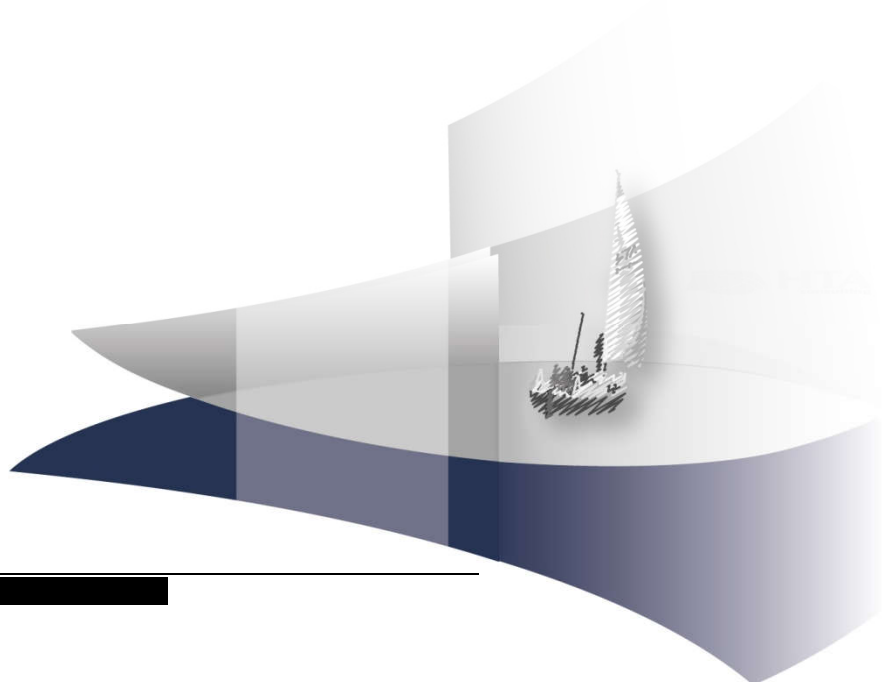


## ANALIZA KLINICZNA

# IKSEKIZUMAB (TALTZ®) W TERAPII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ PLACKOWATĄ O NASILENIU UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>12</b>
1.1. Cel analizy.....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>14</b>
2.1. Plan analizy klinicznej .....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	19
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	19
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	20
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	21
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	21
2.4. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	22
2.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	22
2.6. Analiza wyników .....	23
<b>3. WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ</b> .....	<b>25</b>
3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	25
3.2. Zakres analiz.....	32
3.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	33
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>39</b>
4.1. Porównanie IXE vs UST.....	39
4.1.1. Kontrola objawów choroby .....	39
4.1.2. Jakość życia.....	44
4.1.3. Profil bezpieczeństwa .....	46
4.2. Porównanie IXE vs PLC.....	47
4.2.1. Kontrola objawów choroby .....	47
4.2.2. Jakość życia .....	49
4.2.3. Profil bezpieczeństwa .....	50
4.2.4. Analiza w podgrupach.....	53

4.3. Podsumowanie.....	54
<b>5. EFEKTYWNOŚĆ DŁUGOTERMINOWA TERAPII .....</b>	<b>58</b>
5.1. Skuteczność długoterminowa terapii .....	58
5.2. Bezpieczeństwo długoterminowe terapii.....	64
<b>6. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA .....</b>	<b>76</b>
<b>7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>77</b>
<b>8. OPRACOWANIA WTÓRNE .....</b>	<b>88</b>
<b>9. WNIOSKI .....</b>	<b>91</b>
<b>10. OGRANICZENIA.....</b>	<b>93</b>
<b>11. DYSKUSJA .....</b>	<b>94</b>
<b>[REDAKOWANA] .....</b>	<b>[REDAKOWANA]</b>
<b>[REDAKOWANA] .....</b>	<b>99</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>100</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>109</b>
<b>15. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>112</b>
<b>16. ANEKS .....</b>	<b>113</b>
<b>[REDAKOWANA] .....</b>	<b>113</b>
<b>[REDAKOWANA] .....</b>	<b>113</b>
<b>[REDAKOWANA] .....</b>	<b>113</b>
<b>[REDAKOWANA] .....</b>	<b>119</b>
16.2. Skale stosowane do oceny kontroli objawów choroby oraz jakości życia pacjentów .....	121
16.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	124
16.3.1. Badania dla interwencji .....	124
16.3.2. Badania dla komparatorów .....	135
<b>[REDAKOWANA] .....</b>	<b>179</b>
16.4. Porównanie bezpośrednie IXE vs PLC .....	180
16.4.1. Wyniki metaanaliz badań UNCOVER (forest-plot) .....	180
16.5. Porównanie bezpośrednie IXE vs ETA .....	187
16.5.1. Kontrola objawów choroby .....	187
16.5.2. Jakość życia .....	189
16.5.3. Profil bezpieczeństwa .....	190
16.5.4. Wyniki metaanaliz badań UNCOVER (forest-plot) .....	193

[REDACTED]	198
[REDACTED]	205
[REDACTED]	205
[REDACTED]	208
[REDACTED]	208
[REDACTED]	209
16.8. Efektywność długoterminowa terapii.....	211
16.9. Badania w toku.....	217

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAD</b>	Amerykańska Akademia Dermatologii ( <i>American Academy of Dermatology</i> )
<b>ADA</b>	Adalimumab ( <i>Adalimumab</i> )
<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>Anty-TNF-A</b>	Antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF-A) ( <i>anti-Tumour Necrosis Factor</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BIW</b>	Podanie leku dwa razy w tygodniu ( <i>Biweekly</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BSA</b>	Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe ( <i>Body Surface Area</i> )
<b>PLC</b>	Najlepsza dostępna terapia standardowa ( <i>Best standard care</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności; przedział, w obrębie którego, z przyjętym prawdopodobieństwem, (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia) ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>DLQI</b>	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EOW</b>	Podanie leku co dwa tygodnie ( <i>Every Other Week</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz EuroQoL 5D ( <i>EuroQoL 5D health questionnaire</i> )
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>G/ GRADE</b>	Skala do oceny siły dowodów naukowych ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )

<b>IL-12/23</b>	Interleukina 12/23 ( <i>Interleukin 12/23</i> )
<b>INF</b>	Inflixymab ( <i>Infliximab</i> )
<b>IS</b>	Wynik (różnica) istotny statystycznie ( <i>Statistically Significant</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylne podanie leku ( <i>Intravenous</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>mIGA</b>	Zmodyfikowana całościowa ocena badacza ( <i>Investigator's Global Assessment modified 2011</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MTC</b>	Metoda porównania pośredniego MTC ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat ( <i>Methotrexate</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy (zdarzenie)
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne ( <i>Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Statistically Not Significant</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>p</b>	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>P-value</i> )
<b>PASI (np. PASI75)</b>	Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy; np. PASI75 oznacza 75-procentową poprawę objawów w zakresie zmian skórnych w łuszczycy ( <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> )
<b>PGA</b>	Ogólna Ocena Stanu Pacjenta ( <i>Physician's Global Assessment</i> )

<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PLC</b>	Placebo ( <i>Placebo</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol Analysis</i> )
<b>PSSI</b>	Wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy skóry głowy ( <i>Psoriasis Scalp Severity Index</i> )
<b>PUVA</b>	Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu ( <i>Psoralen and Ultraviolet Therapy</i> )
<b>QW</b>	Podanie leku raz na tydzień ( <i>Once a Week</i> )
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyk; różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej; wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne; stosunek ryzyka w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej; im bardziej wartość RR oddala się od 1, tym większa jest różnica wpływu między porównywanymi interwencjami ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SAE</b>	Poważne działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>SEC</b>	Sekukinumab ( <i>secukinumab</i> )
<b>sPGA</b>	Statyczna ocena ogólnego stanu pacjenta przez lekarza ( <i>Static Physician Global Assessment</i> )
<b>TNF-A</b>	Czynnik martwicy nowotworów ( <i>Tumour Necrosis Factor</i> )
<b>TNF-AR</b>	Receptor dla czynnika martwicy nowotworów ( <i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i> )
<b>UST</b>	Ustekinumab
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )



## STRESZCZENIE

### ■ Cel analizy oraz PICOS

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (Taltz®) stosowanego u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10, i którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Analizę opracowano zgodnie z PICOS:

- Populacja docelowa: Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10, i którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.
- Interwencja: Iksekizumab w zarejestrowanym dawkowaniu, tj. 160 mg podany we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.
- Komparator główny: ustekinumab w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,
- komparatory dodatkowe:
  - sekukinumab w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym,
  - adalimumab w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,
  - etanercept w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,
  - infliksymab w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym.
- Punkty końcowe
  - Poprawa odnośnie do nasilenia zmian łuszczycowych (PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100),
  - jakość życia mierzona za pomocą skali DLQI,
  - bezpieczeństwo terapii, w tym:
    - zdarzenia niepożądane ogółem,
    - ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem,
    - przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych,
    - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – infekcje.
- Metodyka badań
  - Badania randomizowane oraz ich przedłużenia,
  - przeglądy systematyczne dla interwencji,
  - badania efektywności praktycznej.

