poruszanie się</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	150	179	83,8	146	180	81,1	0,579	1,20 (0,70; 2,08) p=0,504	.	.
PSO-ABLE	12 tyg.	136	170	80,0	145	174	83,3	0,486	0,80 (0,46; 1,38) p=0,425	.	.
<i>Samoobsługa</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	171	179	95,5	166	179	92,7	0,369	1,67 (0,68; 4,14) p=0,265	.	.
PSO-ABLE	12 tyg.	162	171	94,7	163	174	93,7	0,819	1,21 (0,49; 3,01) p=0,674	.	.
<i>Zwykłe czynności</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	161	179	89,9	151	178	84,8	0,155	1,60 (0,85; 3,02) p=0,148	.	.
PSO-ABLE	12 tyg.	149	171	87,1	151	174	86,8	1,000	1,03 (0,55; 1,93) p=0,923	.	.
<i>Ból/dyskomfort</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	125	179	69,8	93	179	52,0	0,001	2,14 (1,39; 3,30) p=0,001	18 (8; 28) p<0,001	6 (4; 13)
PSO-ABLE	12 tyg.	114	171	66,7	100	174	57,5	0,078	1,48 (0,96; 2,29) p=0,079	.	.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			CAL/BMD żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT 95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
<i>Niepokój/przygnębienie</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	113	179	63,1	120	179	67,0	0,506	0,84 (0,54; 1,30) p=0,438	.	.
PSO-ABLE	12 tyg.	114	171	66,7	113	174	64,9	0,820	1,08 (0,69; 1,68) p=0,736	.	.
<i>Podrażnienie skóry</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	95	179	53,1	75	180	41,7	0,030	1,58 (1,04; 2,40) p=0,031	11 (1; 22) p=0,029	9 (5; 88)
PSO-ABLE	12 tyg.	103	174	59,2	82	174	47,1	0,024	1,63 (1,06; 2,49) p=0,024	12 (2; 23) p=0,023	9 (5; 60)
<i>Pewność siebie</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	122	179	68,2	104	179	58,1	0,049	1,54 (1,00; 2,38) p=0,049	10 (0; 20) p=0,047	10 (5; 870)
PSO-ABLE	12 tyg.	134	174	77,0	108	174	62,1	0,003	2,05 (1,28; 3,27) p=0,003	15 (5; 25) p=0,002	7 (5; 19)

4.2.5.1.8 Ocena jakości życia kwestionariuszem PQoL-12

W badaniu PSO-ABLE nie wykazano znamienych różnic między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych CAL/BMD w postaci żelu pod względem redukcji wyniku kwestionariusza PQoL-12 względem wartości wyjściowej dla żadnego z analizowanych okresów terapii: 4 tygodnie, 4 tygodnie terapii CAL/BMD w postaci piany i 8 tygodni terapii CAL/BMD w postaci żelu, 12 tygodni (Tab. 34). Całkowity wynik do użycia kwestionariuszem PQoL-12 mieści się w zakresie od 0 do 120.

Tab. 34. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: poprawa wyniku kwestionariusza PQoL-12.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	-2,3	2,1	167	-2,2	1,7	167	0,702	-0,08 (-0,49; 0,33)
PSO-ABLE	4 tyg. piany; 8 tyg. żel	-2,3	2,1	167	-2,7	2,0	167	0,076	0,40 (-0,04; 0,84)
PSO-ABLE	12 tyg.	-2,7	2,4	160	-2,9	1,9	163	0,408	0,20 (-0,27; 0,67)

4.2.5.2 CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści

4.2.5.2.1 Powodzenie leczenia

Analiza danych przeprowadzona przez autorów badania Koo 2016 wykazała przewagę CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) nad CAL/BMD w postaci maści pod względem częstości uzyskiwania powodzenia leczenia w ocenie badacza po 4 tygodniach terapii (OR=1,7; 95%CI: 1,1; 2,8; p=0,025; Tab. 35). Własna analiza danych wskazała na trend w kierunku większej skuteczności CAL/BMD w postaci piany nad CAL/BMD w postaci maści w ramach analizowanego punktu końcowego (OR=1,60; 95%CI: 0,99; 2,57; p=0,054). Różnica wynika z zastosowania innych metod statystycznych. Autorzy niniejszej analizy oszacowali wynik metodą Mantel-Haenszel w programie RavMan, natomiast autorzy badania wykorzystali metodę Cochran-Mantel-Haenszel skorygowaną o połączone ośrodki (ang. *pooled center*). Metoda korekty wyniku o połączone ośrodki jest metodą zatwierdzoną przez FDA i powszechnie stosowaną w badaniach klinicznych, gdy liczba pacjentów w niektórych ośrodkach badawczych jest mała. Ponadto analiza danych metodą Cochran-Mantel-Haenszel skorygowaną o połączone ośrodki była założona z góry w planie analizy statystycznej przed rozpoczęciem badania oraz została zweryfikowana przez niezależną kontrolę jakości statystycznej. Ze względu na powyższe wynik OR oszacowany przez autorów badania można uznać za bardziej wiarygodny.

W badaniu Koo 2016 nie wykazano znamiennej różnicy między porównywanymi grupami pod względem częstości raportowania powodzenia leczenia w ocenie pacjenta (Tab. 36).

Tab. 35. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD maść			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
Koo 2016	4 tyg.	77	141	54,6	58	135	43,0	0,053	1,7 (1,1; 2,8) p=0,025*	-

* oszacowanie autorów badania metodą Cochran-Mantel-Haenszel skorygowaną o połączone ośrodki (ang. *pooled center*); wynik własnej analizy danych metodą Mantel-Haenszel w programie RevMan wykazał trend w kierunku większej skuteczności preparatu w postaci piany nad preparatem w postaci maści i wyniósł OR=1,60; 95%CI: 0,99; 2,57; p=0,054

Tab. 36. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD maść			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
Koo 2016	4 tyg.	85	138	61,6	76	127	59,8	0,802	1,08 (0,66; 1,76) p=0,771	-

4.2.5.2.2 Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI

W badaniu Koo 2016 pacjenci leczeni CAL/BMD w postaci piany uzyskali znamienne niższy wynik mPASI (MD=-0,6; 95%CI: -1,1; -0,2; p=0,005) oraz znamienne większą procentową zmianę mPASI względem wartości wyjściowej (MD=-11,00; 95%CI: -17,65; -4,35; p=0,001) po 4 tygodniach terapii w porównaniu z leczonymi CAL/BMD w postaci maści (Tab. 37). Jednocześnie w badaniu nie wykazano statystycznie istotnych różnic między porównywanymi terapiami pod względem szansy uzyskania 50-procentowej redukcji mPASI oraz 75-procentowej redukcji mPASI (Tab. 38). Wynik wskaźnika mPASI dla skóry gładkiej zawiera się w zakresie od 0 (brak zmian) do 64,8 (ciężkie zmiany).

Tab. 37. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy skóry gładkiej: wynik oraz procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD maść			P	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<i>Wynik mPASI</i>									
Koo 2016	4 tyg.	1,8 [^]	-	141	2,46 [^]	-	135	0,005	-0,6 (-1,1; -0,2)*
<i>Procentowa zmiana mPASI</i>									
Koo 2016	4 tyg.	-74,2 [^]	27,7 [^]	141	-63,2 [^]	28,6 [^]	135	0,001	-11,00 (-17,65; -4,35)

[^]dane skorygowane; *wartość z publikacji źródłowej

Tab. 38. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50) i 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD maść			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
<i>mPASI-50</i>										
Koo 2016	4 tyg.	114	141	80,9	101	135	74,8	0,248	1,42 (0,80; 2,52) p=0,228	-
<i>mPASI-75</i>										
Koo 2016	4 tyg.	71	141	50,4	55	135	40,7	0,117	1,48 (0,92; 2,38) p=0,110	-

4.2.5.2.3 Ocena nasilenia świądu w skali VAS

W grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany uzyskano większą redukcję nasilenia świądu względem wartości wyjściowej ocenianego skalą VAS w porównaniu z grupą leczonych CAL/BMD w postaci maści. Na podstawie dostępnych danych z badania Koo 2016 nie można stwierdzić czy uzyskana różnica między grupami (MD=-3,3) jest istotna statystycznie (brak wartości odchylenia standardowego; Tab. 39).

Tab. 39. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy: zmiana nasilenia świądu w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL/BMD maść			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Koo 2016	4 tyg.	-39,8	-	141	-36,5	-	135	bd	-3,3

4.2.5.3 CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany

4.2.5.3.1 Powodzenie leczenia w ocenie badacza

W badaniu Lebwohl 2016 wykazano znamienne większą częstość uzyskiwania powodzenia leczenia w ocenie badacza po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z CAL w postaci piany dla wszystkich analizowanych obszarów ciała:

- skóra gładka (OR=4,69; 95%CI: 2,39; 9,22; p<0,001; RD=30; 95%CI: 18; 42; p<0,001; Tab. 40; Tab. 41);
- owłosiona skóra głowy (OR=2,04; 95%CI: 1,16; 3,58; p=0,014; RD=17; 95%CI: 4; 31; p=0,012; Tab. 40; Tab. 41);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (OR=4,69; 95%CI: 2,39; 9,22; p<0,001; RD=30; 95%CI: 18; 42; p<0,001; Tab. 40; Tab. 41).

**Tab. 40. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: powodzenie leczenia w ocenie badacza.**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			P
		n	N	%	n	N	%	
<i>Skóra gładka</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	45	100	45,0	15	101	14,9	<0,001
<i>Owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	53	100	53,0	36	101	35,6	0,011
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	45	100	45,0	15	101	14,9	<0,001

**Tab. 41. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.**

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
<i>Skóra gładka</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	4,69 (2,39; 9,22) p<0,001	30 (18; 42) p<0,001	3 (2; 6)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,04 (1,16; 3,58) p=0,014	17 (4; 31) p=0,012	6 (3; 26)
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	4,69 (2,39; 9,22) p<0,001	30 (18; 42) p<0,001	3 (2; 6)

4.2.5.3.2 Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta

W badaniu Lebwohl 2016 powodzenie leczenia po 4 tygodniach terapii było znamienne częściej raportowane przez leczonych CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z leczonymi CAL w postaci piany (OR=3,55; 95%CI: 1,98; 6,37; p<0,001; RD=30; 95%CI: 17; 43; p<0,001; Tab. 42; Tab. 43).

**Tab. 42. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			P
		n	N	%	n	N	%	
Lebwohl 2016	4 tyg.	60	100	60,0	30	101	29,7	<0,001

Tab. 43. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
Lebwohl 2016	4 tyg.	3,55 (1,98; 6,37) p<0,001	30 (17; 43) p<0,001	3 (2; 6)

4.2.5.3.3 Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI

W badaniu Lebwohl 2016 wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych CAL w postaci piany pod względem wyniku wskaźnika mPASI dla wszystkich analizowanych obszarów ciała:

- skóra gładka (MD=-2,00; 95%CI: -2,79; -1,21; p<0,001; Tab. 44);
- owłosiona skóra głowy (MD=-0,17; 95%CI: -0,27; -0,07; p<0,001; Tab. 44);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (MD=-2,20; 95%CI: -3,05; -1,35; p<0,001; Tab. 44).

Wskaźnik mPASI dla skóry gładkiej przyjmuje wartości od 0 (brak zmian) do 64,8 (ciężkie zmiany), dla owłosionej skóry głowy od 0 (brak zmian) do 3,6 (ciężkie zmiany) a dla skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy łącznie od 0 (brak zmian) do 68,4 (ciężkie zmiany).

Jednocześnie wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych CAL w postaci piany pod względem procentowej redukcji wyniku mPASI względem wartości wyjściowej dla wszystkich analizowanych obszarów ciała:

- skóra gładka (MD=-28,80; 95%CI: -36,88; -20,72; p<0,001; Tab. 45);
- owłosiona skóra głowy (MD=-22,20; 95%CI: -30,83; -13,57; p<0,001; Tab. 45);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (MD=-28,50; 95%CI: -36,02; -20,98; p<0,001; Tab. 45).

**Tab. 44. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: wynik wskaźnika mPASI.**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<i>Skóra gładka</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,4	2,2	100	4,4	3,4	101	<0,001	-2,00 (-2,79; -1,21)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	0,2	0,3	100	0,37	0,4	101	<0,001	-0,17 (-0,27; -0,07)
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,6	2,4	100	4,8	3,6	101	<0,001	-2,20 (-3,05; -1,35)

**Tab. 45. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<i>Skóra gładka</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	-70,6	23,8	100	-41,8	33,8	101	<0,001	-28,80 (-36,88; -20,72)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	-80	26	100	-57,8	35,7	101	<0,001	-22,20 (-30,83; -13,57)
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	-72,2	22,0	100	-43,7	31,6	101	<0,001	-28,50 (-36,02; -20,98)

Ponadto w badaniu Lebwohl 2016 wykazano większą szansę uzyskania 50-procentowej redukcji wyniku mPASI względem wartości wyjściowej, po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z terapią CAL w postaci piany dla wszystkich analizowanych obszarów ciała:

- skóra gładka (OR=5,18; 95%CI: 2,76; 9,71; p<0,001; RD=36; 95%CI: 24; 49; p<0,001; Tab. 46; Tab. 47);
- owłosiona skóra głowy (OR=4,88; 95%CI: 2,32; 10,28; p<0,001; RD=27; 95%CI: 15; 38; p<0,001; Tab. 46; Tab. 47);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (OR=6,03; 95%CI: 3,11; 11,70; p<0,001; RD=38; 95%CI: 25; 50; p<0,001; Tab. 46; Tab. 47).

Tab. 46. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			P
		n	N	%	n	N	%	
<i>Skóra gładka</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	80	100	80,0	44	101	43,6	<0,001
<i>Owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	89	100	89,0	63	101	62,4	<0,001
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	84	100	84,0	47	101	46,5	<0,001

Tab. 47. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
<i>Skóra gładka</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	5,18 (2,76; 9,71) p<0,001	36 (24; 49) p<0,001	3 (2; 4)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	4,88 (2,32; 10,28) p<0,001	27 (15; 38) p<0,001	4 (3; 7)
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	6,03 (3,11; 11,70) p<0,001	38 (25; 50) p<0,001	3 (2; 4)

Terapia CAL/BMD w postaci piany skutkowała również większą szansą uzyskania 75-procentowej redukcji wyniku mPASI (mPASI-75) po 4 tygodniach terapii w porównaniu z terapią CAL w postaci piany dla wszystkich analizowanych obszarów ciała:

- skóra gładka (OR=4,43; 95%CI: 2,33; 8,43; p<0,001; RD=31; 95%CI: 19; 43; p=0,005; Tab. 48; Tab. 49);
- owłosiona skóra głowy (OR=2,65; 95%CI: 1,47; 4,78; p=0,001; RD=23; 95%CI: 9; 36; p<0,001; Tab. 48; Tab. 49);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (OR=5,53; 95%CI: 2,85; 10,73; p<0,001; RD=35; 95%CI: 23; 47; p<0,001; Tab. 48; Tab. 49).

**Tab. 48. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			P
		n	N	%	n	N	%	
<i>Skóra gładka</i>								
Lebw ohl 2016	4 tyg.	49	100	49,0	18	101	17,8	<0,001
<i>Owłosiona skóra głowy</i>								
Lebw ohl 2016	4 tyg.	73	100	73,0	51	101	50,5	0,001
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>								
Lebw ohl 2016	4 tyg.	51	100	51,0	16	101	15,8	<0,001

**Tab. 49. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.**

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
<i>Skóra gładka</i>				
Lebw ohl 2016	4 tyg.	4,43 (2,33; 8,43) p<0,001	31 (19; 43) p=0,005	3 (2; 5)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>				
Lebw ohl 2016	4 tyg.	2,65 (1,47; 4,78) p=0,001	23 (9; 36) p<0,001	4 (3; 11)
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>				
Lebw ohl 2016	4 tyg.	5,53 (2,85; 10,73) p<0,001	35 (23; 47) p<0,001	3 (2; 4)

4.2.5.3.4 Ocena nasilenia świądu w skali VAS

W badaniu Lebw ohl 2016 wykazano, że 4-tygodniowa terapia CAL/BMD w postaci piany skutkowała znamienne większą redukcją nasilenia świądu w skali VAS względem wartości wyjściowej w porównaniu z terapią CAL w postaci piany (MD=-13,10; 95%CI: -21,08; -5,12; p=0,002 Tab. 50).

**Tab. 50. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: zmiana nasilenia świądu w skali VAS.**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Lebw ohl 2016	4 tyg.	-43,4	29,5	100	-30,3	28,2	101	0,002	-13,10 (-21,08; -5,12)

4.2.5.3.5 Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI

W badaniu Lebwohl 2016 wykazano, że 4-tygodniowa terapia CAL/BMD w postaci piany skutkowała znamienne większą redukcją wyniku kwestionariusza DLQI względem wartości wyjściowej w porównaniu z terapią CAL w postaci piany (MD=-3,30; 95%CI: -4,77; -1,83; p<0,001; Tab. 51). Wynik DLQI może uzyskać wartość od 0 do 30.

Tab. 51. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			CAL piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Lebwohl 2016	4 tyg.	-8,2	5,1	100	-4,9	5,5	101	<0,001	-3,30 (-4,77; -1,83)

4.2.5.4 CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany

4.2.5.4.1 Powodzenie leczenia w ocenie badacza

W badaniu Lebwohl 2016 wykazano, że po 4 tygodniach terapii znamienne częściej raportowano powodzenie terapii w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z leczonymi BMD w postaci piany jeżeli oceniano wyłącznie skórę gładką (OR=1,85; 95%CI: 1,04; 3,29; p=0,037; OR=14; 95%CI: 1; 28; p=0,035; Tab. 52; Tab. 53). Jednocześnie wykazano trend w kierunku większej częstości występowania powodzenia leczenia w ocenie badacza w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany jeżeli oceniano skórę gładką i owłosioną skórę głowy jednocześnie (OR=1,76; 95%CI: 0,99; 3,14; p=0,053; Tab. 52; Tab. 53) oraz brak statystycznie istotnej różnicy między grupami jeżeli oceniano wyłącznie owłosioną skórę głowy.

Tab. 52. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie badacza.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			BMD piany			p
		n	N	%	n	N	%	
<i>Skóra gładka</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	45	100	45,0	31	101	30,7	0,042
<i>Owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	53	100	53,0	48	101	47,5	0,482
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	45	100	45,0	32	101	31,7	0,06

Tab. 53. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
<i>Skóra gładka</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	1,85 (1,04; 3,29) p=0,037	14 (1; 28) p=0,035	7 (4; 96)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	1,25 (0,72; 2,17) p=0,438	-	-
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	1,76 (0,99; 3,14) p=0,053	-	-

4.2.5.42 Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta

W badaniu Lebwohl 2016 powodzenie leczenia po 4 tygodniach terapii było znamienne częściej raportowane przez leczonych CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z leczonymi BMD w postaci piany (OR=2,20; 95%CI: 1,25; 3,86; p=0,006; RD=19; 95%CI: 6; 33; p=0,005; Tab. 54; Tab. 55).

Tab. 54. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			BMD piana			p
		n	N	%	n	N	%	
Lebwohl 2016	4 tyg.	60	100	60,0	41	101	40,6	0,007

Tab. 55. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,20 (1,25; 3,86) p=0,006	19 (6; 33) p=0,005	5 (3; 17)

4.2.5.43 Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI

W badaniu Lebwohl 2016 wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych BMD w postaci piany pod względem wyniku wskaźnika mPASI dla następujących obszarów ciała:

- skóra gładka (MD -1,00; 95%CI: -1,70; -0,30; p<0,001; Tab. 56);

- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (MD -1,00; 95%CI: -1,74; -0,26; p<0,001; Tab. 56).

Wskaźnik mPASI dla skóry gładkiej przyjmuje wartości od 0 (brak zmian) do 64,8 (ciężkie zmiany), dla owłosionej skóry głowy od 0 (brak zmian) do 3,6 (ciężkie zmiany) a dla skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy łącznie od 0 (brak zmian) do 68,4 (ciężkie zmiany).

Jednocześnie wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych BMD w postaci piany pod względem procentowej redukcji wyniku mPASI względem wartości wyjściowej dla wszystkich analizowanych obszarów ciała:

- skóra gładka (MD=-16,00; 95%CI: -23,87; -8,13; p<0,001; Tab. 56;
- Tab. 57);
- owłosiona skóra głowy (MD=-8,80; 95%CI: -17,15; -0,45; p=0,040; Tab. 56;
- Tab. 57);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (MD=-16,00; 95%CI: -23,51; -8,49; p<0,001; Tab. 56;
- Tab. 57).