## Metodyka

██████████ w ramach niniejszej analizy w oparciu o dostępny przegląd systematyczny dla sekukinumabu oraz przeszukanie własne dla iksekizumabu.

## Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 4 badania randomizowane dla IXE, w ramach których porównano go bezpośrednio z komparatorem głównym UST (badanie IXORA-S), a także z jednym z komparatorów dodatkowych ETA oraz z PLC (badania UNCOVER-1–3). ██████████

## Wyniki analizy skuteczności

### Porównanie IXE vs komparator główny UST

Stosowanie IXE w porównaniu z UST wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów łuszczycy wyrażonym przez wskaźniki:

- prawie całkowitej kontroli objawów choroby PASI90 – 83% vs 59%; RR = 1,41 [1,21; 1,63], NNT = 5 [3; 8],
- całkowitego ustąpienia objawów choroby PASI100 – 49% vs 23%; RR = 2,10 [1,52; 2,90], NNT = 4 [3; 7],
- 75-procentowej redukcji nasilenia objawów choroby PASI75 – 91% vs 82%; RR = 1,28 [1,14; 1,45], NNT = 6 [4; 10],
- całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ocenie lekarskiej sPGA 0 – 54% vs 24%, RR = 2,23 [1,63; 3,04], NNT = 4 [3; 6],
- całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ocenie lekarskiej sPGA 0/1 – 87% vs 69%, RR = 1,25 [1,11; 1,41], NNT = 6 [4; 13].

W grupie pacjentów leczonych IXE w porównaniu z UST stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w skali DLQI (66% vs 53%; RR = 1,25 [1,04; 1,50], NNT = 8 [5; 47]).

### Porównanie IXE vs PLC

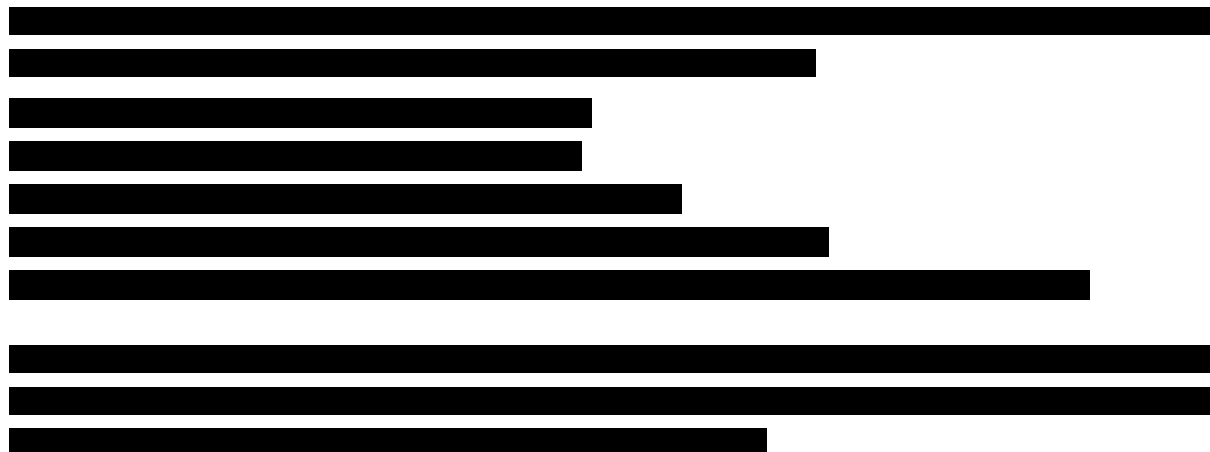
Stosowanie IXE w porównaniu z PLC wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów łuszczycy wyrażonym przez wskaźniki:

- prawie całkowitej kontroli objawów choroby PASI90 – 70% vs 1%; RR = 65,01 [13,97; 302,56], NNT = 2 [2; 2],
- całkowitego ustąpienia objawów choroby PASI100 – 38% vs <1%; RR = 135,92 [35,35; 522,57], NNT = 3 [3; 3],
- 75-procentowej redukcji nasilenia objawów choroby PASI75 – 89% vs 4%; RR = 19,87 [10,99; 35,91], NNT = 2 [2; 2],
- całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ocenie lekarskiej sPGA 0 – 39% vs <1%, RR = 139,97 [36,45; 537,45], NNT = 3 [3; 3],

- całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ocenie lekarskiej sPGA 0/1 – 82% vs 4%, RR = 20,43 [10,94; 38,16], NNT = 2 [2; 2].

W grupie pacjentów leczonych IXE w porównaniu z PLC stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w skali DLQI (64% vs 7%; RR = 9,31 [6,35; 13,64], NNT = 2 [2; 2]).

#### **Porównanie IXE vs komparatory dodatkowe ADA, ETA, INF, SEC**



#### **Skuteczność długoterminowa IXE**

Długoterminowe stosowanie IXE zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem (IXEQ2W->IXEQ4W) pozwala na utrzymanie odpowiedzi na leczenie na wysokim poziomie. Co istotne, skuteczność terapii IXEQ2W->IXEQ4W wyrażona wskaźnikiem PASI90, a także PASI100 wzrasta wraz z czasem stosowania leczenia. W 60 tygodniu jak i w 108 tygodniu stosowania terapii prawie 60% chorych leczonych IXE utrzymywało całkowitą kontrolę nad chorobą (PASI100), co oznacza całkowite ustąpienie objawów choroby.

#### **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Terapia IXE charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa co leczenie UST, rzadziej powodując jednak wystąpienie infekcji. Ponadto w analizie pośredniej nie wykazano różnic pomiędzy IXE a [REDACTED] odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz infekcji. Nie stwierdzono także różnic odnośnie do częstości przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu IXE z [REDACTED]. Z kolei w trakcie długoterminowego stosowania IXE, trwającego 108 tygodni większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany.

#### **Wnioski końcowe**

IXE jest terapią umożliwiającą uzyskanie skutecznej i długotrwałej kontroli objawów choroby oraz poprawę jakości życia pacjentów z uciążliwą i wpływającą negatywnie na funkcjonowanie pacjenta w wielu obszarach łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Terapia IXE jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną od aktualnie stosowanych leków biologicznych w Polsce, mającą przy tym podobny do tych leków profil bezpieczeństwa.

## **1. WSTĘP**

### **1.1. Cel analizy**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (Taltz®) stosowanego u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10, i którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

### **1.2. Definicja problemu decyzyjnego**

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań, Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

**Tabela 1.**  
**Zakres analizy zgodnie ze schematem PICOS**

### Populacja

- Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy:
- uzyskali ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10, oraz
- przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub doświadczyli działań niepożądanych po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

### Interwencja

- Iksekizumab w zarejestrowanym dawkowaniu, tj. 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

### Komparatory

- komparator główny:
  - ustekinumab,
- komparatory dodatkowe:
  - sekukinumab,
  - adalimumab,
  - etanercept,
  - infliksymab.

### Punkty końcowe

- Poprawa odnośnie do nasilenia zmian łuszczycowych (PASI50, 75, 90 oraz 100),
- jakość życia chorych mierzona za pomocą skali DLQI,
- bezpieczeństwo terapii.

### Metodyka badań

- Badania randomizowane oraz ich przedłużenia,
- przeglądy systematyczne dla interwencji,
- badania efektywności praktycznej.

## 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 2.1. Plan analizy klinicznej

Analiza kliniczna oparta została o systematyczne przeszukanie źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny, SLR) [redacted]

[redacted] w ramach niniejszej analizy w oparciu o dostępne przeszukanie dla sekukinumabu [3] udostępnione przez AOTMiT w ramach procesu wydania rekomendacji HTA dla leku Cosentyx oraz przeszukanie własne dla iksekizumabu.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Wobec powyższego w ramach niniejszej analizy przeprowadzono selekcję badań w oparciu o kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Zakwalifikowano prace spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a także niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 3).