Tab. 56. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: wynik wskaźnika mPASI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			BMD piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<i>Skóra gładka</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,4	2,2	100	3,4	2,8	101	<0,001	-1,00 (-1,70; -0,30)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	0,18	0,25	100	0,26	0,38	101	0,058	-0,08 (-0,17; 0,01)
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,6	2,4	100	3,6	2,9	101	<0,001	-1,00 (-1,74; -0,26)

**Tab. 57. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			BMD piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<i>Skóra gładka</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	-70,6	23,8	100	-54,6	32,5	101	<0,001	-16,00 (-23,87; -8,13)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	-80,0	26,0	100	-71,2	33,9	101	0,040	-8,80 (-17,15; -0,45)
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>									
Lebwohl 2016	4 tyg.	-72,2	22,0	100	-56,2	31,5	101	<0,001	-16,00 (-23,51; -8,49)

Ponadto w badaniu Lebwohl 2016 wykazano większą szansę uzyskania 50-procentowej redukcji wyniku mPASI względem wartości wyjściowej, po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z terapią BMD w postaci piany dla następujących obszarów ciała:

- skóra gładka (OR=2,73; 95%CI: 1,45; 5,14; p=0,002; RD=21; 95%CI: 8; 33; p=0,001; Tab. 58; Tab. 59);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (OR=3,59; 95%CI: 1,84; 6,98; p<0,001; RD=25; 95%CI: 13; 37; p<0,001; Tab. 58; Tab. 59).

**Tab. 58. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50).**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			BMD piany			p
		n	N	%	n	N	%	
<i>Skóra gładka</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	80	100	80,0	60	101	59,4	0,002
<i>Owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	89	100	89,0	80	101	79,2	0,082
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	84	100	84,0	60	101	59,4	<0,001

**Tab. 59. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50). Parametry względne i bezwzględne.**

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
<i>Skóra gładka</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,73 (1,45; 5,14) p=0,002	21 (8; 33) p=0,001	1 (1; 2)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,12 (0,96; 4,68) p=0,062	-	-
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	3,59 (1,84; 6,98) p<0,001	25 (13; 37) p<0,001	4 (3; 8)

Terapia CAL/BMD w postaci piany skutkowała również większą szansą uzyskania 75-procentowej redukcji wyniku mPASI (mPASI-75) po 4 tygodniach terapii w porównaniu z terapią BMD w postaci piany dla następujących obszarów ciała:

- skóra gładka (OR=1,89; 95%CI: 1,07; 3,35; p=0,028; RD=15; 95%CI: 2; 29; p=0,025; Tab. 60; Tab. 61);
- skóra gładka i owłosiona skóra głowy (OR=2,05; 95%CI: 1,16; 3,62; p=0,013; RD=17; 95%CI: 4; 31; p=0,011; Tab. 60; Tab. 61).

**Tab. 60. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczy-
cy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			BMD piana			p
		n	N	%	n	N	%	
<i>Skóra gładka</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	49	100	49,0	34	101	34,0	0,032
<i>Owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	73	100	73,0	66	101	65,3	0,286
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>								
Lebwohl 2016	4 tyg.	51	100	51,0	34	101	33,7	0,015

Tab. 61. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
<i>Skóra gładka</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	1,89 (1,07; 3,35) p=0,028	15 (2; 29) p=0,025	7 (4; 53)
<i>Owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	1,43 (0,78; 2,62) p=0,241	-	-
<i>Skóra gładka i owłosiona skóra głowy</i>				
Lebwohl 2016	4 tyg.	2,05 (1,16; 3,62) p=0,013	17 (4; 31) p=0,011	6 (3; 26)

4.2.5.4.4 Ocena nasilenia świądu w skali VAS

W badaniu Lebwohl 2016 wykazano brak statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych BMD w postaci piany pod względem redukcji nasilenia świądu w skali VAS (p=0,726; Tab. 62).

Tab. 62. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: zmiana nasilenia świądu w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			BMD piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Lebwohl 2016	4 tyg.	-43,4	29,5	100	-44,8	26,9	101	0,726	1,40 (-6,41; 9,21)

4.2.5.4.5 Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI

W badaniu Lebwohl 2016 wykazano brak statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych BMD w postaci piany pod względem redukcji wyniku kwestionariusza DLQI (p=0,96; Tab. 63). Wynik DLQI może uzyskać wartość od 0 do 30.

Tab. 63. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			BMD piany			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Lebwohl 2016	4 tyg.	-8,2	5,1	100	-8,2	6,5	101	0,96	0,00 (-1,61; 1,61)

4.2.5.5 CAL/BMD w postaci piany vs placebo (piana, maść, żel)

4.2.5.5.1 Powodzenie leczenia w ocenie badacza

Metaanaliza danych z 3 badań wskazała na znamienne większą szansę uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) w porównaniu z terapią placebo (OR=20,13; 95%CI: 11,32; 35,77; p<0,001; RD=44; 95%CI: 35; 52; p<0,001; Tab. 64; Tab. 65; Ryc. 2; Ryc. 3). Dodatkowo w badaniu PSO-ABLE wykazano, większą skuteczność CAL/BMD piany nad placebo również po 12 tygodniach terapii (OR=6,82; 95%CI: 2,96; 15,73; p<0,001; RD=34; 95%CI: 24; 44; p<0,001; Tab. 64; Tab. 65).

Tab. 64. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza.

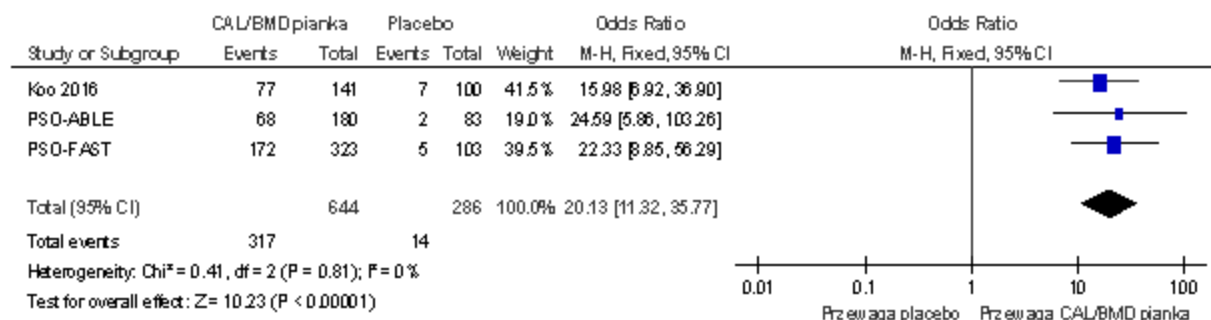
Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piana, maść, żel			p
		n	N	%	n	N	%	
Koo 2016	4 tyg.	77	141	54,6	7	100	7,0	<0,001
PSO-ABLE	4 tyg.	68	180	37,8	2	83	2,4	<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	172*	323	53,3	5**	103	4,9	<0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	78	175	44,6	7	67	10,4	<0,001

Wartości podane w publikacji i raporcie z badania:
*172,1 (53,3%); **4,9 (4,8%)

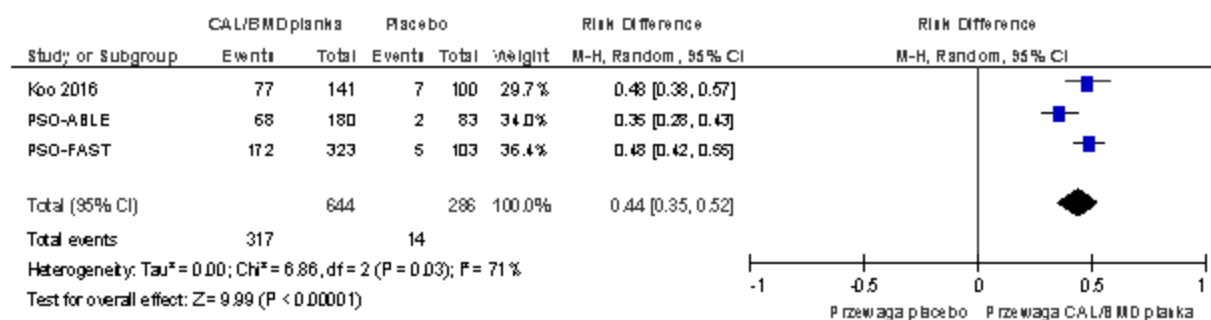
Tab. 65. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
Koo 2016	4 tyg.	20,13 (11,32; 35,77) p<0,001	44 (35; 52) p<0,001	2 (2; 3)
PSO-ABLE	4 tyg.			
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	6,89 (2,98; 15,93) p<0,001	34 (24; 45) p<0,001	3 (2; 4)

Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



4.2.5.5.2 Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta

Metaanaliza danych z 3 badań wskazała na znamienne większą szansę uzyskania powodzenia leczenia w ocenie pacjenta po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) w porównaniu z terapią placebo (OR=7,18; 95%CI: 5,04; 10,23; p<0,001; RD=42; 95%CI: 36, 48; p<0,001; Tab. 66; Tab. 67; Ryc. 4; Ryc. 5). Dodatkowo w badaniu PSO-ABLE wykazano, większą skuteczność CAL/BMD piany nad placebo również po 12 tygodniach terapii (OR=6,32; 95%CI: 3,29; 12,13; p<0,001; RD=42; 95%CI: 30; 54; p<0,001; Tab. 66; Tab. 67).

Tab. 66. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.

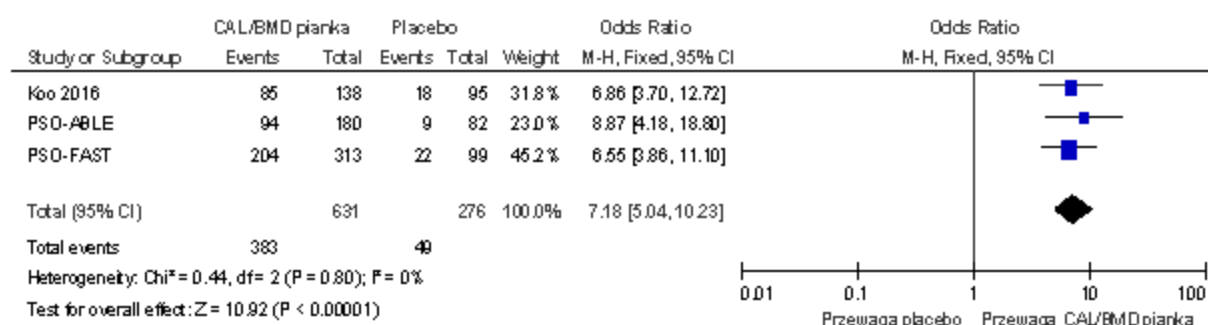
Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maś, żel			p
		n	N	n	N	n	N	
Koo 2016	4 tyg.	85	138	61,6	18	95	18,9	<0,001
PSO-ABLE	4 tyg.	94	180	52,2	9	82	11,0	<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	204	313	65,2	22	99	22,2	<0,001

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD pianka			Placemo pianka, maść, żel			p
		n	N	n	N	n	N	
PSO-ABLE	12 tyg.	113	175	64,6	15	67	22,4	<0,001

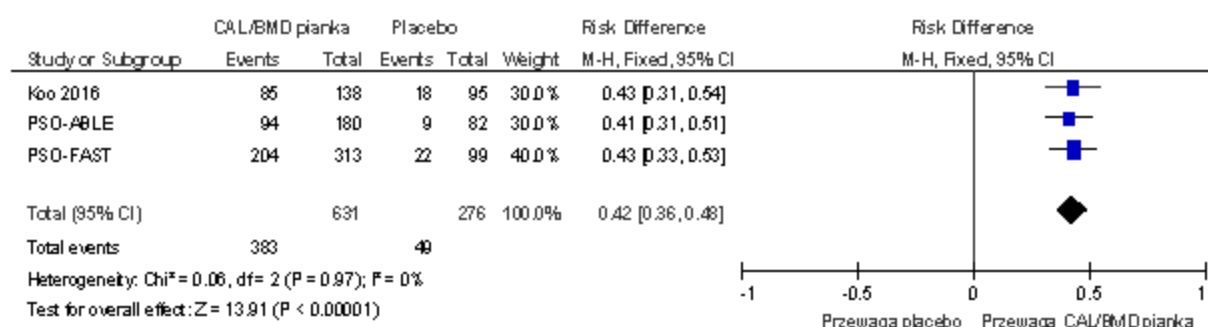
Tab. 67. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
Koo 2016	4 tyg.	7,18 (5,04; 10,23) p<0,001	42 (36; 48) p<0,001	2 (2; 3)
PSO-ABLE	4 tyg.			
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	6,32 (3,29; 12,13) p<0,001	42 (30; 54) p<0,001	2 (2; 3)

Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta po 4 tyg. terapii. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



4.2.5.5.3 Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI

Metaanaliza 2 badań (PSO-ABLE i PSO-FAST) wskazała na przewagę terapii CAL/BMD w postaci piany nad placebo pod względem uzyskanego wyniku mPASI po 4 tygodniach terapii (MD = -3,33; 95%CI: -4,03; -2,62; p < 0,001; Tab. 68; Ryc. 6). Wyniki badania PSO-

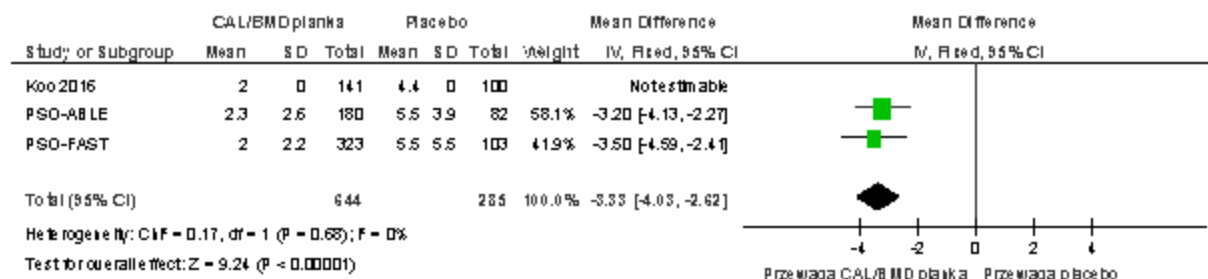
ABLE wskazały, że znamienne różnica między grupami na poziomie 3 punktów utrzymywała się również po 12 tygodniach terapii (MD=-3,10; 95%CI: -4,65; -1,55; p<0,001; Tab. 68). Wynik wskaźnika mPASI dla skóry gładkiej zawiera się w zakresie od 0 (brak zmian) do 64,8 (ciężkie zmiany).

Jednocześnie metaanaliza badań Koo 2016 i PSO-FAST wskazała na większą skuteczność 4-tygodniowej terapii CAL/BMD w postaci piany nad placebo pod względem redukcji wyniku mPASI (MD=-43,61; 95%CI: -49,60; -37,62; p<0,001; Tab. 69; Ryc. 7).

Tab. 68. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: wynik wskaźnika mPASI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Koo 2016	4 tyg.	2,0	-	141	4,4	-	100	-	-2,4
PSO-ABLE	4 tyg.	2,3	2,6	180	5,5	3,9	82	<0,001	-3,33 (-4,03; -2,62) p<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	2,0	2,2	323	5,5	5,5	103	<0,001	
PSO-ABLE	12 tyg.	2,0	3,0	175	5,1	6,2	67	<0,001	-3,10 (-4,65; -1,55) p<0,001

Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: wynik wskaźnika mPASI po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.

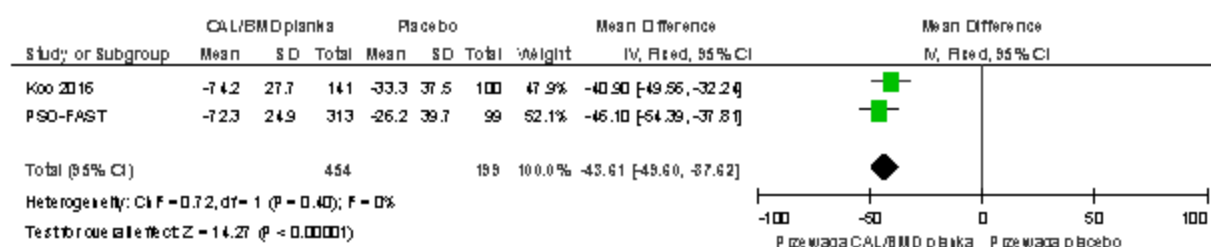


Tab. 69. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Koo 2016	4 tyg.	-74,2 [^]	27,7 [^]	141	-33,3 [^]	37,5 [^]	100	<0,001	-43,61 (-49,60; -37,62) p<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	-72,3	24,9	313	-26,2	39,7	99	<0,001	

[^]dane skorygowane

Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.



Metaanaliza danych z 3 badań wskazała na znamienne większą szansę uzyskania 50-procentowej redukcji mPASI po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) w porównaniu z terapią placebo (OR=11,88; 95%CI: 8,52; 16,57; p<0,001; RD=54; 95%CI: 48; 60; p<0,001; Tab. 70; Tab. 71; Ryc. 8; Ryc. 9). Dodatkowo w badaniu PSO-ABLE wykazano, większą skuteczność CAL/BMD piany nad placebo również po 12 tygodniach terapii (OR=7,31; 95%CI: 3,89; 13,75; p<0,001; RD=42; 95%CI: 29; 55; p<0,001; Tab. 70; Tab. 71).

Tab. 70. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (m PASI-50).

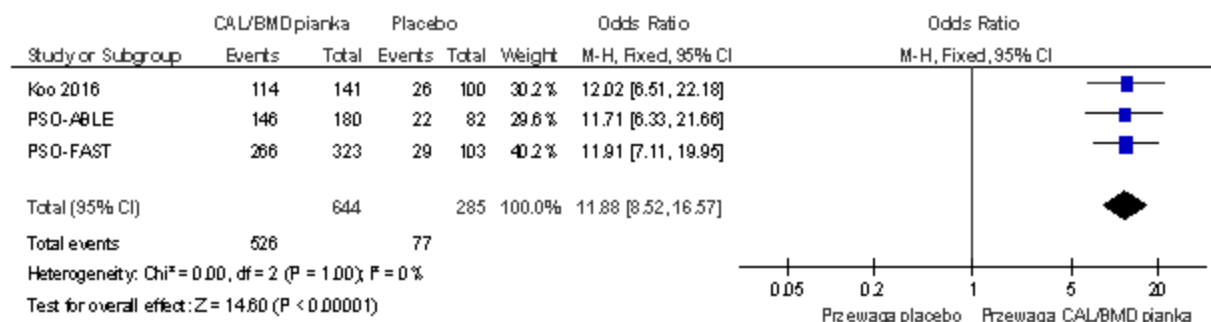
Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p
		n	N	%	n	N	%	
Koo 2016	4 tyg.	114	141	80,9	26	100	26,0	<0,001
PSO-ABLE	4 tyg.	146	180	81,1	22	82	26,8	<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	266*	323	82,4	29**	103	28,2	<0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	147	175	84,0	28	67	41,8	<0,001

Wartości podane w publikacji i raporcie z badania:
*265,8 (82,3%); **28,9 (28,0%)

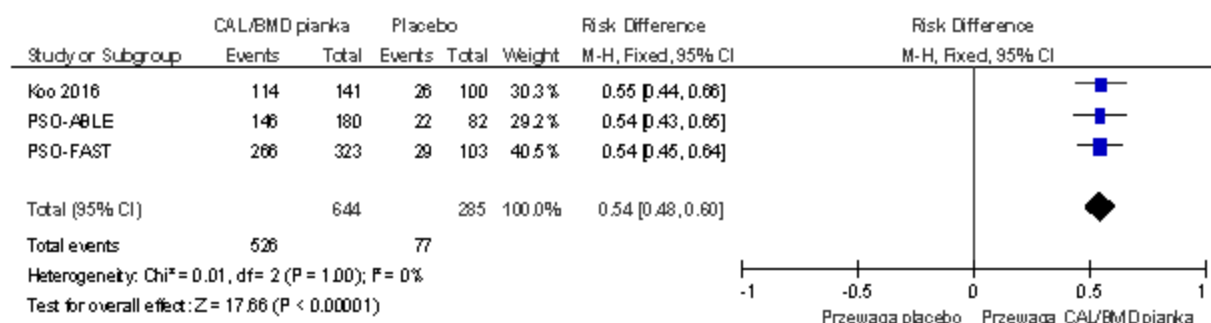
Tab. 71. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (m PASI-50). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
Koo 2016	4 tyg.	11,88 (8,52; 16,57) p<0,001	54 (48; 60) p<0,001	2 (2; 2)
PSO-ABLE	4 tyg.			
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	7,31 (3,89; 13,75) p<0,001	42 (29; 55) p<0,001	2 (2; 3)

Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50) po 4 tyg terapii. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50) po 4 tyg terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ponadto metaanaliza danych z 3 badań wskazała na znamienne większą szansę uzyskania 75-procentowej redukcji mPASI po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany (preparat Enstilar®) w porównaniu z terapią placebo (OR=17,01; 95%CI: 10,11; 28,60; p<0,001; RD=46; 95%CI: 41; 51; p<0,001; Tab. 72; Tab. 73; Ryc. 10; Ryc. 11). Wyniki badania PSO-ABLE wykazały, że większa skuteczność CAL/BMD piany nad placebo utrzymywała się również po 12 tygodniach terapii (OR=6,10; 95%CI: 3,14; 11,84; p<0,001; RD=41; 95%CI: 29; 53; p<0,001; Tab. 72; Tab. 73).