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



**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej**

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy uzyskali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI &gt;10, BSA &gt; 10 oraz DLQI &gt;10, oraz</li> <li>przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania dotyczące innych jednostek chorobowych, np. łuszczycowe zapalenie stawów,</li> <li>badania dotyczące łuszczycy innej niż plackowata,</li> <li>badania dotyczące łuszczycy o nasileniu łagodnym,</li> <li>badania dotyczące dzieci.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W pierwszej kolejności poszukiwano badań ściśle odpowiadających populacji docelowej.</li> <li>W przypadku braku badań ściśle odpowiadających populacji docelowej dopuszczano włączenie badań o populacji szerszej.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iksekizumab (IXE) w zarejestrowanym dawkowaniu, tj. 160 mg podany we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.</li> </ul>		
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komparator główny: <ul style="list-style-type: none"> <li>ustekinumab (UST) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,</li> </ul> </li> <li>Komparatory dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>sekukinumab (SEC) w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym,</li> <li>adalimumab (ADA) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,</li> <li>etanercept (ETA) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym,</li> <li>infliksymab (INF) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie inne niż zarejestrowane.</li> <li>Porównanie różnych schematów (np. terapia ciągła i przerywana) lub metody podawania tego samego leku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących iksekizumab ze wskazanymi komparatorami głównymi i dodatkowymi.</li> <li>W przypadku braku takich badań, do analizy włączano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego (sieciowego).</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa odnośnie do nasilenia zmian łuszczycowych (PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100, sPGA),</li> <li>jakość życia mierzona za pomocą skali DLQI,</li> <li>bezpieczeństwo terapii, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych,</li> <li>zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – infekcje.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>x</li> </ul>

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane oraz ich przedłużenia.</li> <li>• Badania efektywności praktycznej.</li> <li>• Przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierandomizowane badania kliniczne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków (<i>case studies</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W ramach analizy efektywności praktycznej w pierwszej kolejności poszukiwano badań tego rodzaju dla interwencji (IXE). W przypadku braku identyfikacji takiego rodzaju badań dla ocenianej interwencji, nie poszukiwano i nie włączano już badań ef. praktycznej dla komparatorów (ze względu na brak możliwości porównania z iksekizumabem).</li> <li>• Włączano także opracowania wtórne – przeglądy systematyczne, w ramach których dokonano oceny IXE.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, w których okres interwencji wynosił przynajmniej 10 tyg.</li> <li>• Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych.</li> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Do analizy włączano publikacje pełnotekstowe. Wyjątkiem było dopuszczenie włączenia doniesień konferencyjnych dla badania w toku – IXORA-S, dla którego jeszcze nie ma pełnej publikacji.</li> </ul>

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

przeszukanie dla sekukinumabu w roku 2015, udostępnione przez AOTMiT w ramach procesu wydania rekomendacji HTA dla leku Cosentyx [3], ponadto przeprowadzono jego aktualizację (wyniki przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w Aneksie, Rozdz. 16.1.2). W ramach weryfikacji opartej o ww. strategię nie odnaleziono nowych badań RCT spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Przeprowadzono także kontrolne przeszukanie własne dla iksekizumabu. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Niezależne wyszukiwanie w oparciu o





- błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,
- błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (charakteru) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,
- błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,
- inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup).

Ryzyko błędu w obrębie każdej z domen przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko, niejasne ryzyko. [REDACTED]

[REDACTED] w ramach niniejszej analizy klinicznej.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wyjściowe zaawansowanie choroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych,
- źródeł finansowania badania,
- informacji odnośnie do odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- metodyki.

## 2.4. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszym etapie badania zostały ocenione pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

## 2.5. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Ekstrakcja danych z badań dla ocenianej interwencji została przeprowadzona w ramach niniejszej analizy przez jednego analityka [REDACTED], a następnie jej poprawność została zweryfikowana przez drugiego analityka [REDACTED].

## 2.6. Analiza wyników

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

### Badania dla interwencji (opracowania własne)

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [Redacted]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka [Redacted]. Wyniki dla zmiennych ciągłych wyrażano w postaci średniej różnicy (MD), a w przypadku wartości skumulowanych (metaanalizy) w postaci średniej ważonej różnicy (WMD, *weighted mean difference*). W ramach analiz ekstrahowano dane dychotomiczne w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem (n/N (%), gdzie „n” oznacza liczbę pacjentów ze zdarzeniem, a „N” liczbę pacjentów w grupie. Wyniki

porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do obliczeń i metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).



### 3. WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ

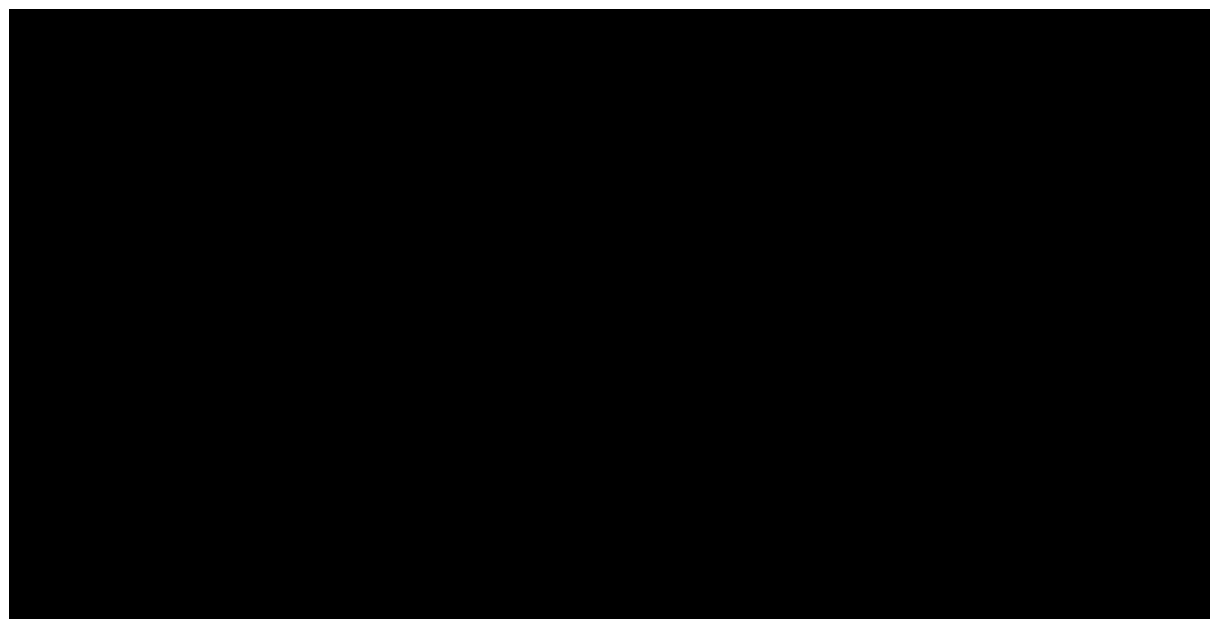
#### 3.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 42 badania RCT opisane w 103 publikacjach, w tym 4 badania porównujące bezpośrednio IXE z komparatorami (Tabela 6) oraz 42 badania włączone [REDACTED]. Poniżej przedstawiono schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (Rysunek 2, Tabela 5).

Spośród włączonych 103 publikacji do 42 badań RCT, [REDACTED] pozostałe 29 publikacji dodatkowo odnaleziono w toku przeszukań własnych (Tabela 8). [REDACTED]

Dla porównania IXE z głównym komparatorem (UST), z jednym komparatorem dodatkowym (ETA) oraz z placebo (PLC) odnaleziono badania H2H, [REDACTED]. Etapy powstawania oraz elementy analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Etapy powstawania oraz elementy analizy klinicznej – porównanie z komparatorami głównymi i dodatkowymi



przeszukania własne

Ab. – abstrakt konferencyjny; PT – publikacja pełnotekstowa;

\*\*W tym badanie Cai 2016 i Gordon 2006, które zostały włączone tylko do analizy wrażliwości nr 3 (analiza uwzględniająca ocenę ADA po 12 tyg. leczenia)



L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Ref.
			Kimball 2016	[6]
			Reich 2016b	[7]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT01597245)	[11]
			Gordon 2016	[5]
			Griffiths 2015	[9]
			Gottlieb 2016a	[10]
3.	<b>UNCOVER-3</b>	IXE vs ETA vs PLC	Kimball 2016	[6]
			Reich 2016b	[7]
			van de Kerkhof 2016	[12]
			Dennehy 2016	[13]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT01646177)	[14]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT02561806)	[15]
4.	<b>IXORA-S</b>	IXE vs UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg)	████████████████████	████
			Abstrakt konferencyjny EADV 2016	[16]
			Abstrakt konferencyjny AAD 2017 Reich 2017	[17]
<b>Raporty</b>				
5.			Raport NICE (2016) dotyczący iksekizumabu	[18]
6.			Raport EMA (2016) dotyczący iksekizumabu	[19]

**Tabela 7.**  
Zestawienie badań włączonych do metaanalizy sieciowej

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Ref.
1.	<b>UNCOVER-1</b>	IXE vs PLC	████████████████████	████
2.	<b>UNCOVER-2</b>	IXE vs ETA vs PLC	Griffiths 2015	[9]
			████████████████████	████
3.	<b>UNCOVER-3</b>	IXE vs ETA vs PLC	Griffiths 2015	[9]
			████████████████████	████
4.	<b>IXORA-S</b>	IXE vs UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg)	████████████████████	████
5.	<b>Asahina 2010</b>	ADA vs PLC	Asahina 2010	[20]
6.	<b>Bissonette 2013</b>	ADA vs PLC	Bissonette 2013	[21]
7.	<b>CHAMPION</b>	ADA vs PLC	Saurat 2008	[22]
			Revicki 2008a	[23]
8.	<b>REVEAL</b>	ADA vs PLC	Menter 2008	[24]
			Armstrong 2016	[25]
9.	<b>X-PLORE</b>	ADA vs PLC	Gordon 2015	[26]
10.	<b>ERASURE</b>	SEC vs PLC	Langley 2014	[27]