Tab. 72. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).

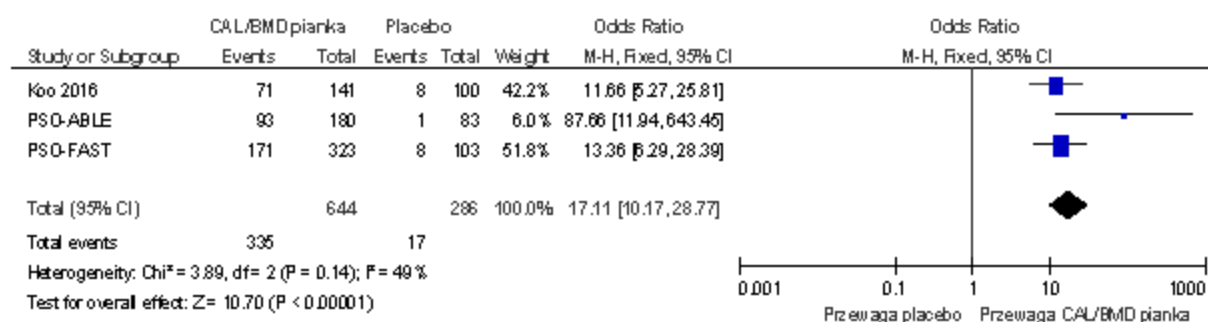
Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p
		n	N	%	n	N	%	
Koo 2016	4 tyg.	71	141	50,4	8	100	8,0	<0,001
PSO-ABLE	4 tyg.	93	180	51,7	1	83	1,2	<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	171*	323	52,9	8**	103	7,8	<0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	108	175	61,7	14	67	20,9	<0,001

Wartości podane w publikacji i raporcie z badania:
*170,7 (52,9%); 8,4 (8,2%)

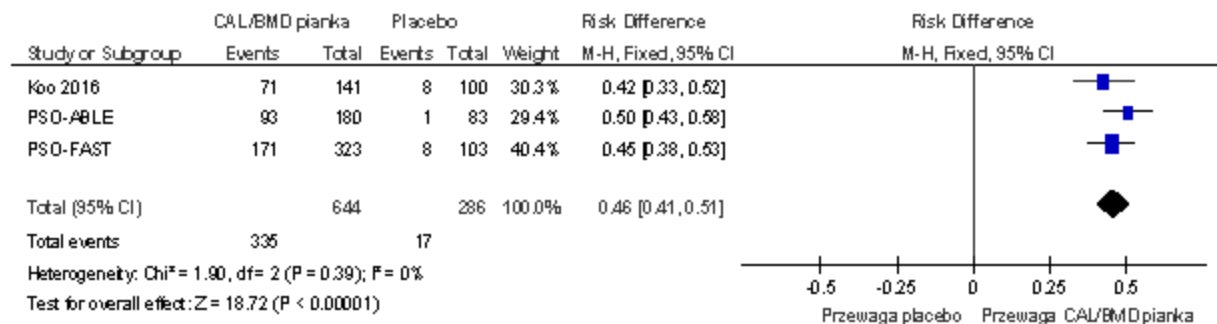
Tab. 73. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
Koo 2016	4 tyg.	17,11 (10,17; 28,77) p<0,001	46 (41; 51) p<0,001	2 (2;2)
PSO-ABLE	4 tyg.			
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	6,10 (3,14; 11,84) p<0,001	41 (29; 53) p<0,001	3 (2;4)

Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.



**Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczy-
cy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75) po 4 tyg. terapii. Miara wy-
ników: różnica ryzyka.**



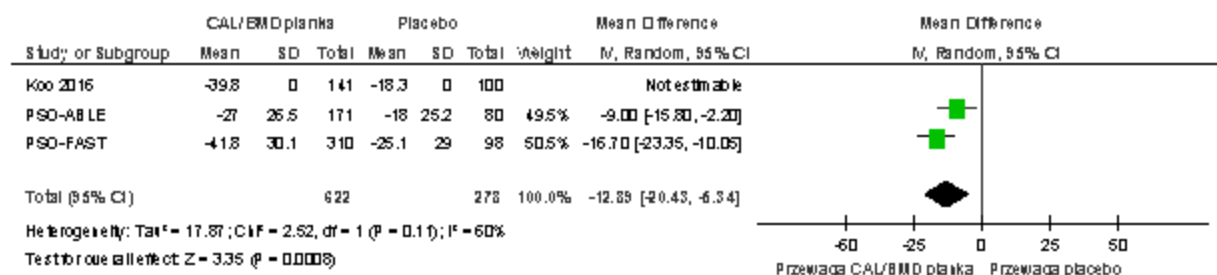
4.2.5.5.4 Ocena nasilenia świądu w skali VAS

Metaanaliza 2 badań wykazała przewagę terapii CAL/BMD w postaci piany nad placebo pod względem redukcji nasilenia świądu względem wartości wyjściowej w skali VAS po 4 tygodniach stosowania (MD=-12,94; 95%CI: -17,69; -8,18; p<0,001; Tab. 74; Ryc. 12). Jednakże w badaniu PSO-ABLE wykazano brak znamiennej różnicy między grupami po 12 tygodniach terapii (p=0,322; Tab. 74).

**Tab. 74. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczy-
cy skóry gładkiej: redukcja nasilenia świądu w skali VAS.**

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Koo 2016	4 tyg.	-39,8	-	141	-18,3	-	100	-	-12,94 (-17,69; -8,18) p<0,001
PSO-ABLE	4 tyg.	-27,0	26,5	171	-18,0	25,2	80	0,010	
PSO-FAST	4 tyg.	-41,8	30,1	310	-25,1	29,0	98	<0,001	
PSO-ABLE	12 tyg.	-28,1	28,4	165	-23,8	30,5	67	0,322	-4,30 (-12,79; 4,19)

**Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczy-
cy: redukcja nasilenia świądu w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różni-
ca.**



Metaanaliza 2 badań wskazała na znamienne większą szansę uzyskania 70-procentowej redukcji świądu w skali VAS po 4 tygodniach terapii CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z placebo (OR=6,52; 95%CI: 4,45; 9,56; p<0,001; RD=42; 95%CI: 34; 50; p<0,001; Tab. 75; Tab. 76; Ryc. 13; Ryc. 14). Wyniki 12-tygodniowej obserwacji w badaniu PSO-ABLE wskazały, że po tym okresie terapii szansa uzyskania 70-procentowej redukcji świądu w skali VAS była nadal statystycznie istotnie większa w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z grupą leczonych placebo (OR=3,52; 95%CI: 1,94; 6,38; p<0,001; RD=29; 95%CI: 15; 42; p<0,001; Tab. 75; Tab. 76).

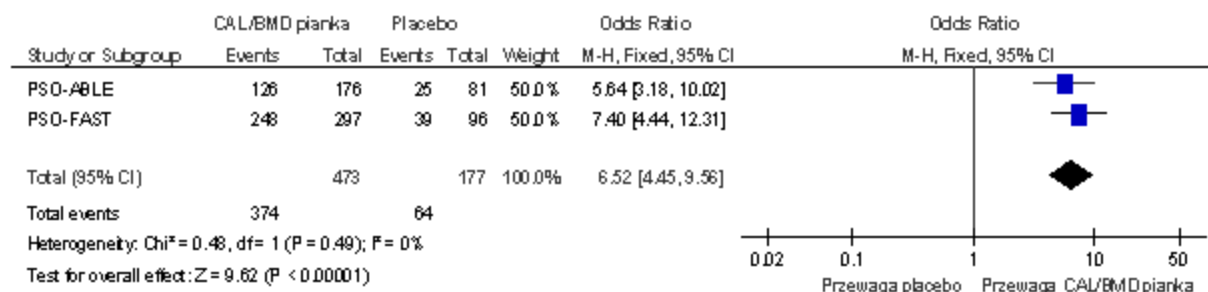
Tab. 75. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	126	176	71,6	25	81	30,9	<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	248	297	83,5	39	96	40,6	<0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	132	173	76,3	32	67	47,8	<0,001

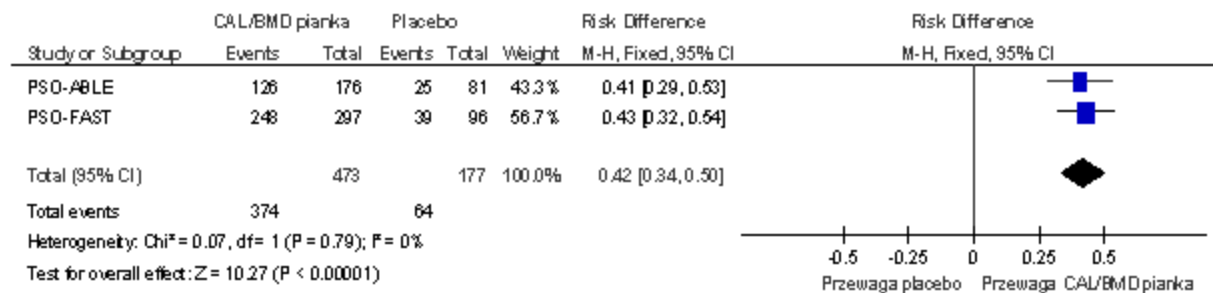
Tab. 76. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	6,52 (4,45; 9,56) p<0,001	42 (34; 50) p<0,001	2 (2; 3)
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	3,52 (1,94; 6,38) p<0,001	29 (15; 42) p<0,001	4 (2; 7)

Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka



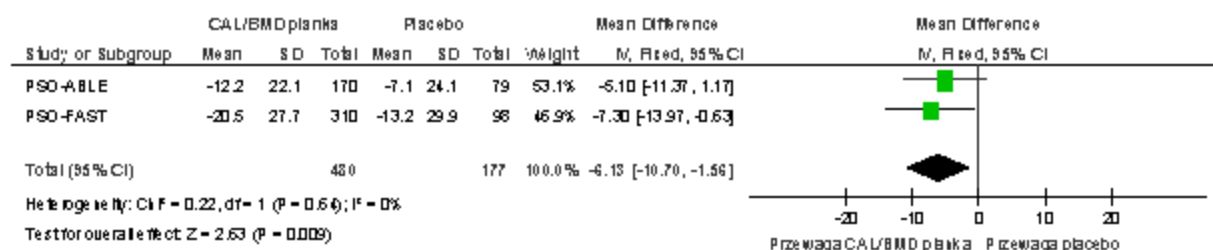
4.2.5.5 Ocena bezsenności wywołanej świądem w skali VAS

Metaanaliza 2 badań wykazała przewagę terapii CAL/BMD w postaci piany nad placebo pod względem redukcji bezsenności spowodowanej świądem względem wartości wyjściowej w skali VAS po 4 tygodniach stosowania (MD=-6,13; 95%CI: -10,70; -1,56; p=0,009; Tab. 77; Ryc. 15). Jednakże w badaniu PSO-ABLE wykazano brak znamiennej różnicy między grupami po 12 tygodniach terapii (p=0,722; Tab. 77).

Tab. 77. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	-12,2	22,1	170	-7,1	24,1	79	0,112	-6,13 (-10,70; -1,56) p=0,009
PSO-FAST	4 tyg.	-20,5	27,7	310	-13,2	29,9	98	0,033	
PSO-ABLE	12 tyg.	-12,6	24,3	164	-11,3	25,5	67	0,722	-1,30 (-8,45; 5,85)

Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.



Metaanaliza 2 badań wskazała na znamienne większą szansę uzyskania 70-procentowej redukcji bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS po 4 tygodniach terapii CLA/BMD w postaci piany w porównaniu z placebo (OR=2,92; 95%CI: 1,98; 4,29; p<0,001; RD=25; 95%CI: 13; 37; p<0,001; Tab. 78; Tab. 79; Ryc. 16; Ryc. 17). Jednakże w

badaniu PSO-ABLE wykazano brak znamiennej różnicy między grupami po 12 tygodniach terapii ($p=0,193$; Tab. 78; Tab. 79).

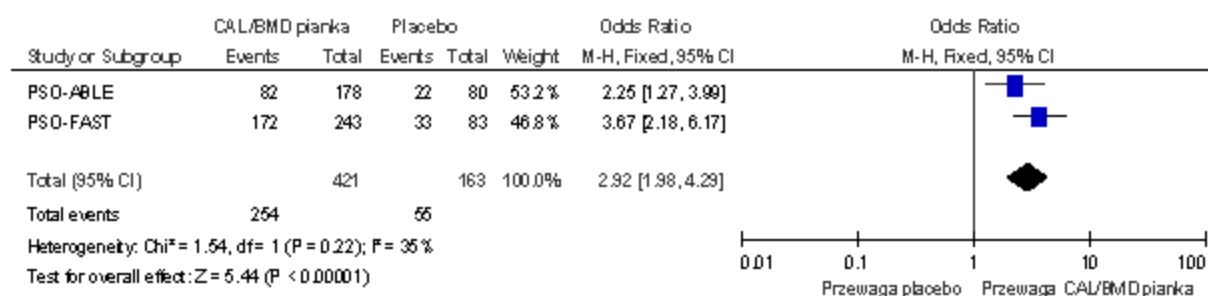
Tab. 78. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem w skali VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	82	178	46,1	22	80	27,5	0,006
PSO-FAST	4 tyg.	172	243	70,8	33	83	39,8	<0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	82	173	47,4	25	67	37,3	0,193

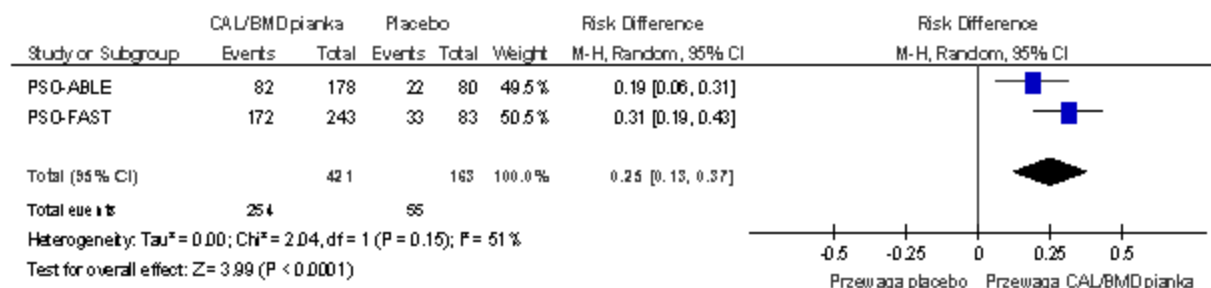
Tab. 79. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem w skali VAS. Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	2,92 (1,98; 4,29) $p<0,001$	25 (13; 37) $p<0,001$	4 (3; 8)
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	1,51 (0,85; 2,70) $p=0,160$	-	-

Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej światłem w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka



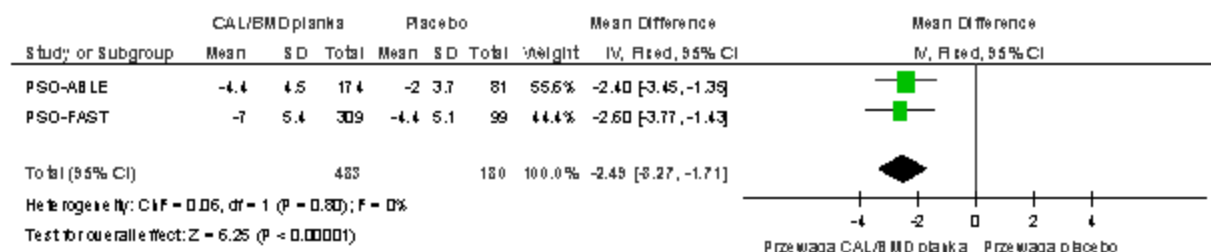
4.2.5.5.6 Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI

Metaanaliza 2 badań wykazała przewagę terapii CAL/BMD w postaci piany nad placebo pod względem zmniejszenia wyniku kwestionariusza DLQI względem wartości wyjściowej po 4 tygodniach stosowania (MD=-2,49; 95%CI: -3,27; -1,71; p<0,001; Tab. 80; Ryc. 18). Jednakże w badaniu PSO-ABLE wykazano brak znamiennej różnicy między grupami po 12 tygodniach terapii (p=0,292; Tab. 80). Wynik DLQI może uzyskać wartość od 0 do 30.

Tab. 80. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p	MD (95% CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	-4,4	4,5	174	-2,0	3,7	81	<0,001	-2,49 (-3,27; -1,71) p<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	-7,0	5,4	309	-4,4	5,1	99	<0,001	
PSO-ABLE	12 tyg.	-4,7	5,5	168	-3,8	6,0	66	0,292	-0,90 (-2,57; 0,77)

Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.



Metaanaliza 2 badań wskazała na przewagę CAL/BMD piany nad placebo pod względem szansy uzyskania klinicznie istotnej poprawy wyniku DLQI (poprawa o ≥ 5 punktów) po 4 tygodniach terapii (OR=3,69; 95%CI: 2,39; 5,71; p<0,001; RD=29; 95%CI: 19; 38;

p<0,001; Tab. 81; Tab. 82; Ryc. 19; Ryc. 20). Jednakże w badaniu PSO-ABLE wykazano brak znamiennej różnicy między grupami po 12 tygodniach terapii (p=0,562; Tab. 81; Tab. 82).

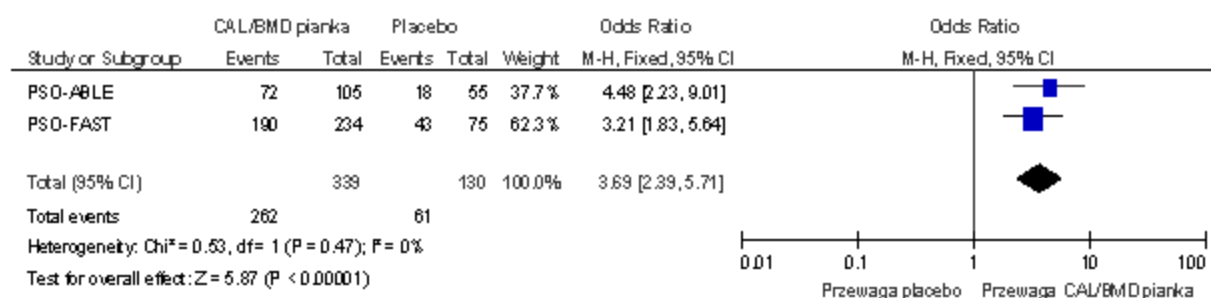
Tab. 81. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piana, maść, żel			p
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	72	105	68,6	18	55	32,7	<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	190	234	81,2	43	75	57,3	<0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	68	99	68,7	27	43	62,8	0,562

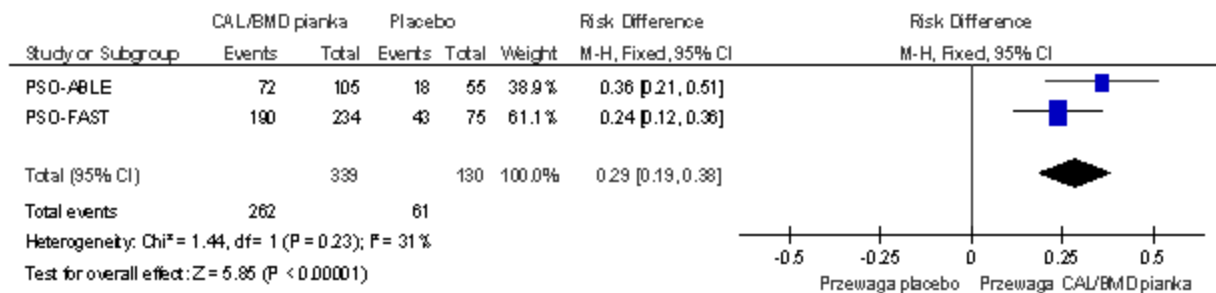
Tab. 82. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	3,69 (2,39; 5,71) p<0,001	29 (19; 38) p<0,001	4 (3; 5)
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	1,30 (0,61; 2,75) p=0,493	.	.

Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna) po 4 tyg terapii. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna) po 4 tyg terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



Jednocześnie metaanaliza 2 badań wskazała na przewagę CAL/BMD piany nad placebo pod względem szansy uzyskania wyniku DLQI w zakresie od 0 do 1, wskazującego na brak upośledzenia jakości życia, po 4 tygodniach terapii (OR=3,98; 95%CI: 2,62; 6,05; p<0,001; RD=29; 95%CI: 22; 36; p<0,001; Tab. 83; Tab. 84; Ryc. 21; Ryc. 22). Wyniki badania PSO-ABLE wykazały, że większa skuteczność CAL/BMD piany nad placebo utrzymywała się również po 12 tygodniach terapii (OR=4,82; 95%CI: 2,56; 9,07; p<0,001; RD=37; 95%CI: 24; 50; p<0,001; Tab. 83; Tab. 84).

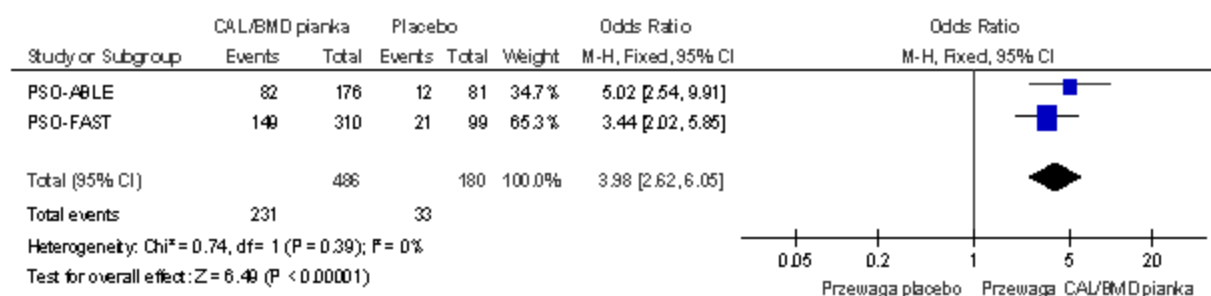
Tab. 83. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL).

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD pianka			Placebo piana, maść, żel			p
		n	N	%	n	N	%	
PSO-ABLE	4 tyg.	82	176	46,6	12	81	14,8	<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	149	310	48,1	21	99	21,2	<0,001
PSO-ABLE	12 tyg.	107	171	62,6	17	66	25,8	<0,001

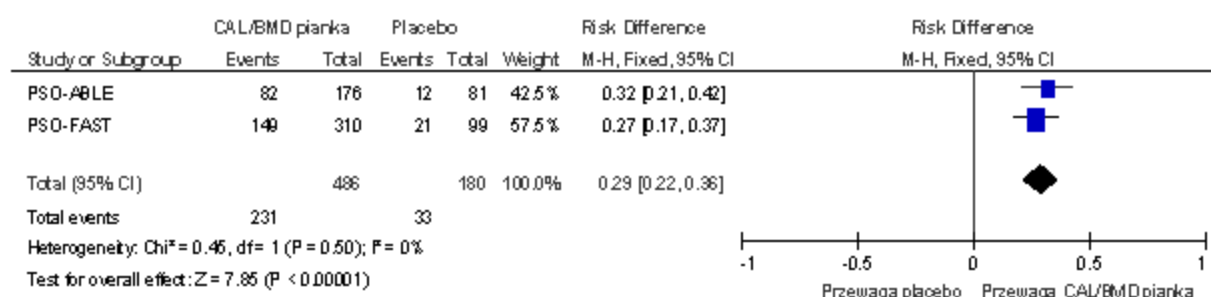
Tab. 84. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL). Parametry względne i bezwzględne.

Badanie	Czas trwania terapii	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
PSO-ABLE	4 tyg.	3,98 (2,62; 6,05) p<0,001	29 (22; 36) p<0,001	4 (3; 5)
PSO-FAST	4 tyg.			
PSO-ABLE	12 tyg.	4,82 (2,56; 9,07) p<0,001	37 (24; 50) p<0,001	3 (2; 4)

Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL) po 4 tyg terapii. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL) po 4 tyg terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



4.2.5.5.7 Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5Li EQ-5D-5L-PSO

W wyniku oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L i EQ-5D-5L-PSO wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych placebo pod względem poprawy EQ-5D-5L Index po 4 tygodniach terapii (MD=0,05; 95%CI: 0,03; 0,08; p<0,001; metaanaliza 2 badań; Tab. 85; Ryc. 23) i brak różnicy między grupami po 12 tygodniach terapii (p=0,614; badanie PSO-ABLE; Tab. 85). Wartość EQ Index zawiera się w zakresie od -0,594 do 1.

W przypadku oceny jakości życia skalą EQ VAS wykazano wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych placebo pod względem poprawy wyniku w skali EQ VAS po 4 tygodniach terapii (MD=3,77; 95%CI: 1,28; 6,26; p=0,003; metaanaliza 2 badań; Tab. 85; Ryc. 24) i brak różnicy między grupami po 12 tygodniach terapii (p=0,389; badanie PSO-ABLE; Tab. 85).

Ponadto analiza wyników kwestionariusza EQ-5D-5L i EQ-5D-5L-PSO wykazała, że w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z leczonymi placebo znamiennej więcej pacjentów zgłasza brak problemów w następujących domenach kwestionariusza:

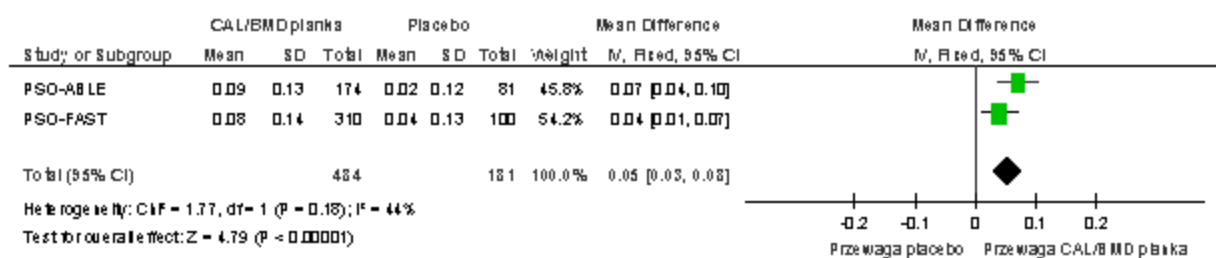
- zwykłe czynności po 4 tygodniach terapii (OR=1,90; 95%CI: 1,21; 2,98; p=0,005; RD=9; 95%CI: 2; 15; p=0,010; metaanaliza 2 badań; Tab. 86; Ryc. 27; Ryc. 28);

- ból/dyskomfort po 4 tygodniach terapii (OR=3,44; 95%CI: 2,42; 4,91; p<0,001; RD=30; 95%CI: 22; 38; p<0,001; metaanaliza 2 badań; Tab. 86; Ryc. 29; Ryc. 30);
- podrażnienie skóry po 4 tygodniach terapii (OR=5,05; 95%CI: 2,68; 9,51; p<0,001; RD=35; 95%CI: 24; 46; p<0,001; Tab. 86) oraz po 12 tygodniach terapii (OR=5,91; 95%CI: 3,00; 11,65; p<0,001; RD=40; 95%CI: 27; 52; p<0,001; Tab. 86);
- pewność siebie po 4 tygodniach terapii (OR=1,94; 95%CI: 1,14; 3,32; p=0,015; RD=16; 95%CI: 3; 29; p=0,016; Tab. 86) oraz po 12 tygodniach terapii (OR=2,47; 95%CI: 1,35; 4,51; p=0,003; RD=19; 95%CI: 6; 33; p=0,005; Tab. 86).

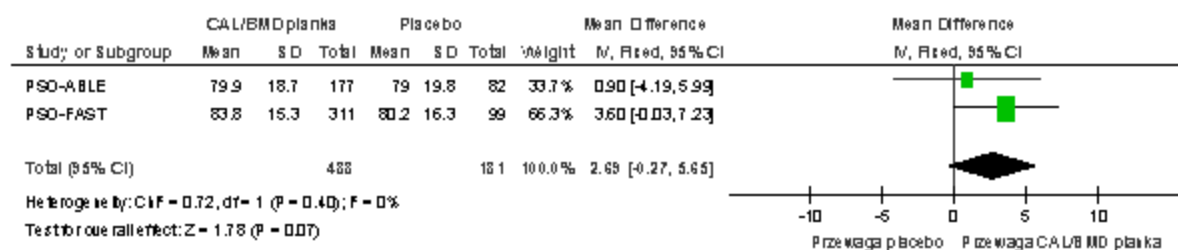
Tab. 85. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa EQ Index i poprawa EQ VAS.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<i>Poprawa EQ-5D-5L Index</i>									
PSO-ABLE	4 tyg.	0,09	0,13	174	0,02	0,12	81	<0,001	0,05 (0,03; 0,08) p<0,001
PSO-FAST	4 tyg.	0,08	0,14	310	0,04	0,13	100	0,005	
PSO-ABLE	12 tyg.	0,07	0,18	165	0,06	0,11	62	0,614	0,01 (-0,03; 0,05)
<i>Poprawa EQ VAS</i>									
PSO-ABLE	4 tyg.	4,0	15,9	176	1,6	13,2	82	0,205	3,77 (1,28; 6,26) p=0,003
PSO-FAST	4 tyg.	5,3	15,1	311	0,4	14,8	99	0,005	
PSO-ABLE	12 tyg.	6,6	15,4	170	4,6	16,2	66	0,389	2,00 (-2,54; 6,54)

Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana EQ Index po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.



Ryc. 24 Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana EQ VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica



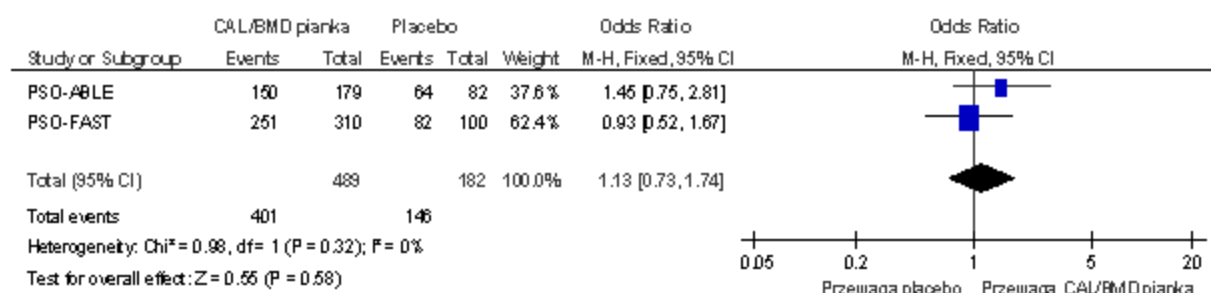
Tab. 86. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
<i>Poruszanie się</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	150	179	83,8	64	82	78,0	0,299	1,13 (0,73; 1,74) p=0,58 Ryc. 25	.	.
PSO-FAST	4 tyg.	251	310	81,0	82	100	82,0	0,884			
PSO-ABLE	12 tyg.	136	170	80,0	54	63	85,7	0,349	0,67 (0,30; 1,48) p=0,32	.	.
<i>Samaobstuga</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	171	179	95,5	74	82	90,2	0,162	1,30 (0,44; 3,86) p=0,64 Ryc. 26	.	.
PSO-FAST	4 tyg.	286	310	92,3	94	100	94,0	0,663			
PSO-ABLE	12 tyg.	162	171	94,7	59	63	93,7	0,755	1,22 (0,36; 4,11) p=0,748	.	.
<i>Zwykłe czynności</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	161	179	89,9	66	82	80,5	0,047	1,90 (1,21; 2,98) p=0,005 Ryc. 27	9 (2; 15) p=0,010 Ryc. 28	11 (7; 50)
PSO-FAST	4 tyg.	267	310	86,1	78	100	78,0	0,067			
PSO-ABLE	12 tyg.	149	171	87,1	53	63	84,1	0,528	1,28 (0,57; 2,87) p=0,553	.	.
<i>Ból/dyskomfort</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	125	179	69,8	28	82	34,1	<0,001	3,44 (2,42; 4,91) p<0,001 Ryc. 29	30 (22; 38) p<0,001 Ryc. 30	3 (3; 5)
PSO-FAST	4 tyg.	212	310	68,4	43	100	43,0	<0,001			

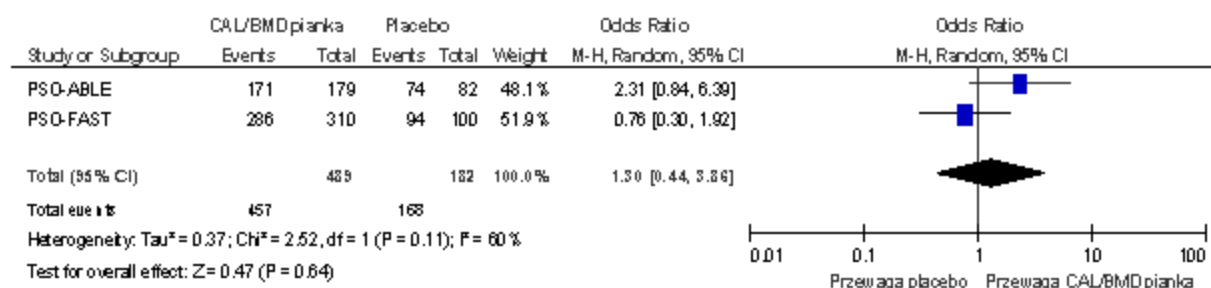
Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza kliniczna

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piana			Plac ebo piana, maść, żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
PSO-ABLE	12 tyg.	114	171	66,7	36	63	57,1	0,219	1,50 (0,83; 2,71) p=0,179	.	.
<i>Niepokój/przygnębienie</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	113	179	63,1	43	82	52,4	0,105	1,39 (0,97; 1,98) p=0,070 Ryc. 31	.	.
PSO-FAST	4 tyg.	223	310	71,9	67	100	67,0	0,410			
PSO-ABLE	12 tyg.	114	171	66,7	37	63	58,7	0,283	1,41 (0,78; 2,55) p=0,261		
<i>Podrażnienie skóry</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	95	179	53,1	15	82	18,3	<0,001	5,05 (2,68; 9,51) p<0,001	35 (24; 46) p<0,001	3 (2; 4)
PSO-ABLE	12 tyg.	103	174	59,2	13	66	19,7	<0,001	5,91 (3,00; 11,65) p<0,001	40 (27; 52) p<0,001	3 (2; 4)
<i>Pewność siebie</i>											
PSO-ABLE	4 tyg.	122	179	68,2	43	82	52,4	0,019	1,94 (1,14; 3,32) p=0,015	16 (3; 29) p=0,016	6 (4; 34)
PSO-ABLE	12 tyg.	134	174	77,0	38	66	57,6	0,004	2,47 (1,35; 4,51) p=0,003	19 (6; 33) p=0,005	5 (3; 17)

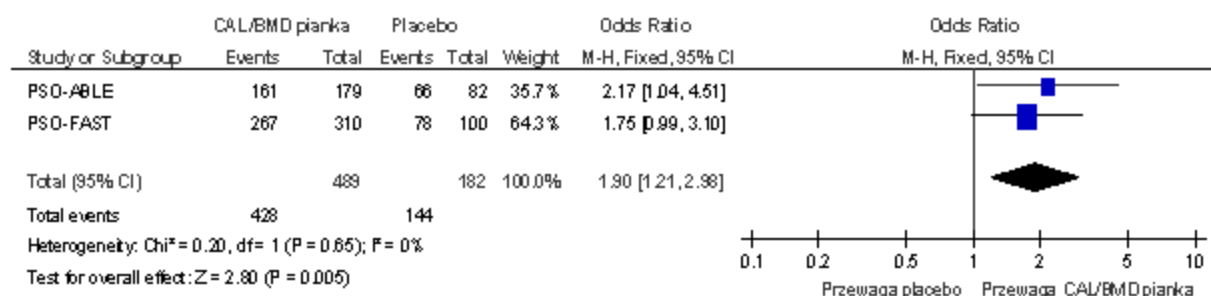
Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „poruszanie się” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg terapii. Miara wyników: iloraz szans.



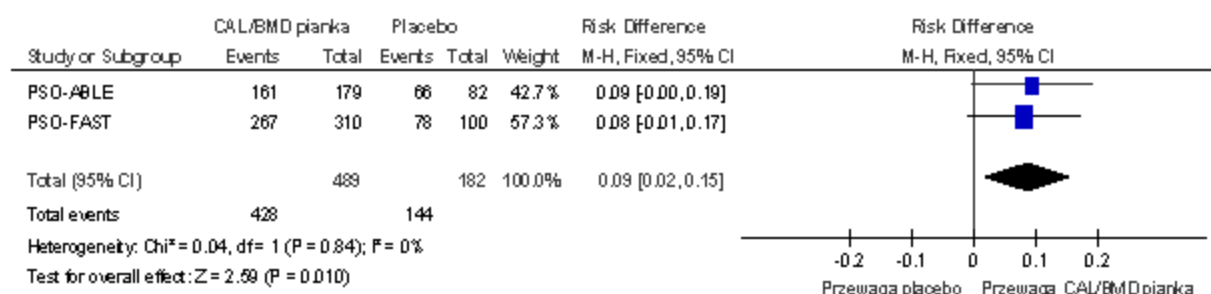
Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „sam obsługa” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg terapii. Miara wyników: iloraz szans.



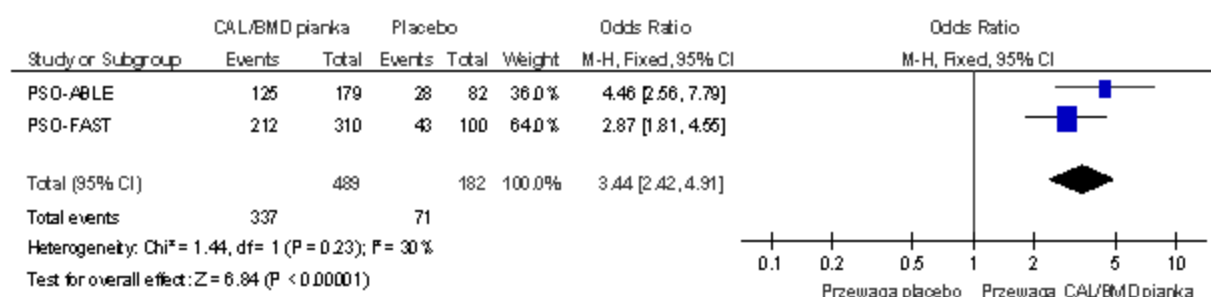
Ryc. 27. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „zwykłe czynności” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg terapii. Miara wyników: iloraz szans.



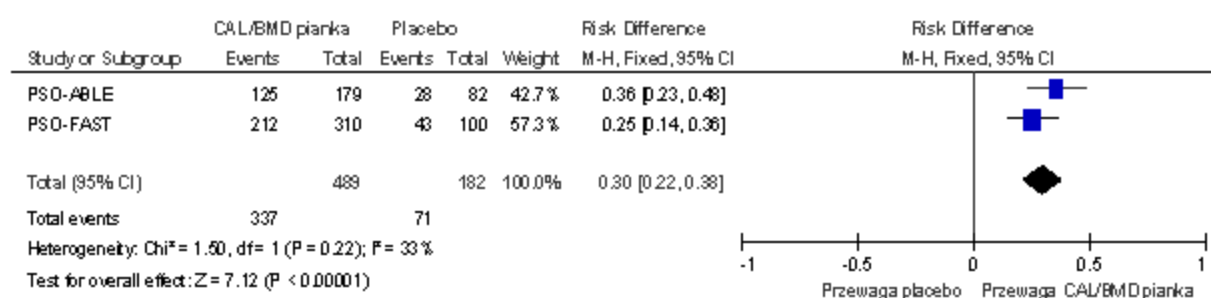
Ryc. 28. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci pianki vs placebo w terapii łuszczy-
cy: brak problemów w domenie „zwykłe czynności” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-
PSO po 4 tyg terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



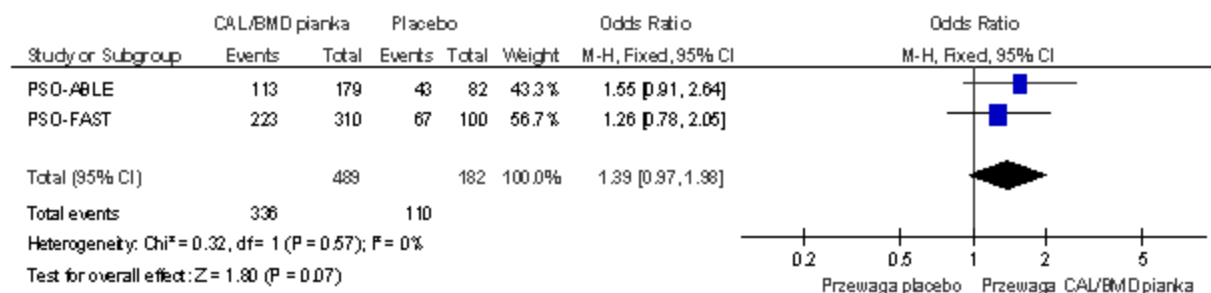
Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci pianki vs placebo w terapii łuszczy-
cy: brak problemów w domenie „ból/dyskomfort” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-
PSO po 4 tyg terapii. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 30. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci pianki vs placebo w terapii łuszczy-
cy: brak problemów w domenie „ból/dyskomfort” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-
PSO po 4 tyg terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 31. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „niepokój/przygnębienie” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.