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Ref.
11.	<b>FEATURE</b>	SEC vs PLC	Blauvelt 2015	[28]
12.	<b>JUNCTURE</b>	SEC vs PLC	Paul 2015	[29]
13.	<b>FIXTURE</b>	SEC vs ETA50 vs PLC	Langley 2014	[27]
			EMA 2015	[30]
14.	<b>CLEAR</b>	SEC vs UST45 ( $\leq 100$ kg), UST90 ( $> 100$ kg)	Thaci 2015	[31]
15.	<b>Chaudhari 2001</b>	INF vs PLC	Chaudhari 2001	[32]
16.	<b>Torii 2010</b>	INF vs PLC	Torii 2010	[33]
17.	<b>EXPRESS</b>	INF vs PLC	Reich 2005	[34]
18.	<b>EXPRESS II</b>	INF vs PLC	Menter 2007	[35]
19.	<b>PIECE</b>	INF vs ETA	De Vries 2016	[36]
20.	<b>SPIRIT</b>	INF vs PLC	Gottlieb 2004	[37]
21.	<b>Yang 2012</b>	INF vs PLC	Yang 2012	[38]
22.	<b>Bagel 2012</b>	ETA vs PLC	Bagel 2012	[39]
23.	<b>Bachelez 2015</b>	ETA vs PLC	Bachelez 2015	[40]
24.	<b>Gottlieb 2003</b>	ETA vs PLC	Gottlieb 2003a	[41]
25.	<b>Gottlieb 2011</b>	ETA vs PLC	Gottlieb 2011	[42]
26.	<b>LIBERATE</b>	ETA vs PLC	Reich 2016a	[43]
27.	<b>Strober 2011</b>	ETA vs PLC	Strober 2011	[44]
28.	<b>van de Kerkhof 2008</b>	ETA vs PLC	van der Kerkhof 2008	[45]
29.	<b>Leonardi 2003</b>	ETA50 vs ETA100 vs PLC	Leonardi 2003	[46]
30.	<b>Papp 2005</b>	ETA50 vs ETA100 vs PLC	Papp 2005	[47]
31.	<b>PRISTINE</b>	ETA50 vs ETA100	Strohal 2013	[48]
32.	<b>LOTUS</b>	UST45 vs PLC	Zhu 2013	[49]
33.	<b>PEARL</b>	UST45 vs PLC	Tsai 2011	[50]
34.	<b>Igarashi 2012</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Igarashi 2012	[51]
35.	<b>Krueger 2007</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Krueger 2007	[52]
36.	<b>PHOENIX-1</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Leonardi 2008	[53]
37.	<b>PHOENIX-2</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Papp 2008	[54]
38.	<b>AMAGINE-2</b>	UST45 ( $\leq 100$ kg), UST90 ( $> 100$ kg) vs PLC	Lebwohl 2015	[55]
39.	<b>AMAGINE-3</b>			
40.	<b>ACCEPT</b>	UST45 vs UST90 vs ETA	Griffiths 2010	[56]
<b>Badania włączone do analizy wrażliwości</b>				
41.	<b>Gordon 2006*</b>	ADA vs PLC	Gordon 2006	[57]
			Shikiar 2007	[58]
42.	<b>Cai 2016*</b>	ADA vs PLC	Cai 2016	[59]

\*Badanie ujęte tylko w analizie wrażliwości.

**Tabela 8.**  
**Publikacje dodatkowe do badań RCT włączone do analizy klinicznej**

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Ref.
1.	<b>UNCOVER-1</b>	IXE vs PLC	Gordon 2016	[5]
			Kimball 2016	[6]
			Reich 2016b	[7]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT01474512)	[8]
2.	<b>UNCOVER-2</b>	IXE vs ETA vs PLC	Gordon 2016	[5]
			Gottlieb 2016a	[10]
			Kimball 2016	[6]
			Reich 2016b	[7]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT01597245)	[11]
3.	<b>UNCOVER-3</b>	IXE vs ETA vs PLC	Gordon 2016	[5]
			Gottlieb 2016a	[10]
			Kimball 2016	[6]
			Reich 2016b	[7]
			van de Kerkhof 2016	[12]
			Dennehy 2016	[13]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT01646177)	[14]
4.	<b>IXORA-S</b>	IXE vs UST45 ( $\leq 100$ kg), UST90 ( $> 100$ kg)	Raport z clinicaltrials.gov (NCT02561806)	[15]
			Abstrakt konferencyjny EADV 2016	[16]
			Abstrakt konferencyjny AAD 2017 Reich 2017	[17]
5.	<b>Asahina 2010</b>	ADA vs PLC	Asahina 2015	[60]
6.	<b>CHAMPION</b>	ADA vs PLC	Reich 2010a	[61]
7.			Prussick 2015	[62]
8.	<b>REVEAL</b>	ADA vs PLC	Gordon 2012	[63]
			Kimball 2011	[64]
			Kimball 2012a	[65]
			Menter 2010a	[66]
			Mostafa 2016	[67]
			Papp 2013	[68]
			Poulin 2014	[69]
			Revicki 2007	[70]
			Revicki 2008b	[71]
			9.	<b>ERASURE</b>
10.	<b>JUNCTURE</b>	SEC vs PLC	Lacour 2017	[73]
11.	<b>FIXTURE</b>	SEC vs ETA50 vs PLC	Gottlieb 2015	[72]
12.	<b>CLEAR</b>	SEC vs UST45 ( $\leq 100$ kg), UST90 ( $> 100$ kg)	Blauvelt 2017	[74]
13.	<b>FEATURE</b>	SEC vs PLC	Gottlieb 2016b	[75]
14.	<b>Chaudhari 2001</b>	INF vs PLC	Gottlieb 2003b	[76]

L.p.	Badanie	Porównanie	Publikacja	Ref.
15.	<b>Torii 2010</b>	INF vs PLC	Torii 2012	[77]
			Reich 2006	[78]
16.	<b>EXPRESS</b>	INF vs PLC	Reich 2007	[79]
			Reich 2010b	[80]
			Rich 2008	[81]
17.	<b>EXPRESS II</b>	INF vs PLC	Feldman 2008	[82]
18.	<b>SPIRIT</b>	INF vs PLC	Feldman 2005	[83]
19.	<b>Bachelez 2015</b>	ETA vs PLC	Valenzuela 2016	[84]
20.	<b>van de Kerkhof 2008</b>	ETA vs PLC	Reich 2009	[85]
21.	<b>Papp 2005</b>	ETA50 vs ETA100 vs PLC	Krueger 2005	[86]
22.	<b>PRISTINE</b>	ETA50 vs ETA100	Thaci 2014	[87]
23.	<b>LOTUS</b>	UST45 vs PLC	Raport z clinicaltrials.gov (NCT01008995)	[88]
24.	<b>PEARL</b>	UST45 vs PLC	Tsai 2012	[89]
25.	<b>Igarashi 2012</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Nakagawa 2012	[90]
26.	<b>Krueger 2007</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Raport z clinicaltrials.gov (NCT00320216)	[91]
			Guenther 2011	[92]
			Kimball 2012b	[93]
			Kimball 2013	[94]
27.	<b>PHOENIX-1</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Lebwohl 2010a	[95]
			Lebwohl 2010b	[96]
			Rich 2014	[97]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT00267969)	[98]
			Guenther 2011	[92]
			Langley 2010	[99]
28.	<b>PHOENIX-2</b>	UST45 vs UST90 vs PLC	Langley 2015	[100]
			Lebwohl 2010b	[96]
			Reich 2011	[101]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT00307437)	[102]
29.	<b>ACCEPT</b>	UST45 vs UST90 vs ETA	Young 2011	[103]
			Raport z clinicaltrials.gov (NCT00454584)	[104]
30.	<b>Gordon 2006</b>	ADA vs PLC	Menter 2010b	[105]
<b>Raporty</b>				
31.			Raport NICE (2016) dotyczący Iksekizumabu	[18]
32.			Raport EMA (2016) dotyczący Iksekizumabu	[19]

### 3.2. Zakres analiz

Zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne III fazy, w ramach których dokonano porównania bezpośredniego iksekizumabu z:

- ustekinumabem: 1 RCT, którego wyniki przedstawiono w dokumencie głównym analizy,
- PLC: 3 RCT, których wyniki przedstawiono w dokumencie głównym analizy,
- etanerceptem: 2 RCT, których wyniki przedstawiono w Aneksie (Tabela 9).



Tabela 9.  
Rodzaje porównań dla IXE oraz komparatorów oraz ich umiejscowienie w analizie klinicznej

Porównanie	Rodzaj porównania (H2H, █████)	Umiejscowienie w analizie klinicznej	
IXE vs UST	H2H*	Dokument główny oraz Aneks (wyniki, charakterystyka badań)	Rozdz. 3.3, 4.1, 5 Aneks Rozdz. 16.3.1, 16.8
IXE vs PLC	H2H*	Dokument główny oraz Aneks (wyniki, charakterystyka badań)	Rozdz. 3.3, 4.1, 5 Aneks, Rozdz. 16.3.1, 16.4.1
IXE vs SEC	████	████████████████████	████████████████████
IXE vs ETA	H2H*	Aneks (wyniki, charakterystyka badań)	Aneks, Rozdz. 16.3.2, 16.5, 16.8
IXE vs ADA	████	████████████████████	████████████████████
IXE vs INF	████	████████████████████	████████████████████

H2H – porównanie bezpośrednie (ang. *head-to-head*)



### 3.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

#### IXE vs PLC vs ETA

Do analizy klinicznej włączono 3 badania randomizowane, w których porównywano IXE z PLC (UNCOVER-1) oraz IXE z PLC i z ETA (UNCOVER-2, UNCOVER-3).

Wszystkie 3 badania zostały zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA według AOTMiT), podwójnie zaślepione i maskowane (z zastosowaniem metody „*double dummy*”), wieloośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich badaniach przeprowadzono randomizację z zastosowaniem metody IVRS (*ang. Interactive voice response system*), która zapewnia prawidłowe ukrycie kodu alokacji. W badaniu UNCOVER-1 przedstawiono informację o stratyfikacji pacjentów ze względu na region geograficzny, masę ciała oraz ze względu na wyniki leczenia ogólnego z zastosowaniem terapii innych niż biologiczne (niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja leczenia, przeciwwskazania do leczenia). W badaniach UNCOVER-2 i UNCOVER-3 przedstawiono informację o stratyfikacji ze względu na ośrodek badawczy.

Populację docelową badań UNCOVER stanowili dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy charakteryzowali się wskaźnikiem PASI $\geq$ 12 pkt, wskaźnikiem sPGA $\geq$ 3 pkt oraz ponad 10% powierzchnią ciała zajęta przez zmiany chorobowe (wskaźnik BSA). Liczebność populacji pacjentów w analizowanych badaniach wahała się od 1224 (UNCOVER-2) do 1346 (UNCOVER-3), łącznie do badań włączono 3866 chorych. Średnia wieku pacjentów wynosiła 45 lub 46 lat niezależnie od badanej grupy. Średni czas trwania choroby wynosił 18–20 lat. Fototerapię stosowało wcześniej od 31% do 48% pacjentów w poszczególnych grupach, klasyczne leczenie ogólne (niebiologiczne) od 43% do 52%, a leki biologiczne od 15% do 42% pacjentów. Autorzy nie przedstawili dokładnych danych dotyczących konkretnych leków klasycznych, stosowanych przez pacjentów w ramach leczenia ogólnego. We wszystkich badaniach dozwolone było stosowanie leczenia miejscowego (w tym kortykosteroidów o słabej mocy i analogów witaminy D3).

We wszystkich badaniach porównywano dwa schematy dawkowania IXE w fazie indukcji tj. IXE w dawce 80 mg podawany podskórnym co 2 tygodnie (schemat IXEQ2W) lub co 4 tygodnie (IXEQ4W)<sup>1</sup>, po wcześniejszym zastosowaniu dawki początkowej 160 mg (tydzień 0). W badaniach UNCOVER-2 i UNCOVER-3 jedną z analizowanych grup stanowili także pacjenci otrzymujący w fazie indukcji leczenie ETA w dawce 50 mg otrzymywanej podskórnym 2 razy w tygodniu (BIW).

W badaniach UNCOVER-1 i UNCOVER-2 po 12-tygodniowej fazie indukcji następowała ponowna randomizacja pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie IXE lub PLC. Pacjenci

<sup>1</sup> Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w dalszej charakterystyce nie brano pod uwagę schematu dawkowania IXEQ4W (faza indukcji).

otrzymywali leczenie IXEQ4W lub IXEQ12W<sup>2</sup> (IXE w dawce 80 mg, podawane co 12 tygodni). Maksymalny okres leczenia pacjentów zaplanowano na 264 tygodni, po nim następował 24-tygodniowy okres *follow-up*. W badaniu UNCOVER-3 po zakończeniu, trwającej 12 tygodni fazy indukcji wszyscy pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie rozpoczęli fazę przedłużenia i otrzymywali IXEQ4W (pacjenci, którzy w fazie indukcji otrzymywali ETA, musieli odbyć przed fazą przedłużenia 4-tygodniowy okres „wash-out”). Łączny czas stosowania interwencji w badaniu UNCOVER-3 zaplanowano na 264 tygodni, po nim następował 24-tygodniowy okres *follow-up*.

We wszystkich badaniach UNCOVER jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano równorzędnie (*coprimary endpoints*) odsetek pacjentów z PASI75 oraz uzyskanie wyniku 0 lub 1 w skali sPGA po 12 tygodniach leczenia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były wskaźniki nasilenia choroby (PASI90, PASI100), uzyskanie wyniku 0 w skali sPGA, jakość życia oceniana w skali DLQI, skala oceniająca nasilenie świądu (NRS), a także występowanie zdarzeń niepożądanych. Badanie UNCOVER-1 było ukierunkowane na wykazanie przewagi IXE nad PLC (*superiority*), natomiast w badaniach UNCOVER-2 i UNCOVER-3 oceniano hipotezę *superiority* (IXE vs PLC, IXE vs ETA) i *non-inferiority* (IXE vs ETA). Skuteczność we wszystkich badaniach oceniano zgodnie z intencją leczenia (ITT), a bezpieczeństwo zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ryzyko błędu systematycznego dla badań UNCOVER oceniono niskie (Tabela 11). Sponsorem wszystkich badań UNCOVER była firma Eli Lilly Co.

## IXE vs UST

Do analizy włączono badanie IXORA-S, porównujące IXE z UST. Badanie jest w toku (etap zakończonej rekrutacji do badania). Charakterystyka i analiza danych z badania IXORA-S została opracowana na podstawie dostępnych abstraktów konferencyjnych oraz [REDACTED]

IXORA-S stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy (podtyp II A wg AOTMiT). W dostępnych publikacjach do badania IXORA-S nie przedstawiono metody randomizacji w badaniu. Zaślepieniu w badaniu podlegali pacjenci oraz badacze.

W badaniu IXORA-S uczestniczyli dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (PASI  $\geq$  10), którzy wykazują nietolerancję, przeciwwskazania lub niepowodzenie  $\geq$ 1 leczenia z zastosowaniem konwencjonalnych metod ogólnoustrojowych (w tym MTX, cyklosporyna, fototerapia).

Do grupy otrzymującej IXE zrandomizowano 136 pacjentów, natomiast do grupy leczonej UST 166 pacjentów. Średnia wieku pacjentów wyniosła 42,7 roku oraz 45 lat odpowiednio w grupie IXE i UST. W dostępnych publikacjach do badania IXORA-S nie przedstawiono danych na temat średniego czasu

<sup>2</sup> Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w dalszej charakterystyce nie brano pod uwagę schematu dawkowania IXEQ12W (faza podtrzymania).

trwania choroby, wyjściowego odsetka BSA, informacji o odsetku pacjentów stosujących poszczególne rodzaje klasycznego leczenia ogólnoustrojowego.

Pacjenci w grupie IXE otrzymywali w fazie indukcji 80 mg IXE, podawany podskórnie co 2 tygodnie po zastosowaniu dawki początkowej 160 mg w tygodniu 0. (schemat IXEQ2W). W grupie UST pacjenci w fazie indukcji otrzymywali lek w dawce uzależnionej od masy ciała (45 mg dla pacjentów  $\leq 100$  kg, 90 mg dla pacjentów  $> 100$  kg) podawaną podskórnie w tygodniu: 0 i 4.

Po zakończeniu fazy indukcji (12 tyg.) następowała faza podtrzymania (IXE podawane podskórnie co 4 tygodnie i UST podawane w dawce 45 lub 90 mg podskórnie w tygodniu: 16, 28. i 40.) trwająca do 52. tyg., po której miał miejsce 12-tygodniowy okres *follow-up*. Całkowity czas obserwacji w badaniu wynosił 64 tyg. Dostępne wyniki obejmują 12-tygodniową fazę indukcji (analiza śródkresowa).

Odsetek pacjentów z PASI90 po 12 tygodniach leczenia stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Pozostałymi analizowanymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów z PASI50, PASI75 i z PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 oraz 0 lub 1 w skali sPGA, jakość życia w skali DLQI, nasilenie świądu w skali NRS, ból skóry w skali VAS, bezpieczeństwo terapii (AE). W badaniu testowano hipotezę *superiority/non-inferiority*. Skuteczność (PASI90) oraz bezpieczeństwo oceniano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Sponsorem badania IXORA-S była firma Eli Lilly and Co.