4.2.5.5.8 Ocena jakości życia kwestionariuszem PQoL-12

W badaniu PSO-ABLE wykazano znamiennej różnicę między grupą leczonych CAL/BMD w postaci piany a leczonych placebo pod względem redukcji wyniku kwestionariusza PQoL-12 względem wartości wyjściowej po 4 tygodniach terapii (MD=-1,20; 95%CI: -1,73; -0,67; p<0,001; Tab. 87) i po 12 tygodniach terapii (MD=-0,90; 95%CI: -1,52; -0,28; p=0,005; Tab. 87). Całkowity wynik do uzyskania kwestionariuszem PQoL-12 mieści się w zakresie od 0 do 120.

Tab. 87. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku kwestionariusza PQoL-12.

Badanie	Czas trwania terapii	CAL/BMD piany			Placebo piana, maść, żel			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
PSO-ABLE	4 tyg.	-2,3	2,1	167	-1,1	1,8	70	<0,001	-1,20 (-1,73; -0,67)
PSO-ABLE	12 tyg.	-2,7	2,4	160	-1,8	1,9	56	0,005	-0,90 (-1,52; -0,28)

4.2.6 Bezpieczeństwo

4.2.6.1 CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z CAL/BMD w postaci żelu nie wykazała różnic pod względem częstości występowania odnotowanych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych leków (Tab. 88).

Tab. 88. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania PSO-ABLE

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piany			CAL/BMD żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane łącznie	77	185	41,6	85	188	45,2	0,484	0,86 (0,57; 1,30) p=0,484	-

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piana			CAL/BMD żel			P	OR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	4	185	2,2	3	188	1,6	0,722	1,36 (0,30; 6,17) p=0,688	-
Działania niepożądane leku łącznie	14	185	7,6	7	188	3,7	0,120	2,12 (0,83; 5,37) p=0,114	-
Ciężkie działania niepożądane leku	1	185	0,5	0	188	0,0	0,496	3,07 (0,12; 75,73) p=0,494	-
Zgon	0	185	0,0	0	188	0,0	1,000	-	-
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	3	185	1,6	3	188	1,6	1,000	1,02 (0,20; 5,10) p=0,984	-
Biegunka	4	185	2,2	2	188	1,1	0,446	2,06 (0,37; 11,36) p=0,409	-
Ból pleców	5	185	2,7	3	188	1,6	0,500	1,71 (0,40; 7,27) p=0,466	-
Infekcja dolnych dróg oddechowych	4	185	2,2	1	188	0,5	0,212	4,13 (0,46; 37,33) p=0,206	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	5	185	2,7	9	188	4,8	0,415	0,55 (0,18; 1,68) p=0,296	-
Łuszczycyca	4	185	2,2	7	188	3,7	0,543	0,57 (0,16; 1,99) p=0,379	-
Niedobór wit. D	6	185	3,2	5	188	2,7	0,770	1,23 (0,37; 4,09) p=0,739	-
Objawy grypopodobne	3	185	1,6	2	188	1,1	0,683	1,53 (0,25; 9,28) p=0,642	-
Refluks żołądkowo-przełykowy	3	185	1,6	1	188	0,5	0,369	3,08 (0,32; 29,91) p=0,332	-
Świąd	5	185	2,7	2	188	1,1	0,281	2,58 (0,49; 13,49) p=0,260	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	7	185	3,8	4	188	2,1	0,377	1,81 (0,52; 6,29) p=0,351	-

4.2.6.2 CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z CAL/BMD w postaci maści nie wykazała różnic pod względem częstości występowania odnotowanych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych leków (Tab. 89).

Tab. 89. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania Koo 2016.

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piany			CAL/BMD maść			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane łącznie	16	141	11,3	14	135	10,4	0,848	1,11 (0,52; 2,36) p=0,794	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	0	141	0,0	2	135	1,5	0,238	0,19 (0,01; 3,97) p=0,283	-
Działania niepożądane leku łącznie	1	141	0,7	4	135	3,0	0,206	0,23 (0,03; 2,12) p=0,196	-
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
<i>Zdarzenia niepożądane</i>									
Biegunka	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
Ból brzucha	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Grypa	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Jęczmień	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Liszajec	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Łuszczycyca	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
Niestrawność	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piana			CAL/BMD maść			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nudności	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Obrzęk twarzy	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
Ropień	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
Wzdęcie brzucha	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Świąd	0	141	0,0	2	135	1,5	0,238	0,19 (0,01; 3,97) p=0,283	-
Wirusowe zapalenie gardła	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Wzrost wartości wskaźnika w apń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu	4	141	2,8	3	135	2,2	1,000	1,28 (0,28; 5,85) p=0,746	-
Zakażenie dróg moczowych	1	141	0,7	0	135	0,0	1,000	2,89 (0,12; 71,65) p=0,517	-
Zakażenie gronkowcem	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
Zapalenie gardła	0	141	0,0	0	135	0,0	1,000	-	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	0	141	0,0	2	135	1,5	0,238	0,19 (0,01; 3,97) p=0,283	-
Zapalenie oskrzeli	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
<i>Działania niepożądane leku</i>									
Ból w miejscu aplikacji	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
Łuszczycyca w miejscu aplikacji	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piana			CAL/BMD maść			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Suchość w miejscu aplikacji	0	141	0,0	1	135	0,7	0,489	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483	-
Świąd w miejscu aplikacji	1	141	0,7	2	135	1,5	0,616	0,48 (0,04; 5,30) p=0,545	-

4.2.6.3 CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z CAL w postaci piany nie wykazała różnic pod względem częstości występowania odnotowanych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych leków (Tab. 90).

Tab. 90. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania Lebwohl 2016.

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piana			CAL piana			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane łącznie	11	100	11,0	10	99	10,1	1,000	1,10 (0,44; 2,72) p=0,837	-
Działania niepożądane leku łącznie	4	100	4,0	10	99	10,1	0,105	0,37 (0,11; 1,22) p=0,104	-
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	2	100	2,0	2	99	2,0	1,000	0,99 (0,14; 7,17) p=0,992	-
Ból w miejscu aplikacji	1	100	1,0	1	99	1,0	1,000	0,99 (0,06; 16,05) p=0,994	-
Nadwrażliwość	1	100	1,0	1	99	1,0	1,000	0,99 (0,06; 16,05) p=0,994	-
Niedobór wit. D	1	100	1,0	0	99	0,0	1,000	3,00 (0,12; 74,54) p=0,503	-
Resztki leku na skórze	0	100	0,0	2	99	2,0	0,246	0,19 (0,01; 4,09) p=0,292	-
Stłuczenie	1	100	1,0	0	99	0,0	1,000	3,00 (0,12; 74,54) p=0,503	-

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piany			CAL piany			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu	0	100	0,0	3	99	3,0	0,121	0,14 (0,01; 2,69) p=0,191	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	0	100	0,0	1	99	1,0	0,497	0,33 (0,01; 8,12) p=0,495	-
Zapalenie oskrzeli	0	100	0,0	0	99	0,0	1,000	-	-

4.2.6.4 CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z BMD w postaci piany nie wykazała różnic pod względem częstości występowania odnotowanych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych leków (Tab. 91).

Tab. 91. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania Lebwohl 2016.

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piany			BMD piany			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane łącznie	11	100	11,0	13	99	13,1	0,670	0,82 (0,35; 1,92) p=0,645	-
Działania niepożądane leku łącznie	4	100	4,0	8	99	8,1	0,251	0,47 (0,14; 1,63) p=0,236	-
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	2	100	2,0	0	99	0,0	0,497	5,05 (0,24; 106,56) p=0,298	-
Ból w miejscu aplikacji	1	100	1,0	1	99	1,0	1,000	0,99 (0,06; 16,05) p=0,994	-
Nadwrażliwość	1	100	1,0	0	99	0,0	1,000	3,00 (0,12; 74,54) p=0,503	-
Niedobór wit. D	1	100	1,0	1	99	1,0	1,000	0,99 (0,06; 16,05) p=0,994	-
Resztki leku na skórze	0	100	0,0	3	99	3,0	0,121	0,14 (0,01; 2,69) p=0,191	-

Zdarzenie niepożądane	CAL/BMD piana			BMD piana			P	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Stłuczenie	1	100	1,0	1	99	1,0	1,000	0,99 (0,06; 16,05) p=0,994	-
Wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu	0	100	0,0	1	99	1,0	0,497	0,33 (0,01; 8,12) p=0,495	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	0	100	0,0	1	99	1,0	0,497	0,33 (0,01; 8,12) p=0,495	-
Zapalenie oskrzeli	0	100	0,0	2	99	2,0	0,246	0,19 (0,01; 4,09) p=0,292	-

4.2.6.5 CAL/BMD w postaci piany vs placebo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany w porównaniu z placebo nie wykazała różnic pod względem częstości występowania odnotowanych zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych porównywanych interwencji (Tab. 92).

Tab. 92. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	CAL/BMD piany			Placebo piany, maść, żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT 95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Zdarzenia niepożądane łącznie	Koo 2016	16	141	11,3	3	100	3,0	0,027	2,11 (0,77; 5,84) p=0,15 Ryc. 32	-	-
	PSO-FAST	51	323	15,8	12	103	11,7	0,342			
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Koo 2016	0	141	0	0	100	0,0	1,000	2,95 (0,37; 23,84) p=0,31 Ryc. 33	-	-
	PSO-ABLE	4	185	2,2	0	90	0,0	0,307			
	PSO-FAST	2	323	0,6	0	103	0,0	1,000			
Działania niepożądane leku łącznie	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	1,70 (0,43; 6,81) p=0,45 Ryc. 34	-	-
	PSO-FAST	10	323	3,1	2	103	1,9	0,739			
Zgon	PSO-ABLE	0	185	0,0	0	90	0,0	1,000	-	-	-
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	Koo 2016	0	141	0	0	100	0,0	1,000	-	-	-
	PSO-ABLE	3	185	1,6	1	90	1,1	1,000	1,47 (0,15; 14,30) p=0,74	-	-
	PSO-FAST	0	323	0,0	0	103	0,0	1,000	-	-	-
<i>Zdarzenia niepożądane</i>											
Biegunka	Koo 2016	0	141	0	0	100	0,0	1,000	0,85 (0,21; 3,44) p=0,82 Ryc. 35	-	-
	PSO-ABLE	4	185	2,2	2	90	2,2	1,000			
	PSO-FAST	2	323	0,6	1	103	1	0,565			
Ból brzucha	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	-	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT 95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Ból pleców	PSO-ABLE	5	185	2,7	3	90	3,3	0,719	0,81 (0,19; 3,45) p=0,771	.	.
Ból w miejscu aplikacji	PSO-FAST	3	323	0,9	2	103	1,9	0,598	0,47 (0,08; 2,87) p=0,416	.	.
Ból w okolicy łędźwiowej	PSO-FAST	2	323	0,6	0	103	0,0	1,000	1,61 (0,08; 33,80) p=0,759	.	.
Grypa	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	.	.
Infekcja dolnych dróg oddechowych	PSO-ABLE	4	185	2,2	1	90	1,1	1,000	1,97 (0,22; 17,86) p=0,548	.	.
Infekcja górnych dróg oddechowych	PSO-ABLE	5	185	2,7	3	90	3,3	0,719	0,81 (0,19; 3,45) p=0,771	.	.
Jęczmień	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	.	.
Liszajec	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	.	.
Łuszczyca	Koo 2016	0	141	0,0	0	100	0,0	1,000	.	.	.
	PSO-ABLE	4	185	2,2	1	90	1,1	1,000	1,97 (0,22; 17,86) p=0,548	.	.
Niedobór wit. D	PSO-ABLE	6	185	3,2	2	90	2,2	1,000	1,47 (0,29; 7,46) p=0,638	.	.
Niestrawność	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	.	.
Nudności	Koo 2016	1	141	0,7	1	100	1,0	1,000	1,06 (0,15; 7,72)	.	.

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Badanie	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT 95%CI
		n	N	%	n	N	%				
	PSO-FAST	2	323	0,6	0	103	0,0	1,000	p=0,950 Ryc. 36		
Objawy grypopodobne	PSO-ABLE	3	185	1,6	1	90	1,1	1,000	1,47 (0,15; 14,31) p=0,742	.	.
Obrzęk twarzy	Koo 2016	0	141	0,0	0	90	0,0	1,000	.	.	.
Oparzenie słoneczne	PSO-FAST	1	323	0,3	1	103	1	0,426	0,32 (0,02; 5,11) p=0,418	.	.
Refluks żołądkowo-przełykowy	PSO-ABLE	3	185	1,6	1	90	1,1	1,000	1,47 (0,15; 14,31) p=0,742	.	.
Reakcja miejscowa: ból/pieczenie	PSO-FAST	7	323	2,2	4	103	3,9	0,308	0,55 (0,16; 1,91) p=0,346	.	.
Reakcja miejscowa: suchość	PSO-FAST	3	323	0,9	3	103	2,9	0,155	0,31 (0,06; 1,57) p=0,158	.	.
Reakcja miejscowa: zaczerwienienie	PSO-FAST	6	323	1,9	2	103	1,9	1,000	0,96 (0,19; 4,81) p=0,956	.	.
Ropień	Koo 2016	0	141	0	0	100	0,0	1,000	.	.	.
Rozdęcie brzucha	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	.	.
Świąd	Koo 2016	0	141	0	0	100	0,0	1,000	.	.	.
	PSO-ABLE	5	185	2,7	1	90	0,0	0,667	2,47 (0,28; 21,48) p=0,412	.	.
Wirusowe zapalenie gardła	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	.	.

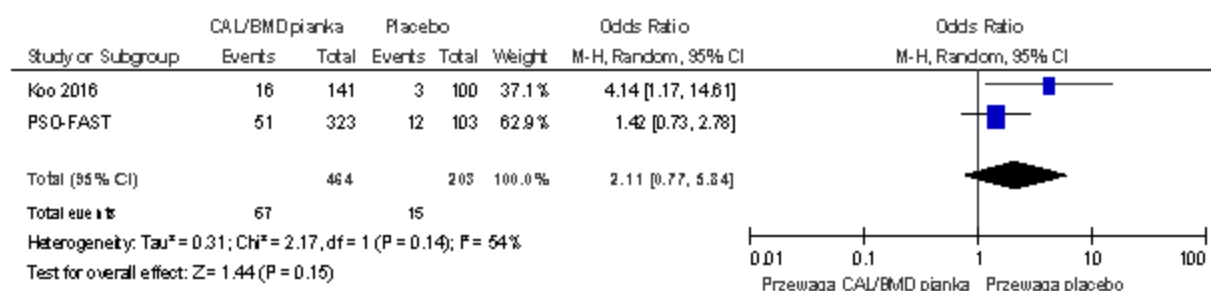
Zdarzenie niepożądane	Badanie	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT 95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Wzrost ciśnienia tętniczego krwi	PSO-FAST	3	323	0,9	0	103	0,0	1,000	2,26 (0,12; 44,13) p=0,591	.	.
Wzrost w wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu	Koo 2016	4	141	2,8	2	100	2,0	1,000	1,43 (0,26; 7,97) p=0,683	.	.
Zakażenie dróg moczowych	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	2,15 (0,09; 53,22) p=0,641	.	.
Zakażenie gronkowcem	Koo 2016	0	141	0,0	0	100	0,0	1,000	-	.	.
Zapalenie gardła	Koo 2016	0	141	0,0	1	100	1,0	0,415	0,23 (0,01; 5,81) p=0,376	.	.
Zapalenie jamynosowo-gardłowej	Koo 2016	0	141	0,0	0	100	0,0	1,000	2,29 (0,58; 9,06) p=0,240 Ryc. 37	.	.
	PSO-ABLE	7	185	3,8	2	90	2,2	0,722			
	PSO-FAST	6	323	1,9	0	103	0,0	0,343			
Zapalenie oskrzeli	Koo 2016	0	141	0,0	0	100	0,0	1,000	-	.	.
Zwichnięcie więzadła	PSO-FAST	1	323	0,3	1	103	1,0	0,426	0,32 (0,02; 5,11) p=0,418	.	.
<i>Działania niepożądane leku</i>											
Ból w miejscu aplikacji	Koo 2016	0	141	0,0	0	100	0,0	1,000	-	.	.
	PSO-FAST	2	323	0,6	1	103	1,0	0,565	0,64 (0,06; 7,08) p=0,710	.	.
Łuszczyca	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000	0,96 (0,04; 23,82) p=0,982	.	.

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza kliniczna

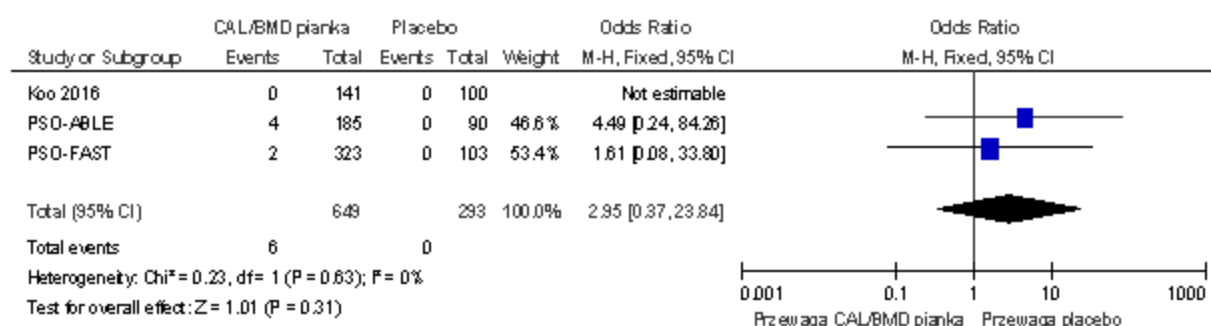
Zdarzenie niepożądane	Badanie	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT 95% CI
		n	N	%	n	N	%				
Łuszczycyca w miejscu aplikacji	Koo 2016	0	141	0,0	0	100	0,0	1,000	.	.	.
Nadżerka w miejscu aplikacji	PSO-FAST	0	323	0,0	1	103	1,0	0,242	0,11 (0,00; 2,61) p=0,170	.	.
Obrzęk w miejscu aplikacji	PSO-FAST	0	323	0,0	1	103	1,0	0,242	0,11 (0,00; 2,61) p=0,170	.	.
Odbarwienie skóry w miejscu aplikacji	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000	0,96 (0,04; 23,82) p=0,982	.	.
Odczyn w miejscu aplikacji	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000	0,96 (0,04; 23,82) p=0,982	.	.
Podrażnienie skóry	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000	0,96 (0,04; 23,82) p=0,982	.	.
Podrażnienie w miejscu aplikacji	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000	0,96 (0,04; 23,82) p=0,982	.	.
Suchość w miejscu aplikacji	Koo 2016	0	141	0,0	0	100	0,0	1,000	.	.	.
	PSO-FAST	0	323	0,0	1	103	1,0	0,242	0,11 (0,00; 2,61) p=0,170	.	.
Świąd w miejscu aplikacji	Koo 2016	1	141	0,7	0	100	0,0	1,000	1,48 (0,15; 14,25) p=0,740 Ryc. 38	.	.
	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000		.	.
Wzrost w apnia we krwi	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000	0,96 (0,04; 23,82) p=0,982	.	.
Zaczerwienienie w miejscu aplikacji	PSO-FAST	0	323	0,0	1	103	1,0	0,242	0,11 (0,00; 2,61) p=0,170	.	.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	CAL/BMD piana			Placebo piana, maść, żel			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNT 95%CI)
		n	N	%	n	N	%				
Zapalenie mieszków włosowych	PSO-FAST	1	323	0,3	0	103	0,0	1,000	0,96 (0,04; 23,82) p=0,982	.	.