Ryzyko błędu systematycznego dla badania IXORA-S określono w większości obszarów jako niejasne ze względu na ograniczoną ilość informacji dot. metodyki badania w dostępnej publikacji konferencyjnej (Tabela 11).

## Podsumowanie

Najważniejsze informacje dotyczące badań UNCOVER oraz IXORA-S porównujących odpowiednio IXEQ2W względem PLC i ETA oraz IXE vs UST przedstawiono poniżej (Tabela 10). Szczegółowe charakterystyki ww. badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.3.1).

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka badań klinicznych dla porównania IXEQ2W vs PLC (vs ETA) oraz IXE vs UST (badanie IXORA-S)**

Badanie	Faza indukcji	Okres obserwacji	Porównanie	Liczebność	Wcześniej stosowana klasyczna terapia ogólna (%)	Wcześniej stosowane terapie lekami biologicznymi (%)	Wyjściowe nasilenie łuszczycy (średnia (SD))		
							BSA	PASI	DLQI
<b>UNCOVER-1</b>	12 tyg.	60 tyg. <sup>a</sup>	IXE vs PLC	433 vs 431	Fototerapia: 46 vs 43 Klasyczne ogólne: 57 vs 53	40 vs 42 w tym: ADA: bd vs bd ETA bd vs bd INF: bd vs bd UST: bd vs bd	28 (18) vs 27 (18)	20 (8) vs 20 (9)	bd vs bd
<b>UNCOVER-2</b>	12 tyg.	60 tyg. <sup>a, b</sup>	IXE vs ETA vs PLC	351 vs 358 vs 168	Fototerapia: 46 vs 48 vs 44 Klasyczne leki ogólne: 51 vs 48 vs 48	24 vs 21 vs 26 ADA: 10 vs 7 vs 5 ETA: 0 vs 0 vs 0 INF: 5 vs 5 vs 3 UST: 9 vs 7 vs 5	25 (16) vs 25 (16) vs 27 (18)	19 (7) vs 19 (7) vs 21 (8)	12 (7) vs 13 (7) vs 13 (7)
<b>UNCOVER-3</b>	12 tyg.	60 tyg. <sup>c</sup>	IXE vs ETA vs PLC	385 vs 382 vs 193	Fototerapia: 39 vs 41 vs 31 Klasyczne leki ogólne: 43 vs 48 vs 44	15 vs 16 vs 17 ADA: 6 vs 6 vs 7 ETA: 0 vs 1 vs 0 INF: 2 vs 2 vs 1 UST: 5 vs 5 vs 5	28 (17) vs 28 (17) vs 29 (17)	21 (8) vs 21 (8) vs 21 (8)	12 (7) vs 12 (7) vs 13 (7)
<b>IXORA-S</b>	12 tyg.	64 tyg. <sup>d</sup>	IXE vs UST(45/90)	136 vs 166	bd	bd	bd	19,9 (8,2) vs 19,8 (9,0)	11,1 (7,2) vs 12,0 (7,3)

a) W tym 48 tyg. po ponownej randomizacji).

b) Pacjenci leczeni w fazie indukcji ETA nie podlegali ponownej randomizacji.

c) W tym 48 tyg. przedłużenia badania – brak RCT).

d) W tym 40 tyg. podtrzymania i 12 tyg. FU.

Tabela 11.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla IXE na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>UNCOVER-1</b>	<b>Uzasadnienie</b>						
	Randomizacja generowana komputerowo ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny, odpowiedź na wcześniejsze leczenie ogólne, liczbę wcześniej stosowanych terapii oraz masę ciała	System interaktywny IVRS	Identyczny sposób podawania, interwencji i komparatorów, maskowanie. Przedstawiono informację o wglądzie do tabeli randomizacyjnych oraz do informacji o sposobie alokacji przez część personelu oraz niezależnego komitetu monitorującego, z zaznaczeniem, że personel jak i komitet nie byli związani z prowadzonym badaniem	Obiektywny I rzędowy punkt końcowy (PASI75) Ocena występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń mózgowych przez niezależny komitet	Analiza ITT (skuteczność) i mITT (bezpieczeństwo). Autorzy przedstawili metodę imputacji danych. Przedstawiono dokładną informację o liczbie pacjentów przerywająca badanie lub utratę pacjentów w FU na każdym etapie badania.	Dostępny protokół badania. Zaprezentowano I rzędowe i II rzędowe punkty końcowe	Nie stwierdzono
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>UNCOVER-2</b>	<b>Uzasadnienie</b>						
	Randomizacja generowana komputerowo ze stratyfikacją ze względu ośrodek badawczy	System interaktywny IVRS	Stosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy” Przedstawiono informację o wglądzie do tabeli randomizacyjnych tylko przez minimalną liczbę personelu z zaznaczeniem, że personel nie był związany z prowadzonym badaniem	Obiektywny I rzędowy punkt końcowy (PASI75) Ocena występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń mózgowych przez niezależny komitet	Analiza ITT (skuteczność) i mITT (bezpieczeństwo). Autorzy przedstawili metodę imputacji danych. Przedstawiono dokładną informację o liczbie pacjentów przerywająca badanie lub utratę pacjentów w FU na każdym etapie badania.	Dostępny protokół badania. Zaprezentowano I rzędowe i II rzędowe punkty końcowe	Nie stwierdzono

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
<b>Ryzyko</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	
<b>UNCOVER-3</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja generowana komputerowo ze stratyfikacją ze względu ośrodek badawczy	System interaktywny IVRS	Stosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy” Przedstawiono informację o wglądzie do tabeli randomizacyjnych tylko przez minimalną liczbę personelu z zaznaczeniem, że personel nie był związany z prowadzonym badaniem	Obiektywny I rzędowy punkt końcowy (PASI75) Ocena występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń mózgowych przez niezależny komitet	Analiza ITT (skuteczność) i mITT (bezpieczeństwo). Autorzy przedstawili metodę imputacji danych. Przedstawiono dokładną informację o liczbie pacjentów przerywającą badanie lub utratę pacjentów w FU na każdym etapie badania.	Dostępny protokół badania. Zaprezentowano I rzędowe i II rzędowe punkty końcowe	Nie stwierdzono
<b>Ryzyko</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>N</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	<b>NJ</b>	
<b>IXORA-S</b>	<b>Uzasadnienie</b>	Brak informacji o metodzie randomizacji	System interaktywny IVRS	Brak informacji o sposobie zaślepienia badania	Obiektywny I rzędowy punkt końcowy (PASI90)	Analiza ITT (skuteczność) i mITT (bezpieczeństwo). Autorzy przedstawili metodę imputacji danych. Brak jednak dokładnej informacji o utracie pacjentów / liczbie pacjentów przerywających leczenie	Brak dostępu do protokołu badania.	Badanie dostępne w formie abstraktu. Brak możliwości sprawdzenia ryzyka wystąpienia innych błędów systematycznych

## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Porównanie IXE vs UST

#### 4.1.1. Kontrola objawów choroby

Stosowanie IXE w porównaniu z UST wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów łuszczycy wyrażonym poprzez wskaźniki PASI75, PASI90 oraz PASI100. Odpowiedź na leczenie (PASI75) uzyskało 88% chorych stosujących terapię IXE, o 19% więcej niż chorych leczonych UST ( $p < 0,001$ ). Co więcej, ponad 2-krotnie więcej chorych leczonych IXE w porównaniu z UST uzyskało całkowite ustąpienie objawów choroby (PASI100,  $p < 0,001$ ; Rysunek 3, Rysunek 5, Tabela 12).

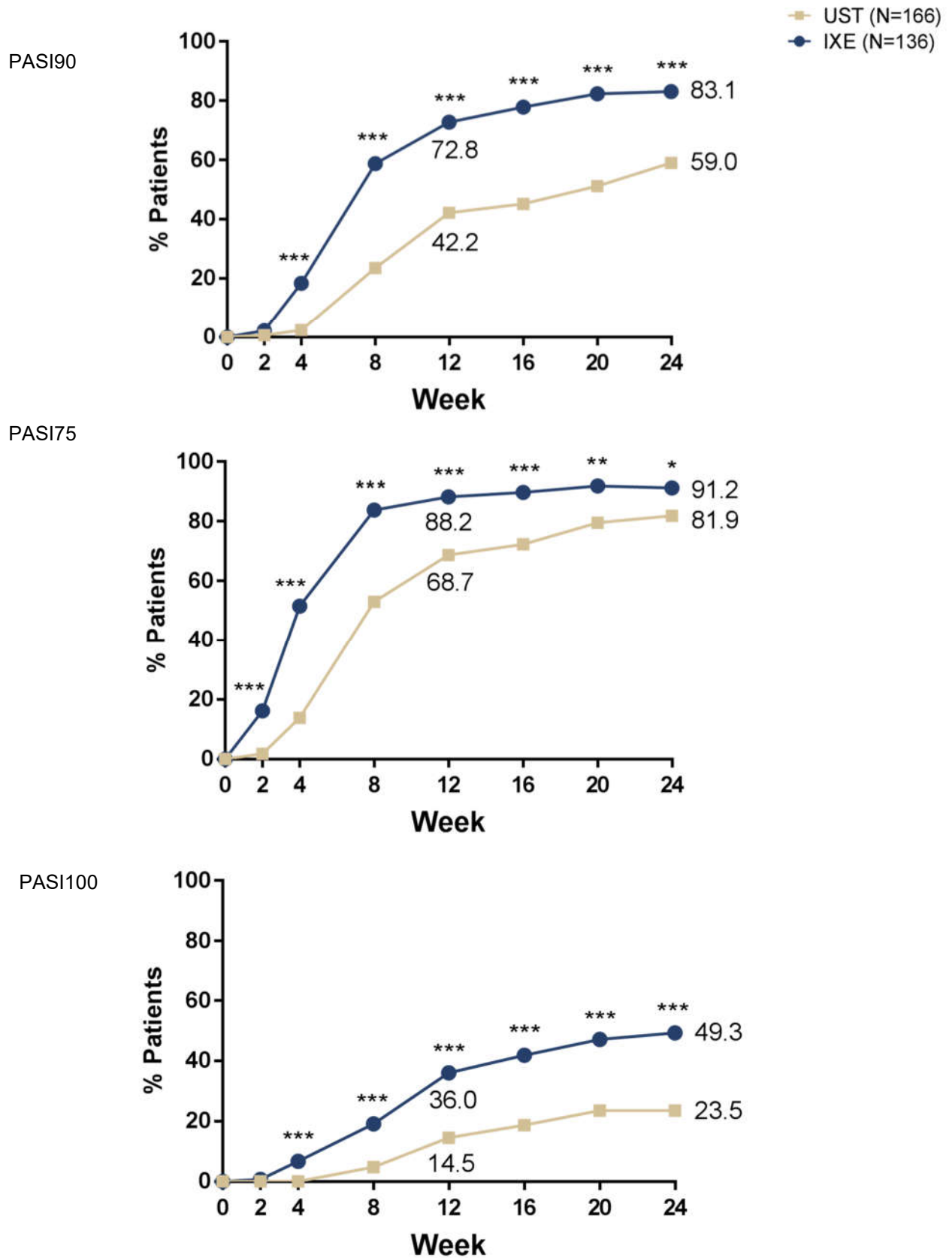
Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie lekarskiej w skali sPGA także było istotnie statystycznie częstsze wśród pacjentów leczonych IXE w porównaniu z leczonymi UST. Co istotne, ponad 2-krotnie więcej chorych leczonych IXE w porównaniu z leczonymi UST doświadczyło całkowitego ustąpienia zmian chorobowych (sPGA 0,  $p < 0,001$ , Rysunek 4, Rysunek 6, Tabela 12).

Po 24 tygodniach stosowania leczenia IXE (12-tyg. faza indukcji oraz 12-tyg. faza podtrzymująca) istotnie statystycznie więcej pacjentów odpowiedziało na terapię w porównaniu z pacjentami leczonymi UST (PASI100, PASI90 oraz PASI75; Rysunek 3, Rysunek 5, Tabela 12). Prawie całkowitą kontrolę nad objawami choroby (PASI90) uzyskało natomiast ponad 80% chorych leczonych IXE. Z kolei całkowite ustąpienie objawów choroby (PASI100) uzyskało o 26% więcej pacjentów leczonych IXE w porównaniu z UST ( $p < 0,001$ ).

Ponadto całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie lekarskiej w skali sPGA było również istotnie statystycznie częstsze wśród pacjentów leczonych IXE w porównaniu z pacjentami leczonymi UST (Rysunek 4, Rysunek 6, Tabela 12). U ponad połowy leczonych IXE zmiany łuszczycowe ustąpiły całkowicie, natomiast wśród chorych leczonych UST niecała ¼ doświadczyła całkowitego ustąpienia zmian chorobowych.

Rysunek 3.

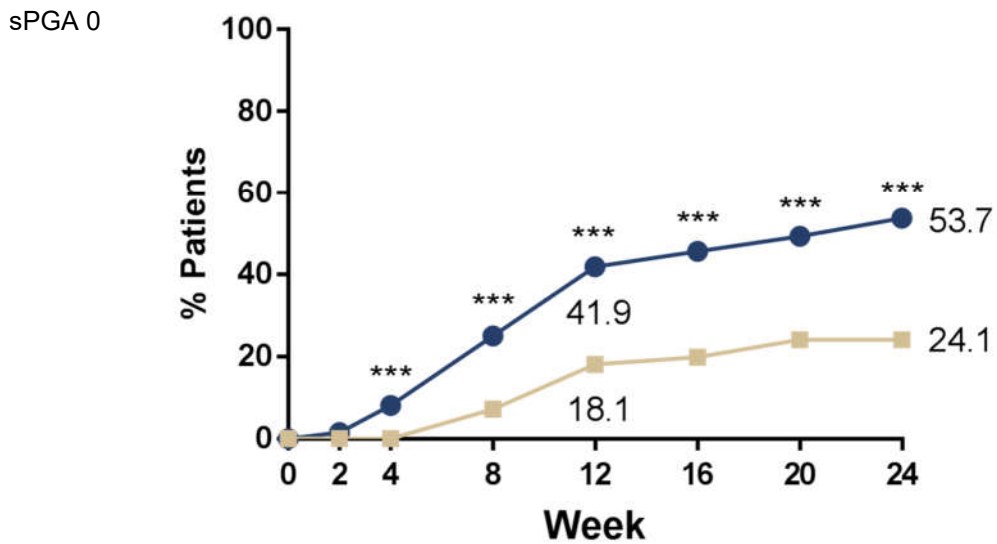
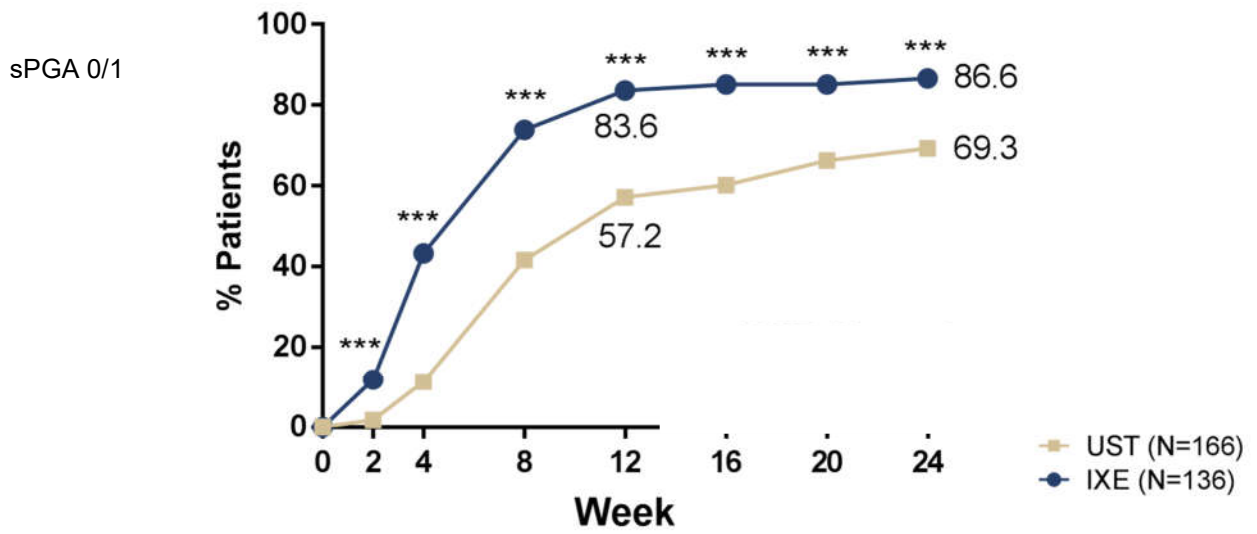
Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI – zmiana w czasie [źródło grafiki: Reich 2017 [17]]