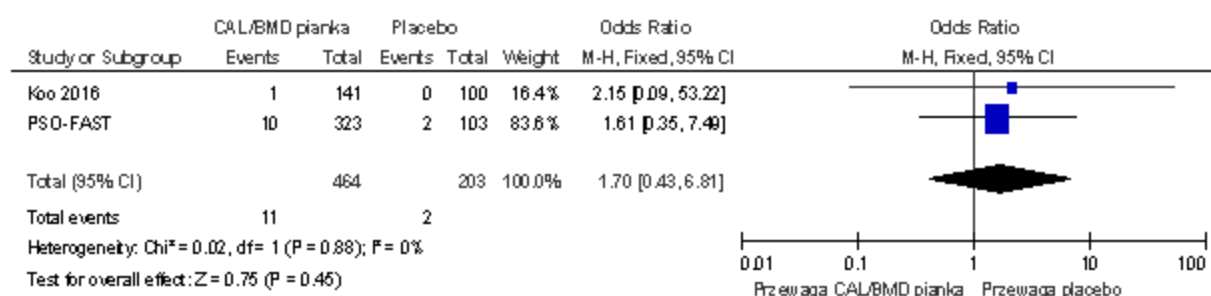
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci pianki vs placebo w terapii łuszczycy: zdarzenia niepożądane łącznie. Miara wyników: iloraz szans.



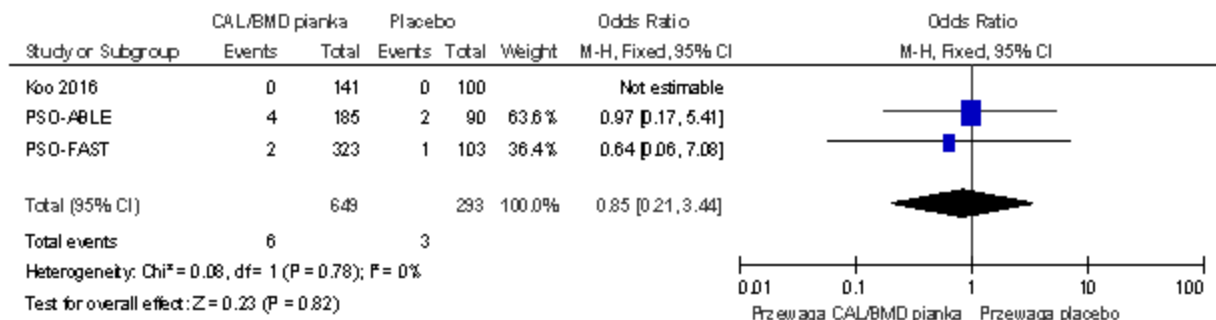
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci pianki vs placebo w terapii łuszczycy: ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie. Miara wyników: iloraz szans.



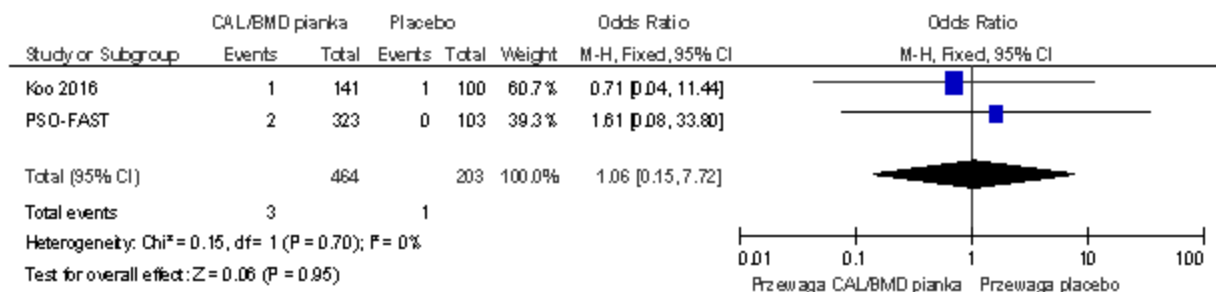
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci pianki vs placebo w terapii łuszczycy: działania niepożądane leku łącznie. Miara wyników: iloraz szans.



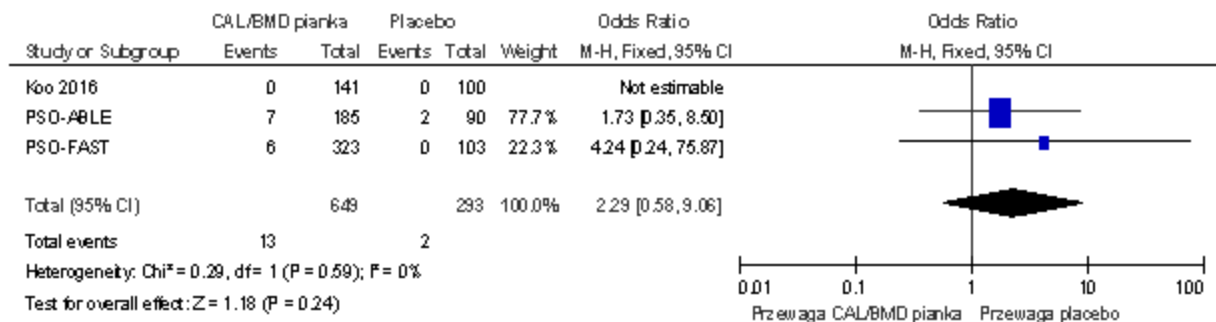
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczy: biegunka. Miara wyników: iloraz szans.



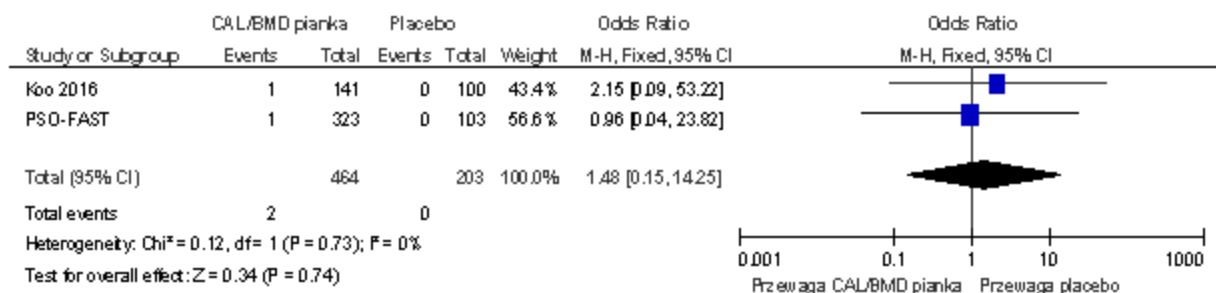
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczy: nudności. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczy: zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczy: świąd w miejscu aplikacji. Miara wyników: iloraz szans.



5 OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziona 4 randomizowane badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria. Odnalezione badania umożliwiły przeprowadzenie bezpośredniego porównania terapii CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) z terapią:

- CAL/BMD w postaci żelu (1 badanie),
- CAL/BMD w postaci maści (1 badanie),
- CAL w postaci piany (1 badanie),
- BMD w postaci piany (1 badanie),
- placebo w postaci żelu, maści lub piany (3 badania).

Liczba pacjentów dla poszczególnych porównań wynosiła:

- Enstilar® (N=185) vs CAL/BMD w postaci żelu (N=188);
- Enstilar® (N=141) vs CAL/BMD w postaci maści (N=135);
- Enstilar® (N=100) vs CAL w postaci piany (N=101);
- Enstilar® (N=100) vs BMD w postaci piany (N=101);
- Enstilar® (N=649) vs placebo (N=293).

Podstawowym ograniczeniem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Enstilar® w porównaniu z aktywnymi komparatorami na podstawie wyników pojedynczych badań. Jednakże warto zaznaczyć, że liczba pacjentów w każdej z grup wyniosła co najmniej 100 osób i rozkład pacjentów między grupami był proporcjonalny. Ponadto jakość poszczególnych badań była wysoka na co wskazała analiza ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane oraz wynik skali Jadad. Jedynym zastrzeżeniem do dwóch badań: PSO-ABLE i Koo 2016, dotyczących porównania z odpowiednio CAL/BMD w postaci żelu i CAL/BMD w postaci maści jest brak zaślepienia pacjentów pod kątem postaci leku (co byłoby bardzo trudne do zrealizowania). Pacjenci w powyższych badaniach znali postać stosowanego leku, jednak nie wiedzieli czy otrzymują aktywną postać czy nośnik.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak oceny skuteczności produktu Enstilar® w porównaniu z: CAL/BMD w postaci żelu, CAL/BMD w postaci maści i placebo w terapii owłosionej skóry głowy. Ocena skuteczności terapii preparatem Enstilar® w leczeniu łuszczycy wyłącznie owłosionej skóry głowy oraz łącznie skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy była uwzględniona tylko w badaniu Lebwohl 2016 dotyczącym porównania z CAL w postaci piany i BMD w postaci piany.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronie producenta leku, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych oraz rejestrów badań klinicznych.

Do dnia 07.09.2016 r. odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu. Nie odnaleziono badań wtórnych (przebiegów systematycznych, metaanaliz) dotyczących stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej. Autorzy analizy byli zgodni co do wszystkich badań włączonych do niniejszego opracowania.

Przebieg systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytocznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

6.2 Charakterystyka zakwalifikowanych badań pierwotnych

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 4 badania RCT, w których porównano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej z:

- CAL/BMD w postaci maści, placebo w postaci piany i placebo w postaci maści (badanie Koo 2016),
- stosowanymi oddzielnie kalcypotriolem (CAL) w postaci piany, betametazonem (BMD) w postaci piany (badanie Lebwohl 2016),
- CAL/BMD w postaci żelu, placebo w postaci piany i placebo w postaci żelu (badanie PSO-ABLE),
- placebo w postaci piany (badanie PSO-FAST).

W badaniach Koo 2016, PSO-ABLE i PSO-FAST analizowano zmiany łuszczycowe wyłącznie na skórze gładkiej tułowia i kończyn, natomiast w badaniu Lebwohl 2016 analizowano również zmiany łuszczycowe na owłosionej skórze głowy.

Okres obserwacji w 3 zakwalifikowanych badaniach wyniósł 4 tygodnie. Jedynie w badaniu PSO-ABLE był dłuższy i wyniósł 12 tygodni.

We wszystkich zakwalifikowanych badaniach pacjenci otrzymali badany lek oraz komparatory raz dziennie.

Zakwalifikowane badania charakteryzowały się wysoką jakością. Wszystkie badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego ocenione narzędziem zaproponowanym przez *Cochrane Collaboration*. Ponadto 2 badania uzyskały 5 punktów w skali Jadad (maksymalna ocena), a pozostałe dwa badania 4 punkty. W przypadku badań Koo 2016 i PSO-ABLE nieprzyznanie maksymalnej oceny wynikało z niepełnego zaślepienia pacjentów (pacjenci znali postać leku, ale nie wiedzieli czy otrzymują aktywną substancję czy nośnik).

Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem demograficznym oraz klinicznym. W wszystkich zakwalifikowanych badaniach pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby stanowili co najmniej 70% populacji. Powierzchnia tułowia i kończyn zajęta łuszczycą w poszczególnych badaniach była podobna i wyniosła średnio 7,4%. Liczba punktów w zmodyfikowanej skali PASI była zbliżona między badaniami i wyniosła średnio 7,2 punktu dla skóry gładkiej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich badaniach było powodzenie leczenia łuszczycy skóry gładkiej w ocenie badacza. Ponadto we wszystkich badaniach przeprowadzono ocenę nasilenia zmian łuszczycy za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia łuszczycy i pola zmian (mPASI, ang. *modified Psoriasis Area and Severity Index*). Innymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były m.in.: powodzenie leczenia (kontrola choroby) w ocenie pacjenta, nasilenie świądu ocenione w skali VAS oraz bezsenność wywołana świądem oceniona w skali VAS. Zastosowanymi kwestionariuszami do oceny jakości życia były: DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO oraz PQoL-12 (ang. *Psoriasis Quality of Life Questionnaire*).

6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.3.1 Ocena skuteczności klinicznej

Po 4 tygodniach leczenia łuszczycy skóry gładkiej, CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) okazał się bardziej skuteczny od:

- CAL/BMD w postaci żelu (Daivobet® żel),
- CAL w postaci piany,
- BMD w postaci piany oraz
- placebo (w postaci: piany, żelu, maści)

pod względem szansy uzyskania:

- powodzenia leczenia w ocenie badacza (brak objawów lub niewielkie objawy),

- powodzenia leczenia w ocenie pacjenta (brak objawów lub łagodne objawy),
- 50-procentowej redukcji wyniku mPASI,
- 75-procentowej redukcji wyniku mPASI.

W porównaniu z CAL/BMD w postaci maści (Daivobet® maść) Enstilar® po 4 tygodniach stosowania okazał się bardziej skuteczny pod względem szansy uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza oraz porównywalnie skuteczny pod względem szansy uzyskania (Tab. 93):

- powodzenia leczenia w ocenie pacjenta (brak objawów lub łagodne objawy),
- 50-procentowej redukcji wyniku mPASI,
- 75-procentowej redukcji wyniku mPASI.

Pod względem redukcji nasilenia świądu wykazano większą skuteczność 4-tygodniowej terapii preparatem Enstilar® nad terapią CAL w postaci piany i terapią placebo oraz porównywalną skuteczność z terapią Daivobet® żel i terapią BMD w postaci piany (Tab. 93).

Pod względem redukcji bezsenności wywołanej świądem wykazano większą skuteczność 4-tygodniowej terapii preparatem Enstilar® nad terapią placebo oraz porównywalną skuteczność z 4-tygodniową terapią Daivobet® żel (Tab. 93).

Po 4 tygodniach leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy Enstilar® okazał się bardziej skuteczny od CAL w postaci piany pod względem uzyskania:

- powodzenia leczenia w ocenie badacza (brak objawów lub niewielkie objawy),
- 50-procentowej redukcji wyniku mPASI,
- 75-procentowej redukcji wyniku mPASI,

oraz porównywalnie skuteczny pod względem powyższych punktów końcowych z terapią BMD w postaci piany (Tab. 93).

Ponadto wyniki dłuższej obserwacji terapii preparatem Daivobet® żel w badaniu PSO-ABLE wykazały, że 4-tygodniowa terapia preparatem Enstilar® jest bardziej skuteczna niż 8-tygodniowa terapia Daivobet® żel pod względem szansy uzyskania:

- powodzenia leczenia w ocenie badacza (OR=2,16; 95%CI: 1,38; 3,41; p<0,001),
- powodzenia leczenia w ocenie pacjenta (OR=1,63; 95%CI: 1,07; 2,48; p=0,022),
- 50-procentowej redukcji wyniku mPASI (OR=2,02; 95%CI: 1,24; 3,30; p=0,005),
- 75-procentowej redukcji wyniku mPASI (OR=2,09; 95%CI: 1,38; 3,16; p<0,001).

Natomiast wyniki 12-tygodniowej obserwacji w badaniu PSO-ABLE (Tab. 94) wskazały na utrzymywanie się większej skuteczności preparatu Enstilar® w porównaniu z preparatem Daivobet® żel i w porównaniu z placebo pod względem szansy uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza oraz powodzenia leczenia w ocenie pacjenta, a także zmniejszania nasilenia zmian łuszczycy zwyczajnej ocenionej wskaźnikiem mPASI.

Tab. 93. Podsumowanie skuteczności klinicznej CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami po 4 tygodniach stosowania.

Porównanie	Enstilar® vs CAL/BMD żel	Enstilar® vs CAL/BMD maść	Enstilar® vs CAL piany	Enstilar® vs BMD piany	Enstilar® vs placebo
	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)
Powodzenie leczenia (kontrola terapii)					
Powodzenia leczenia w ocenie badacza	Skóra gładka OR=2,54 (1,60; 4,05)	Skóra gładka 1,7 (1,1; 2,8) p=0,025*	Skóra gładka OR=4,69 (2,39; 9,22) Owłosiona skóry głowy OR=2,04 (1,16; 3,58)	Skóra gładka OR=1,85 (1,04; 3,29) Owłosiona skóry głowy brak istotności statystycznej	Skóra gładka OR=20,13 (11,32; 35,77)
Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta	OR=1,81 (1,19; 2,74)	brak istotności statystycznej	OR=3,55 (1,98; 6,37)	OR=2,20 (1,25; 3,86)	OR=7,18 (5,04; 10,23)
Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI					
Wynik mPASI (zakres: skóra gładka od 0 do 64,8; owłosiona skóra głowy od 0 do 3,6)	Skóra gładka MD=-0,90 (-1,49; -0,31)	Skóra gładka MD=-0,6 (-1,1; -0,2)	Skóra gładka MD=-2,00 (-2,79; -1,21) Owłosiona skóry głowy MD=-0,17 (-0,27; -0,07)	Skóra gładka MD=-1,00 (-1,70; -0,30) Owłosiona skóry głowy brak istotności statystycznej	Skóra gładka MD=-3,33 (-4,03; -2,62)
Procentowa zmiana wskaźnika mPASI	-	Skóra gładka MD=-11,00 (-17,65; -4,35)	Skóra gładka MD=-28,80 (-36,88; -20,72) Owłosiona skóry głowy MD=-22,20 (-30,83; -13,57)	Skóra gładka MD=-16,00 (-23,87; -8,13) Owłosiona skóry głowy MD=-8,80 (-17,15; -0,45)	Skóra gładka MD=-43,61 (-49,60; -37,62)
mPASI-50	Skóra gładka OR=2,60 (1,61; 4,19)	Skóra gładka brak istotności statystycznej	Skóra gładka OR=5,18 (2,76; 9,71) Owłosiona skóry głowy OR=4,88 (2,32; 10,28)	Skóra gładka OR=2,73 (1,45; 5,14) Owłosiona skóry głowy brak istotności statystycznej	Skóra gładka OR=11,88 (8,52; 16,57)
mPASI-75	Skóra gładka OR=3,40 (2,19; 5,28)	Skóra gładka brak istotności statystycznej	Skóra gładka OR=4,43 (2,33; 8,43) Owłosiona skóry głowy OR=2,65 (1,47; 4,78)	Skóra gładka OR=1,89 (1,07; 3,35) Owłosiona skóry głowy brak istotności statystycznej	Skóra gładka OR=17,11 (10,17; 28,77)

Porównanie Punkt końcowy	Enstilar® vs CAL/BMD żel	Enstilar® vs CAL/BMD maść	Enstilar® vs CAL piana	Enstilar® vs BMD piana	Enstilar® vs placebo
	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)	OR/MD (95%CI)
Ocena nasilenia świądu w skali VAS					
Redukcja nasilenia świądu w skali VAS (zakres od 0 do 100)	brak istotności statystycznej	nie można ocenić znamienności	MD=-13,10 (-21,08; -5,12)	brak istotności statystycznej	MD=-12,94 (-17,69; -8,18)
70-procentowa redukcja nasilenia świądu w skali VAS	brak istotności statystycznej	.	.	.	OR=6,52 (4,45; 9,56)
Ocena bezsenności wywołanej świądem w skali VAS					
Redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS (zakres od 0 do 100)	brak istotności statystycznej	.	.	.	MD=-6,13 (-10,70; -1,56)
70-procentowa redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS	brak istotności statystycznej	.	.	.	OR=2,92 (1,98; 4,29)
- oznacza, że dany punkt końcowy nie był oceniany w badaniu					
*obliczone przez autorów badania metodą Cochran-Mantel-Haenszel skorygowaną ze względu na połączone ośrodki (ang. <i>pooled center</i>)					

Tab. 94. Podsumowanie skuteczności klinicznej CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z CAL/BMD w postaci żelu (Daivobet® żel) i placebo po 12 tygodniach stosowania

Porównanie Punkt końcowy	Enstilar® vs CAL/BMD żel	Enstilar® vs placebo (piana, żel)
	OR/MD (95% CI)	OR/MD (95% CI)
Powodzenie leczenia (kontrola terapii)		
Powodzenia leczenia w ocenie badacza	Skóra gładka OR=1,54 (1,01; 2,34)	Skóra gładka OR=6,89 (2,98; 15,93)
Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta	OR=2,09 (1,36; 3,22)	OR=6,32 (3,29; 12,13)
Ocena nasilenia zmian łuszczycy za pomocą mPASI		
Wynik mPASI (zakres: skóra gładka od 0 do 64,8)	Skóra gładka MD=-0,50 (-1,08; 0,08)	Skóra gładka MD=-3,10 (-4,65; -1,55)
mPASI-50	Skóra gładka OR=2,30 (1,37; 3,86)	Skóra gładka OR=7,31 (3,89; 13,75)
mPASI-75	Skóra gładka OR=1,86 (1,23; 2,81)	Skóra gładka OR=6,10 (3,14; 11,84)
Ocena nasilenia świądu w skali VAS		
Redukcja nasilenia świądu w skali VAS (zakres od 0 do 100)	brak istotności statystycznej	brak istotności statystycznej
70-procentowa redukcja nasilenia świądu w skali VAS	OR=1,68 (1,05; 2,69)	OR=3,52 (1,94; 6,38)
Ocena bezsenności wywołanej świądem w skali VAS		
Redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS (zakres od 0 do 100)	brak istotności statystycznej	brak istotności statystycznej
70-procentowa redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS	brak istotności statystycznej	brak istotności statystycznej

6.3.2 Ocena jakości życia

Analiza wyników dotyczących jakości życia dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie (Tab. 95) wykazała, że w grupie leczonych CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z placebo znamienne więcej pacjentów uzyskało klinicznie istotną poprawę jakości życia ocenioną DLQI, natomiast w porównaniu z Daivobet® żel odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą był zblizony.

Terapia preparatem Enstilar® skutkowała również znamienne częstszym raportowaniem braku upośledzenia jakości życia wg kwestionariusza DLQI w porównaniu z prepa-

ratem Daivobet[®] żel i placebo (Tab. 95). Ponadto w grupie leczonych preparatem Enstilar[®] uzyskano:

- większą poprawę wyniku kwestionariusza DLQI w porównaniu z leczonymi CAL w postaci piany i leczonymi placebo oraz
- brak znamiennej różnicy w porównaniu z Daivobet[®] żel i BMD w postaci piany po 4 tygodniach terapii (Tab. 95).

W przypadku oceny jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L/ EQ-5D-5L-PSO po 4 tygodniach terapii w grupie leczonych preparatem Enstilar[®] uzyskano znamienne większą poprawę EQ Index i EQ VAS w porównaniu z Daivobet[®] żel i placebo. Ponadto pacjenci leczeni preparatem Enstilar[®] statystycznie istotnie częściej stwierdzali brak problemów w domenach kwestionariusza: ból/dyskomfort, podrażnienie skóry i pewność siebie w porównaniu z leczonymi Daivobet[®] żel oraz w domenach: zwykłe czynności, ból/dyskomfort, podrażnienie skóry i pewność siebie w porównaniu z leczonymi placebo (Tab. 95).

Ponadto wyniki 12-tygodniowej obserwacji w badaniu PSO-ABLE (Tab. 96) wskazały na utrzymywanie się przewagi Enstilar[®] w porównaniu z Daivobet[®] żel i w porównaniu z placebo pod względem:

- szanse uzyskania zadowalającej jakości życia związanej ze zdrowiem (wynik DLQI od 0 do 1) oraz
- szanse niewystępowania problemów w zakresie podrażnienia skóry i pewności siebie (kwestionariusz EQ-5D-5L-PSO).

Tab. 95. Podsumowanie jakości życia związanej ze zdrowiem po 4 tygodniach stosowania CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami.

Porównanie	Enstilar® vs CAL/BMD żel	Enstilar® vs CAL/BMD maść	Enstilar® vs CAL piana	Enstilar® vs BMD piana	Enstilar® vs placebo
	OR/MD (95% CI)	OR/MD (95% CI)	OR/MD (95% CI)	OR/MD (95% CI)	OR/MD (95% CI)
Punkt końcowy					
Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI					
Poprawa wyniku kwestionariusza DLQI (zakres od 0 do 30)	brak istotności statystycznej	.	MD= -3,30 (-4,77; -1,83)	brak istotności statystycznej	MD= -2,49 (-3,27; -1,71)
Poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna)	brak istotności statystycznej	.	.	.	OR= 3,69 (2,39; 5,71)
Wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL)	OR=1,70 (1,11; 2,61)	.	.	.	OR= 3,98 (2,62; 6,05)
Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L/ EQ-5D-5L-PSO					
Poprawa EQ Index (zakres -0,594 do 1)	MD=0,06 (0,03; 0,09)	.	.	.	MD=0,05 (0,03; 0,08)
Poprawa EQ VAS (zakres od 0 do 100)	MD=0,90 (-2,25; 4,05)	.	.	.	MD=3,77 (1,28; 6,26)
Brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L/ EQ-5D-5L-PSO	ból/ dyskomfort: OR=2,14 (1,39; 3,30) podrażnienie skóry: OR=1,58 (1,04; 2,40) pewność siebie OR=1,54 (1,00; 2,38)	.	.	.	zwykłe czynności OR=1,90 (1,21; 2,98) ból/ dyskomfort OR=3,44 (2,42; 4,91) podrażnienie skóry OR=5,05 (2,68; 9,51) pewność siebie OR=1,94 (1,14; 3,32)
Ocena jakości życia kwestionariuszem PQoL-12					
Poprawa wyniku kwestionariusza PQoL-12 (zakres od 0 do 120)	brak istotności statystycznej	.	.	.	MD= -1,20 (-1,73; -0,67)
- oznacza, że dany punkt końcowy nie był oceniany w badaniu					

Tab. 96. Podsumowanie jakości życia związanej ze zdrowiem po 12 tygodniach stosowania CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami.

Porównanie Punkt końcowy	Enstilar® vs CAL/BMD żel	Enstilar® vs placebo
	OR/MD (95% CI)	OR/MD (95% CI)
Ocena jakości życia kwestionariuszem DLQI		
Poprawa wyniku kwestionariusza DLQI (zakres od 0 do 30)	brak istotności statystycznej	brak istotności statystycznej
Poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna)	brak istotności statystycznej	brak istotności statystycznej
Wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL)	OR=1,94 (1,26; 2,99)	OR=4,82 (2,56; 9,07)
Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-5L/ EQ-5D-5L-PSO		
Poprawa EQ Index (zakres od -0,594 do 1)	brak istotności statystycznej	brak istotności statystycznej
Poprawa EQ VAS (zakres od 0 do 100)	brak istotności statystycznej	brak istotności statystycznej
Brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L/ EQ-5D-5L-PSO	podrażnienie skóry: OR=1,63 (1,06; 2,49) pewność siebie OR=2,05 (1,28; 3,27)	podrażnienie skóry: OR=5,91 (3,00; 11,65) pewność siebie OR=1,94 (1,14; 3,32)
Ocena jakości życia kwestionariuszem PQoL-12		
Poprawa wyniku kwestionariusza PQoL-12 (zakres od 0 do 120)	brak istotności statystycznej	MD=-0,90 (-1,52; -0,28)
- oznacza, że dany punkt końcowy nie był oceniany w badaniu		

6.3.3 Ocena bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa preparatu Enstilar® wykazała dobry profil bezpieczeństwa leku. W porównaniu z aktywnymi komparatorami oraz z placebo nie wykazano statystycznie istotnie większej częstości występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych leku. Również analiza wszystkich zdarzeń niepożądanych łącznie wskazała na podobny profil bezpieczeństwa produktu Enstilar® w porównaniu z komparatorami (Tab. 97).

Tab. 97. Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami.

Bezpieczeństwo Porównanie	Zdarzenia niepożądane łącznie	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Działania niepożądane leku łącznie
	OR (95%CI) p	OR (95%CI) p	OR (95%CI) p
Enstilar® vs CAL/BMD żel	0,86 (0,57; 1,30) p=0,48	1,36 (0,30; 6,17) p=0,69	2,12 (0,83; 5,37) p=0,11
Enstilar® vs CAL/BMD maść	1,11 (0,52; 2,36) p=0,79	0,19 (0,01; 3,97) p=0,28	0,23 (0,03; 2,12) p=0,20
Enstilar® vs CAL piana	1,10 (0,44; 2,72) p=0,84	-	0,37(0,11; 1,22) p=0,10
Enstilar® vs BMD piana	0,82 (0,35; 1,92) p=0,65	-	0,47 (0,14; 1,63) p=0,24
Enstilar® vs placebo	2,11 (0,77; 5,84) p=0,15	2,95 (0,37; 23,84) p=0,31	1,70 (0,43; 6,81) p=0,45
- oznacza, że dane zdarzenia niepożądane nie były raportowane			

6.4 Wyniki innych analiz

6.4.1 Informacje na temat bezpieczeństwa produktu Enstilar® pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie produktu Enstilar®.

6.4.2 Badania dotyczące efektywności praktycznej

Nie odnaleziono badań mogących stanowić źródło danych o efektywności praktycznej stosowania preparatu zawierającego kalcypotriol i betametazon w postaci piany. Enstilar® jest nowym lekiem dopuszczonym do obrotu w Stanach Zjednoczonych w październiku 2015 r.³⁶, a w Polsce w lipcu 2016 r.³⁷

7 WNIOSKI

Enstilar® stanowi połączenie dwóch stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej substancji – analogu witaminy D₃ (kalcypotriolu) i kortykosteroidu (dipropionianu betametazonu) – w postaci piany. Nowa postać leku wpłynęła na szybsze pojawienie się efektu terapeutycznego w porównaniu z preparatem Daivobet® żel w zakresie ustępowania objawów łuszczycy oraz poprawy jakości życia. W porównaniu z preparatem Daivobet® maść w większości punktów końcowych nie odnotowano znamiennej różnicy w skuteczności, jednak pod względem szansy uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza wykazano przewagę preparatu Enstilar®. Preparat Enstilar® wykazał również znaczną przewagę w skuteczności w porównaniu z monoterapią kalcypotriolem oraz monoterapią betametazonem oraz wyraźnie większą skuteczność w poprawie jakości życia oraz częstości uzyskiwania sukcesu terapeutycznego w porównaniu z placebo. Jednocześnie Enstilar® okazał się lekiem o porównywalnym profilu bezpieczeństwa z aktywnymi komparatorami. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że we wszystkich przedstawionych w niniejszej analizie badaniach brali udział pacjenci z różnym stopniem zaawansowania łuszczycy: od postaci łagodnej do ciężkiej. Powyższe argumenty wskazują na to, że produkt Enstilar® stanowi interesującą opcję terapeutyczną dla pacjentów z łuszczycą zwyczajną w różnym stopniu nasilenia choroby.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności calcipotriolu/betametazonu w postaci piany w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 07.09.2016 r.

1.	"Psoriasis" [Mesh]	32817
2.	Psoriasis [tw]	38564
3.	#1 OR #2	41101
4.	"Calcipotriene" [Supplementary Concept]	840
5.	Calcipotriene [tw]	910
6.	Calcipotriol [tw]	794
7.	#4 OR #5 OR #6	1137
8.	"Betamethasone" [Mesh]	6624
9.	Betamethasone [tw]	6955
10.	#8 OR #9	7850
11.	#7 AND #10	304
12.	#11 AND foam	23
13.	Enstilar [tw]	2
14.	#12 OR #13	23
15.	#3 AND #14	22

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności calcipotriolu/betametazonu w postaci piany w bazie EMBASE na dzień 07.09.2016 r.

1.	'psoriasis'/syn OR 'psoriasis'	65 380
2.	psoriasis:ab,ti	45 564
3.	#1 OR #2	65 380
4.	'Calcipotriene'/syn	3 775
5.	Calcipotriene:ab,ti	264
6.	'Calcipotriol'/syn	3 775
7.	Calcipotriol:ab,ti	1 196
8.	#4 OR #5 OR #6 OR #7	3 775
9.	'Betamethasone'/syn	21 029
10.	Betamethasone:ab,ti	5 810
11.	#9 OR #10	21 029

12.	#8 AND #11	1 034
13.	#12 AND 'foam'	40
14.	Enstilar:ab,ti	1
15.	#13 OR #14	40
16.	#3 AND #15	39

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności kalcypotriolu/betametazonu w postaci piany w bazie Cochrane na dzień 07.09.2016 r.

1.	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2 028
2.	psoriasis:ti,ab,kw	4 050
3.	#1 OR #2	4 177
4.	Calcipotriene:ti,ab,kw	72
5.	Calcipotriol:ti,ab,kw	402
6.	#4 OR #5	453
7.	MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees	1 087
8.	Betamethasone:ti,ab,kw	1 698
9.	#7 OR #8	1 869
10.	#6 AND #9	167
11.	#10 AND foam	10
12.	Enstilar:ti,ab,kw	0
13.	#11 OR #12	10
14.	#3 AND #13	10

8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Średnie zużycie badanych produktów	Uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	N	Odsetek mężczyzn, n (%)	Średni wiek, lata (\pm SD)	Rasa biała, n (%)	Średni czas trwania tuszczycy, lata (zakres)	Średnia powierzchnia ciała zajęta tuszczycą, % (SD)		Średni wynik mPASI, liczba punktów (zakres)	
							tułów i kończyny	tułów i kończyny oraz owłosiona skóra głowy	tułów i kończyny	owłosiona skóra głowy

Badanie	Interwencja	Stopień nasilenia tuszczycy w ocenie badacza (IGA/PGA) na skórze tułowia i kończyn, n (%)			Stopień nasilenia tuszczycy w ocenie badacza (IGA/PGA) na owłosionej skórze głowy, n (%)		
		łagodny	umiarkowany	ciężki	łagodny	umiarkowany	ciężki

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza kliniczna

Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m.	SD	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m.	SD	95%CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna

8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Powód odrzucenia
Bottomley 2011 ³⁸	Przeгляд systematyczny dotyczy leku CAL/BMD w postaci żelu.
Hendriks 2013 ³⁹	Wyniki przeglądu przedstawione bez względu na postać leku i nie obejmują produktu skojarzonego CAL/ BMD w postaci piany.
Mason 2013a ⁴⁰	Wyniki przeglądu przedstawione bez względu na postać leku i nie obejmują produktu skojarzonego CAL/ BMD w postaci piany.
Mason 2013b ⁴¹	Skrócony opis wyników przeglądu systematycznego Mason 2013a,
Mason 2013c ⁴²	Opis wyników przeglądu systematycznego Mason 2013a dotyczących łuszczycy skóry głowy.
Schlager 2016 ⁴³	Wyniki przeglądu przedstawione bez względu na postać leku i nie obejmują produktu skojarzonego CAL/ BMD w postaci piany.
van de Kerkhof 2011 ⁴⁴	Przeгляд systematyczny dotyczy leku CAL/BMD w postaci maści.

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących terapii skojarzonej kalcypotriolem i betametazonem w postaci piany w łuszczycy zwyczajnej

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Koo 2016	<p>Koo J, Tyring S, Werschler W P et al. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris - A randomized phase II study. <i>Journal of dermatological treatment</i> 2016;27:120-127.</p> <p>Link do raportu z badania NCT01536886: http://leo-pharma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LEO-90100-35_CSR.pdf</p>	IIA
Lebwohl 2016	<p>Lebwohl M, Tyring S, Bukhalo M et al. Fixed combination aerosol foam calcipotriene 0.005% (Cal) plus betamethasone dipropionate 0.064% (BD) is more efficacious than Cal or BD aerosol foam alone for psoriasis vulgaris: A randomized, double-blind, multicenter, three-arm, phase 2 study. <i>Journal of clinical and aesthetic dermatology</i> 2016;9:34-41.</p> <p>Link do raportu z badania NCT01536938: http://leo-pharma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LEO-90100-7_CSR.pdf</p>	IIA
PSO-ABLE	<p>Paul C, Stein GL, Cambazard F et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2016.</p> <p>Raport z badania NCT02132936 można odnaleźć na stronie: http://www.leo-pharma.com/Home/Research-and-Development/Clinical-trial-disclosure/Clinical-trial-summaries-and-reports/Clinical-trial-search/Psoriasis.aspx</p>	IIA
PSO-FAST	<p><i>Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa:</i></p> <p>Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P et al. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris - a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). <i>Journal of drugs in dermatology</i> 2015;14:1468-1477</p> <p><i>Wyniki oceny jakości życia:</i></p> <p>Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P et al. The Aerosol Foam Formulation of the Fixed Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Improves the Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriasis Vulgaris: Results from the Randomized PSO-FAST Study. <i>J Drugs Dermatol</i> 2016;15:981-987.</p> <p>Link do raportu z badania NCT01866163: http://leo-pharma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LP0053-1001_CSR.pdf</p>	IIA
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 (Tab. 3)		

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
Taraska 2016 ⁴⁵	badanie kliniczne bez grupy kontrolnej
Queille-Roussel 2015 ⁴⁶	badanie kliniczne bez randomizacji pacjentów do poszczególnych ramion badania, badanie typu <i>intra-individual</i>
Queille-Roussel 2016 ⁴⁷	badanie fazy I przeprowadzone z udziałem osób zdrowych

8.8 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

Opracowano na podstawie Jadad 1996.^{4B}

8.9 Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domkach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane ¹

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia najprawdopodobniej nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niez zaślepienie i brak zaślepienie najprawdopodobniej ma wpływ na wyniki lub badanie zaślepienie, ale duże ryzyko przerwania zaślepienia – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - odsetki pacjentów utraconych z obserwacji zbalansowane pomiędzy grupami, podobne przyczyny utracenia danych pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - odsetki pacjentów utraconych z obserwacji niezbalansowane pomiędzy grupami, różne przyczyny utracenia danych pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak informacji, które umożliwiłyby ocenę występowania niekompletnych danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich zaplanowanych punktów końcowych w założony wcześniej sposób – niskie ryzyko błędu systematycznego;

¹ Podręcznik Cochrane, rozdział 8.5

- brak opisu wyników części zaplanowanych punktów końcowych; opis wyników jednego lub większej liczby punktów końcowych wcześniej niezaplanowanych - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne błędy
 - rozważania na temat innych błędów niezaadresowanych w powyższych domenach.
- Ogólna jakość²
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

² Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

8.10 Wskaźnik PASI i mPASI

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*.

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień	Brak	Lekki	Sredni	Nasilony	Bardzo nasilony		
Nacięk							
Łuska							
Powierzchnia	0	<10%	≥10<30%	≥30<50%	≥50<70%	≥70<90%	≥90%

	Głowa (G)	Tułów (T)	K. górne (KG)	K. dolne (KD)
Rumień (E)				
Nacięk (I)				
Łuska (D)				
Suma = E+I+D				
Powierzchnia (A)				
Suma x A				
	x0,1 =	x0,3 =	x0,2 =	x0,4 =
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	+			
PASI =	<input type="text"/>			

Źródło: Załącznik nr 11a do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.

W badaniach Koo 2016, PSO-ABLE i PSO-FAST do obliczenia mPASI wykorzystano wzory:

$$\text{Ręce } 0,2 (R + T + S)E = X$$

$$\text{Tułów } 0,3 (R + T + S)E = Y$$

$$\text{Nogi } 0,4 (R + T + S)E = Z$$

Gdzie: R = wynik dla zaczerwienienia; T = wynik dla grubości; S = wynik dla łuskowatości; E = wynik dla rozległości zmian.

Natomiast w badaniu Lebwohl 2016 korzystano z wzorów:

$$\text{Ręce } 0,2 (R + T + S)E = X$$

Tułów $0,3 (R + T + S)E = Y$

Nogi $0,4 (R + T + S)E = Z$

Owłosiona skóra głowy $0,05 (R + T + S)E = W$

Gdzie: R = wynik dla zaczerwienienia; T = wynik dla grubości; S = wynik dla łuskowatości; E = wynik dla rozległości zmian.

mPASI dla tułowia oraz kończyn górnych i dolnych stanowił sumę $X+Y+Z$

mPASI dla owłosionej skóry głowy stanowił wynik W

mPASI dla tułowia, kończyn górnych oraz dolnych i owłosionej skóry głowy stanowiła suma $X+Y+Z+W$

8.11 Kwestionariusz DLQI²⁸

WSKAŹNIK WPLYWU DOLEGLIWOŚCI SKÓRNYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA

DLQI
Szpital nr _____ Dom : _____ Liczba punktów :
Nazwisko : _____
Adres : _____ Rozpoznanie : _____

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Twoje życie W OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu załóż, że jedna, krótko.

- | | | | | |
|-----|---|---|-------------|--------------------------|
| 1. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia okazywał/aś swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | | |
| 2. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia byłeś/aś zakłopotany/a czy zażenowany/a stanem swojej skóry? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | | |
| 3. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Tobie w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |
| 4. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Twój ubiór? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |
| 5. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Twoje życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |
| 6. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Ci w uprawianiu sportu? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |
| 7. | Czy w ostatnim tygodniu Twoje dolegliwości skórne uniemożliwiły Ci pracę lub naukę? | Tak <input type="checkbox"/>
Nie <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |
| | Jeżeli odpowiedziałeś/aś "Nie", to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu Twoje dolegliwości skórne utrudniły Ci pracę zawodową lub naukę? | Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | | |
| 8. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi czy rodziną? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |
| 9. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Twojej skóry utrudnił Ci wpołycie seksualne? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |
| 10. | W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Ciebie problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku w domu czy nadmierne zaangażowanie czasu? | Bardzo mocno <input type="checkbox"/>
Bardzo <input type="checkbox"/>
Trochę <input type="checkbox"/>
Wcale <input type="checkbox"/> | Nie dotyczy | <input type="checkbox"/> |

Proszę sprawdzić, czy odpowiedziałeś/aś na WSZYSTKIE pytania. Dziękujemy.
 ©AY Finlay, GK Khan, April 1992, this must not be copied without the permission of the authors.

8.12 Kwestionariusz EQ-5D-5L³³

5 podstawowych domen kwestionariusza³³:

Pod każdym nagłówkiem proszę zaznaczyć JEDEN kwadrat, aby wybrać stwierdzenie najlepiej określające Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.

PORUSZANIE SIĘ

- | | |
|--|--------------------------|
| Nie mam żadnych problemów z chodzeniem | <input type="checkbox"/> |
| Mam niewielkie problemy z chodzeniem | <input type="checkbox"/> |
| Mam umiarkowane problemy z chodzeniem | <input type="checkbox"/> |
| Mam poważne problemy z chodzeniem | <input type="checkbox"/> |
| Nie jestem w stanie chodzić | <input type="checkbox"/> |

SAMOOBSŁUGA

- | | |
|---|--------------------------|
| Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się | <input type="checkbox"/> |
| Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się | <input type="checkbox"/> |
| Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się | <input type="checkbox"/> |
| Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się | <input type="checkbox"/> |
| Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać | <input type="checkbox"/> |

ZWYKŁE CZYNNOŚCI (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywności rodzinne, zajęcia w czasie wolnym)

- | | |
|---|--------------------------|
| Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności | <input type="checkbox"/> |
| Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności | <input type="checkbox"/> |
| Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności | <input type="checkbox"/> |
| Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności | <input type="checkbox"/> |
| Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności | <input type="checkbox"/> |

BÓL / DYSKOMFORT

- | | |
|---|--------------------------|
| Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu | <input type="checkbox"/> |
| Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort | <input type="checkbox"/> |
| Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort | <input type="checkbox"/> |
| Odczuwam silny ból lub dyskomfort | <input type="checkbox"/> |
| Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort | <input type="checkbox"/> |

NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE

- | | |
|--|--------------------------|
| Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a | <input type="checkbox"/> |
| Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a | <input type="checkbox"/> |
| Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a | <input type="checkbox"/> |
| Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a | <input type="checkbox"/> |
| Jestem krańcowo niespokojny/a lub przygnębiony/a | <input type="checkbox"/> |

2 dodatkowe domeny kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO³¹:

Skin irritation (e.g. itching)

- I have no itching
- I have slight itching
- I have moderate itching
- I have severe itching
- I have extreme itching

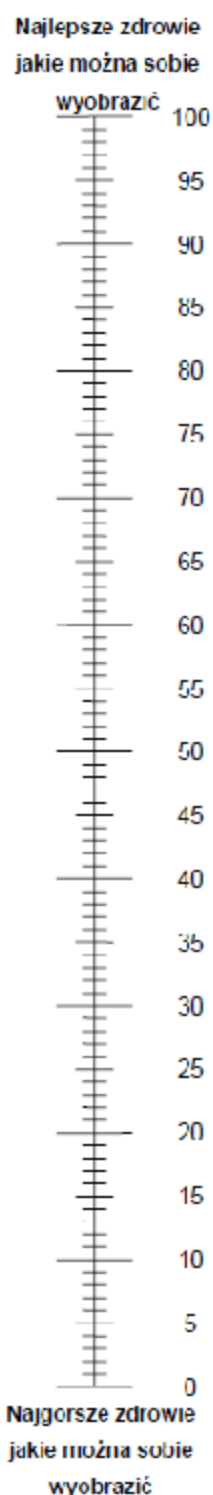
Self-confidence

- I have no problems with self confidence
- I have slight problems with self confidence
- I have moderate problems with self confidence
- I have severe problems with self confidence
- I have extreme problems with self confidence

EQ VAS³³:

- Chcielibyśmy wiedzieć jak dobre lub jak złe jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Ta skala jest ponumerowana od 0 do 100.
- 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić. 0 oznacza najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.
- Proszę zaznaczyć krzyżykiem (X) miejsce na skali, które pokazuje jakie jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Teraz liczbę, którą zaznaczył/a Pan/i na skali proszę wpisać w okienko poniżej.

PANA/PANI ZDROWIE DZISIAJ =



8.13 Kwestionariusz PQOL-12⁴⁹

Koo-Menter Psoriasis Instrument

Patient Self-Assessment

Name:

Date:

Quality of life – Please answer each of the following questions as they pertain to your psoriasis during the past month. (circle one number per question)

	Not at all	Some what	Very much								
1. How self-conscious do you feel with regards to your psoriasis?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. How helpless do you feel with regards to your psoriasis?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. How embarrassed do you feel with regards to your psoriasis?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. How angry or frustrated do you feel with regards to your psoriasis?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. To what extent does your psoriasis make your appearance unsightly?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. How disfiguring is your psoriasis?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. How much does your psoriasis impact your overall emotional well being.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. Overall to what extent does your psoriasis interfere with your capacity to enjoy life?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

How much have each of the following been effected by your psoriasis during the past month?
(Circle one number per question)

9. Itching?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. Physical irritation?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11. Physical pain or soreness?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12. Choice of clothing to conceal psoriasis?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Total Quality-of-Life Score (0-120)

*(Medical staff to calculate)

--	--	--

8.14Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 07.09.2016 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Strategia wyszukiwania badań w rozdziale: 3.1, 8.1, 8.2 i 8.3 Wyniki wyszukiwania badań: rozdział: 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1 i 8.5
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 3.2 i 4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 2 i 3.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Enstilar® porównano m.in.: z lekiem refundowanym Daivobet® żel
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2 i 8.6
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2 i 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, Ryc. 1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, Tab. 5
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.5 i 4.2.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.4.1
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.....	16
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	18
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ³	20
Tab. 4. Średnie zużycie badanych produktów w trakcie trwania badania w przeliczeniu na tydzień terapii.....	25
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu/betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.....	26
Tab. 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	29
Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu/betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	30
Tab. 8. Typy analizy danych zastosowane w badaniach klinicznych dla poszczególnych punktów końcowych.....	31
Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w poszczególnych badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	34
Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	36
Tab. 11. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	39
Tab. 12. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	46
Tab. 13. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.....	46
Tab. 14. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: czas do uzyskania powodzenia leczenia wg badacza.....	46
Tab. 15. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	47
Tab. 16. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.....	47
Tab. 17. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: wynik wskaźnika mPASI.....	48
Tab. 18. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50).....	48
Tab. 19. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50). Parametry względne i bezwzględne.....	49
Tab. 20. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).....	49

Tab. 21. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.....	50
Tab. 22. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy skóry gładkiej: czas do uzyskania mPASI-75.....	50
Tab. 23. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: redukcja nasilenia świądu w skali VAS.....	50
Tab. 24. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja nasilenia świądu w skali VAS.....	51
Tab. 25. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja nasilenia świądu w skali VAS. Parametry względne i bezwzględne.....	51
Tab. 26. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS.....	51
Tab. 27. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem w skali VAS.....	52
Tab. 28. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.....	52
Tab. 29. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna).....	53
Tab. 30. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL).....	53
Tab. 31. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL). Parametry względne i bezwzględne.....	53
Tab. 32. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: poprawa EQ Index i poprawa EQ VAS.....	54
Tab. 33. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO.....	55
Tab. 34. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy: poprawa wyniku kwestionariusza PQoL-12.....	57
Tab. 35. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	58
Tab. 36. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	58
Tab. 37. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy skóry gładkiej: wynik oraz procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.....	58
Tab. 38. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50) i 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).....	59
Tab. 39. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści w terapii łuszczycy: zmiana nasilenia świądu w skali VAS.....	59
Tab. 40. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	60
Tab. 41. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.....	60

Tab. 42. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	60
Tab. 43. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.....	61
Tab. 44. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: wynik wskaźnika mPASI.....	62
Tab. 45. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.....	62
Tab. 46. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50).....	63
Tab. 47. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50). Parametry względne i bezwzględne.....	63
Tab. 48. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).....	64
Tab. 49. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.....	64
Tab. 50. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: zmiana nasilenia świądu w skali VAS.....	64
Tab. 51. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.....	65
Tab. 52. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	65
Tab. 53. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.....	66
Tab. 54. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	66
Tab. 55. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.....	66
Tab. 56. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: wynik wskaźnika mPASI.....	67
Tab. 57. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.....	68
Tab. 58. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50).....	68
Tab. 59. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50). Parametry względne i bezwzględne.....	69
Tab. 60. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).....	69
Tab. 61. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.....	70
Tab. 62. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: zmiana nasilenia świądu w skali VAS.....	70

Tab. 63. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.....	70
Tab. 64. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza.....	71
Tab. 65. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: powodzenie leczenia w ocenie badacza. Parametry względne i bezwzględne.....	71
Tab. 66. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.....	72
Tab. 67. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: powodzenie leczenia w ocenie pacjenta. Parametry względne i bezwzględne.....	73
Tab. 68. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: wynik wskaźnika mPASI.....	74
Tab. 69. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI.....	74
Tab. 70. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50).....	75
Tab. 71. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50). Parametry względne i bezwzględne.....	75
Tab. 72. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75).....	77
Tab. 73. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej: 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75). Parametry względne i bezwzględne.....	77
Tab. 74. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: redukcja nasilenia świądu w skali VAS.....	78
Tab. 75. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS.....	79
Tab. 76. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS. Parametry względne i bezwzględne.....	79
Tab. 77. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS.....	80
Tab. 78. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem w skali VAS.....	81
Tab. 79. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem w skali VAS. Parametry względne i bezwzględne.....	81
Tab. 80. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI.....	82
Tab. 81. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna).....	83
Tab. 82. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna). Parametry względne i bezwzględne.....	83
Tab. 83. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL).....	84
Tab. 84. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL). Parametry względne i bezwzględne.....	84

Tab. 85. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa EQ Index i poprawa EQ VAS.....	86
Tab. 86. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO.....	88
Tab. 87. Skuteczność CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku kwestionariusza PQoL-12.....	92
Tab. 88. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania PSO-ABLE.....	92
Tab. 89. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania Koo 2016.....	94
Tab. 90. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs CAL w postaci piany w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania Lebwohl 2016.....	96
Tab. 91. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs BMD w postaci piany w terapii łuszczycy na podstawie danych z badania Lebwohl 2016.....	97
Tab. 92. Bezpieczeństwo CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy.....	99
Tab. 93. Podsumowanie skuteczności klinicznej CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami po 4 tygodniach stosowania.....	111
Tab. 94. Podsumowanie skuteczności klinicznej CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z CAL/BMD w postaci żelu (Daivobet® żel) i placebo po 12 tygodniach stosowania.....	113
Tab. 95. Podsumowanie jakości życia związanej ze zdrowiem po 4 tygodniach stosowania CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami.....	115
Tab. 96. Podsumowanie jakości życia związanej ze zdrowiem po 12 tygodniach stosowania CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami.....	116
Tab. 97. Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania CAL/BMD w postaci piany (Enstilar®) w porównaniu z komparatorami.....	117

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kalcypotriolu i betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (diagram PRISMA).	23
Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; powodzenie leczenia w ocenie badacza po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.	72
Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; powodzenie leczenia w ocenie badacza po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.	72
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy; powodzenie leczenia w ocenie pacjenta po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.	73
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy; powodzenie leczenia w ocenie pacjenta po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.	73
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; wynik wskaźnika mPASI po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.	74
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; procentowa zmiana wyniku wskaźnika mPASI po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.	75
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.	76
Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; 50-procentowa redukcja mPASI (mPASI-50) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.	76
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.	77
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy skóry gładkiej; 75-procentowa redukcja mPASI (mPASI-75) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.	78
Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy; redukcja nasilenia świądu w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.	78
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy; 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.	79
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy; 70-procentowa redukcja świądu w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.	80
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy; redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.	80
Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy; 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świądem w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.	81

Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: 70-procentowa redukcja bezsenności wywołanej świadem w skali VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.....	82
Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana wyniku kwestionariusza DLQI po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.....	82
Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.....	83
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: poprawa wyniku DLQI o co najmniej 5 punktów (poprawa klinicznie istotna) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.....	84
Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.....	85
Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia HRQoL) po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.....	85
Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana EQ Index po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.....	86
Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zmiana EQ VAS po 4 tyg. terapii. Miara wyników: średnia różnica.....	87
Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „poruszanie się” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.....	90
Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „samoobsługa” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.....	90
Ryc. 27. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „zwykłe czynności” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.....	90
Ryc. 28. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „zwykłe czynności” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.....	91
Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „ból/dyskomfort” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.....	91
Ryc. 30. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „ból/dyskomfort” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.....	91
Ryc. 31. Metaanaliza skuteczności CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: brak problemów w domenie „niepokój/przygnębienie” kwestionariusza EQ-5D-5L/EQ-5D-5L-PSO po 4 tyg. terapii. Miara wyników: iloraz szans.....	92
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zdarzenia niepożądane łącznie. Miara wyników: iloraz szans.....	105
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie. Miara wyników: iloraz szans.....	105

Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: działania niepożądane leku łącznie. Miara wyników: iloraz szans.	105
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: biegunka. Miara wyników: iloraz szans.	106
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: nudności. Miara wyników: iloraz szans.	106
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Miara wyników: iloraz szans.	106
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs placebo w terapii łuszczycy: świąd w miejscu aplikacji. Miara wyników: iloraz szans.	106

PIŚMIENNICTWO

¹ ██ Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczyicy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016.

² Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędów systematycznych. Podręcznik Cochrane, rozdział 8.5

http://handbook.cochrane.org/index.htm#part_2_general_methods_for_cochrane_reviews.htm [dostęp 24.10.2016]

³ Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

⁴ Podręcznik Cochrane, rozdział 16, sekcja 16.5.4.

http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_5_4_how_to_include_multiple_groups_from_one_study.htm [dostęp 19.10.2016 r.]

⁵ Podręcznik Cochrane, rozdział 7, sekcja 7.7.3.8.

http://handbook.cochrane.org/chapter_7/7_7_3_8_combining_groups.htm [dostęp 19.10.2016 r.]

⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.

⁷ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3.

<http://tech.cochrane.org/revman> [dostęp 06.2014 r.]

⁸ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

⁹ Koo J, Tyring S, Werschler WP, et al. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris--A randomized phase II study. J Dermatolog Treat. 2016;27(2):120-7.

¹⁰ LEO 90100-35. A phase 2 study comparing treatment with LEO 90100 with calcipotriol plus betamethasone ointment, LEO 90100 vehicle and ointment vehicle in subjects with psoriasis vulgaris. Clinical Study Report. LEO Pharma A/S. 10-Jun-2013.

<http://leo-phar->

ma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LEO-90100-35_CSR.pdf [dostęp: 17.07.2016]

¹¹ Lebwohl M, Tyring S, Bukhalo M, et al. Fixed Combination Aerosol Foam Calcipotriene 0.005% (Cal) Plus Betamethasone Dipropionate 0.064% (BD) is More Efficacious than Cal or BD Aerosol Foam Alone for Psoriasis Vulgaris: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Three-arm, Phase 2 Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016 Feb;9(2):34-41.

¹² LEO 90100-7. A phase 2 study comparing treatment with LEO 90100 with betamethasone dipropionate in LEO 90100 vehicle and calcipotriol in LEO 90100 vehicle in subjects with psoriasis vulgaris. Clinical Study Report. LEO Pharma A/S. 19-Apr-2013.

<http://leo-phar->

ma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LEO-90100-7_CSR.pdf [dostęp: 17.09.2016]

¹³ Paul C, Stein GL, Cambazard F et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.

¹⁴ LP0053-1003. A phase 3 trial comparing LEO 90100 aerosol foam with calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel, aerosol foam vehicle, and gel vehicle in subjects with psoriasis vulgaris (PSO-ABLE). Synopsis. LEO Pharma A/S. 11-Sep-2015.

<http://www.leo-pharma.com/Home/Research-and-Development/Clinical-trial-disclosure/Clinical-trial-summaries-and-reports/Clinical-trial-search/Psoriasis.aspx> [dostęp: 17.09.2016]

¹⁵ Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, Pariser D, Xu Z, Olesen M, Østerdal ML, Stein Gold L. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris--a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol.* 2015 Dec;14(12):1468-77.

¹⁶ Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P et al. The Aerosol Foam Formulation of the Fixed Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Improves the Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriasis Vulgaris: Results from the Randomized PSO-FAST Study. *J Drugs Dermatol* 2016;15:981-987.

¹⁷ LP0053-1001. A phase 3 trial comparing once daily treatment with LEO 90100 calcipotriol 50 mcg/g plus betamethasone 0.5 mg/g (as dipropionate) with vehicle in subjects with psoriasis vulgaris (PSO-FAST). Clinical Study Report. LEO Pharma A/S. 04-Mar-2014.

<http://leo-phar->

ma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LP0053-1001_CSR.pdf [dostęp: 15.09.2016]

¹⁸ European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf [dostęp 7.12.2016]

¹⁹ Faria JR, Aarão AR, Jimenez LM, Silva OH, Avelleira JC. Inter-rater concordance study of the PASI (Psoriasis Area and Severity Index). *An Bras Dermatol.* 2010 Sep-Oct;85(5):625-9.

²⁰ Cappelleri JC, Bushmakina AG, Harness J, Mamolo C. Psychometric validation of the physician global assessment scale for assessing severity of psoriasis disease activity. *Qual Life Res.* 2013 Nov;22(9):2489-99.

²¹ Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Apr;24 Suppl 2:10-6.

²² Finlay A.Y., Khan G.K.: Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1994, 19, 210-216.

²³ Żelazny I., Nowicki R., Majkiewicz M., et al.: Jakość życia w chorobach skóry. *Prz. Lek.*, 2004, 9, 60-65.

²⁴ Szepietowski J, Salomon J, Finlay AY, et al. Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia .Dermatology Life Quality Index (DLQI): polska wersja językowa. *Dermatologia Kliniczna* 2004, 6 (2): 63-70.

²⁵ Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125:659-664.

²⁶ Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol* 2002; 147(Suppl):50.

²⁷ Kimball A, Krueger G, Woolley JM. Minimal important differences for the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in psoriasis patients. Poster presented at: American Academy of Dermatology Summer Academy Meeting; July 28, 2004; New York.

²⁸ Cardiff University, School of Medicine. Department of Dermatology & Wound Healing. Clinical Activities. The Dermatology Life Quality Index (DLQI).

<http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi.html> [dostęp: 20.10.2016]

²⁹ Szepietowski J, Salomon J, Finlay AY, Klepacki A, et al. Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia - Dermatology Life Quality Index (DLQI): polska wersja językowa. <http://cornetis.pl/artykul/2095.html> [dostęp: 20.10.2016]

³⁰ Herdman M, Gudex C, Lloyd A i wsp. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20: 1727-1736.

³¹ Swinburn P, Lloyd A, Boyle K.S., et al. Preference-Based Assessments. Development of a Disease-Specific Version of the EQ-5D-5L for Use in Patients Suffering from Psoriasis: Lessons Learned from a Feasibility Study in the UK.

<http://www.ispor.org/valueinhealth/showvalueinhealth.aspx?issue=006c10ee-de68-4d35-a46e-bfb17b49fb15> [dostęp: 20.10.2016]

³² EQ-5D. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument.

http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf [dostęp: 20.10.2016]

³³ EuroQol. EQ-5D-5L languages.

<http://www.euroqol.org/eq-5d-products/eq-5d-5l.html> [dostęp: 20.10.2016]

³⁴ Szczegóły produktu leczniczego Enstilar.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33977> [dostęp 09.11.2016 r.]

³⁵ Szczegóły produktu leczniczego Daivobet (żel).

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27232> [dostęp 09.11.2016 r.]

³⁶ FDA Approved Drug Products. Enstilar.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207589> [dostęp 09.11.2016 r.]

³⁷ Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lipcu 2016 r.

http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2016-07_EAN.pdf [dostęp 09.11.2016 r.]

³⁸ Bottomley, J. M., Taylor RS, Rytto J. The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: A systematic review of direct and indirect evidence. *Current medical research and opinion* 2011;27(1): 251-268.

³⁹ Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, et al. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27(8):931-51.

⁴⁰ Mason AR, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.

⁴¹ Mason A, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5):799-807.

⁴² Mason AR, Mason JM, Cork MJ, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013 Sep;169(3):519-27.

⁴³ Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, Nast A. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2:CD009687.

⁴⁴ van de Kerkhof P, de Peuter R, Rytto J, et al. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. *Current medical research and opinion* 27(1): 225-238.

⁴⁵ Taraska V, Tuppal R, Olesen M, et al. Novel Aerosol Foam Formulation of Calcipotriol and Betamethasone Has No Impact on HPA Axis and Calcium Homeostasis in Patients With Extensive Psoriasis Vulgaris. *J Cutan Med Surg* 2016;20:44-51.

⁴⁶ Queille-Roussel C, Olesen M, Villumsen J, Lacour J-P. Efficacy of an Innovative Aerosol Foam Formulation of Fixed Combination Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Clinical Drug Investigation* 2015;35:239-245.

⁴⁷ Queille-Roussel C, Bang B, Clonier F, Lacour JP. Enhanced vasoconstrictor potency of the fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in an innovative aerosol foam formulation vs. other corticosteroid psoriasis treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.

⁴⁸ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

⁴⁹ Shankar V, Ghosh S, Ghosh K, et al. Pasi and pqol-12 score in psoriasis: is there any correlation?

https://open.nlm.nih.gov/detail/result.php?img=PMC3132905_IJD-56-287-g001&req=4
[dostęp 4.11.2016]