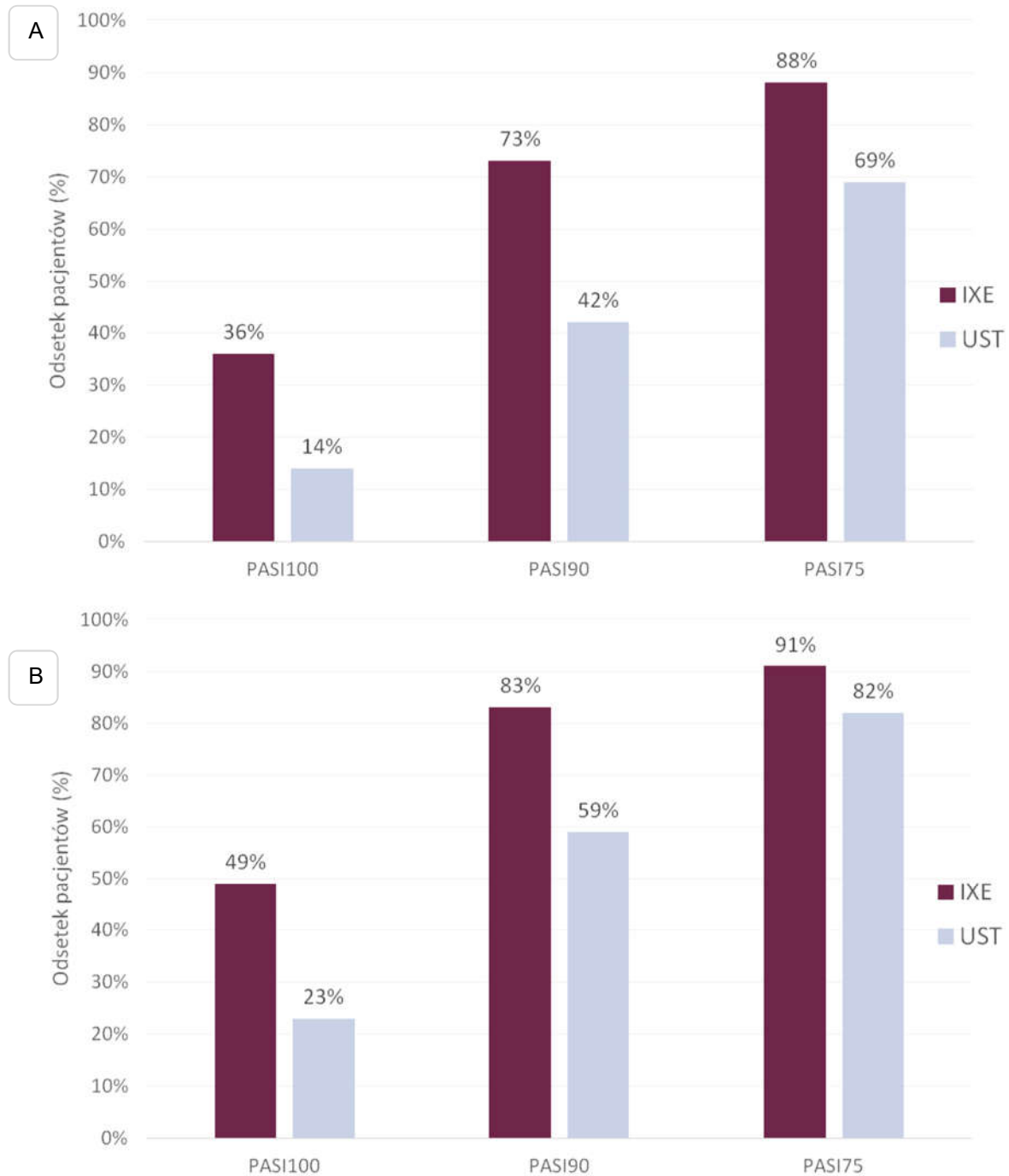
\*p &lt; .05, \*\*p &lt; .01, \*\*\*p &lt; .001



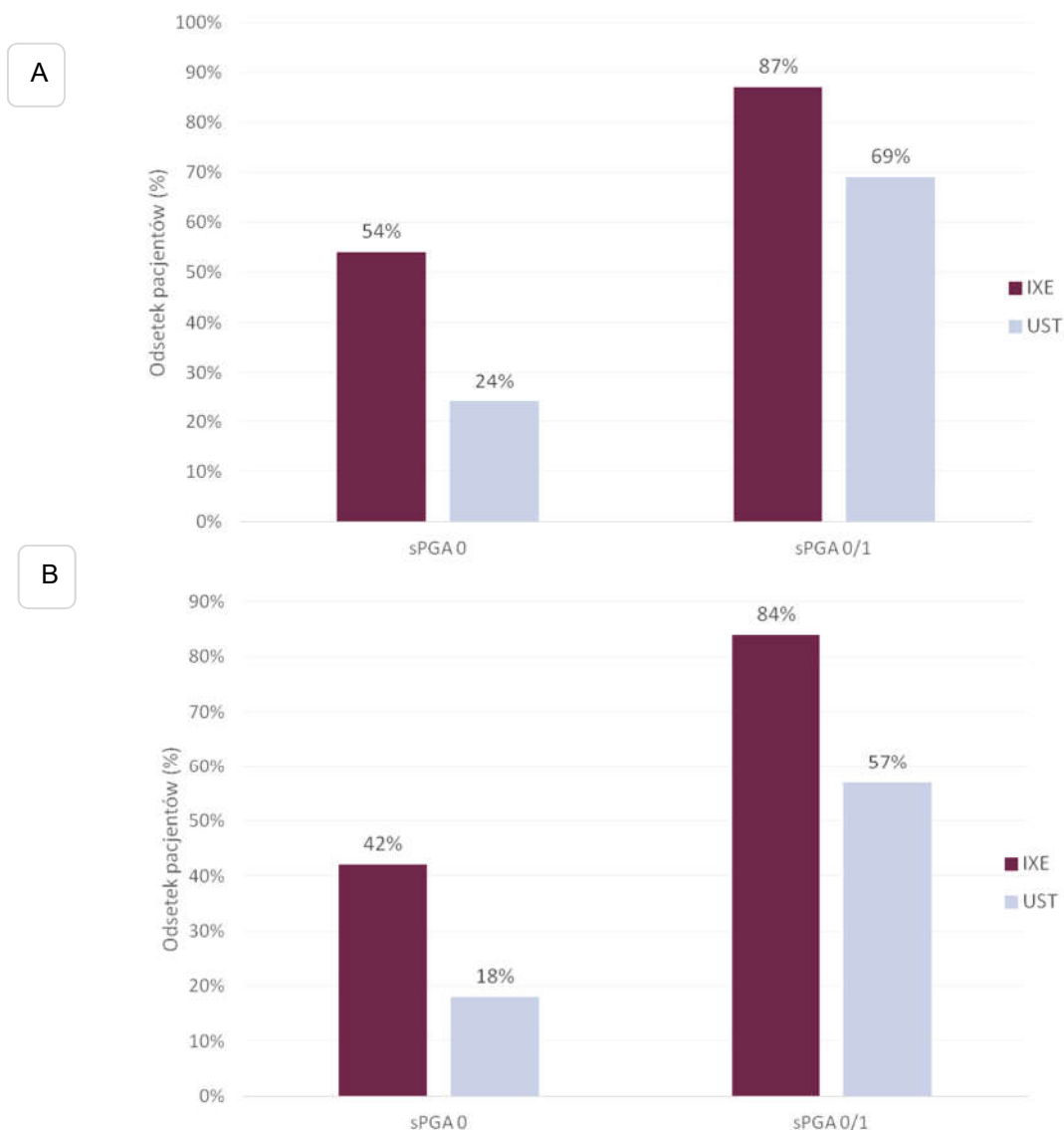
Rysunek 4.  
Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – sPGA – zmiana w czasie [źródło grafiki: Reich 2017 [17]]



\*\*\*p<.001

**Rysunek 5.****Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI; A: 12-tyg. faza indukcji, B: 12-tyg. faza indukcji oraz 12-tyg. faza podtrzymująca**

**Rysunek 6.**  
Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – sPGA; A: 12-tyg. faza indukcji, B: 12-tyg. faza indukcji oraz 12-tyg. faza podtrzymująca



**Tabela 12.**  
Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs UST

Badanie	OI [tyg.]	IXE	UST	IXE vs UST		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p*
<b>PASI90</b>						
IXORA-S	12	99/136 (73%)	70/166 (42%)	1,73 [1,41; 2,12]	4 [3; 5]	<0,001
	24 <sup>a</sup>	113/136 (83%)	98/166 (59%)	1,41 [1,21; 1,63]	5 [3; 8]	<0,001
<b>PASI100</b>						
IXORA-S	12	49/136 (36%)	24/166 (14%)	2,49 [1,62; 3,84]	5 [4; 9]	<0,001
	24 <sup>a</sup>	67/136 (49%)	39/166 (23%)	2,10 [1,52; 2,90]	4 [3; 7]	<0,001

Badanie	OI [tyg.]	IXE	UST	IXE vs UST		p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	
<b>PASI75</b>						
IXORA-S	12	120/136 (88%)	114/166 (69%)	<b>1,28 [1,14; 1,45]</b>	<b>6 [4; 10]</b>	<0,001
	24 <sup>a</sup>	124/136 (91%)	136/166 (82%)	<b>1,11 [1,02; 1,22]</b>	<b>11 [6; 59]</b>	<0,05
<b>sPGA 0</b>						
IXORA-S	12	57/136 (42%)	30/166 (18%)	<b>2,32 [1,59; 3,39]</b>	<b>5 [3; 8]</b>	<0,001
	24 <sup>a</sup>	73/136 (54%)	40/166 (24%)	<b>2,23 [1,63; 3,04]</b>	<b>4 [3; 6]</b>	<0,001
<b>sPGA 0/1</b>						
IXORA-S	12	112/134 (84%)	95/166 (57%)	<b>1,46 [1,26; 1,70]</b>	<b>4 [3; 7]</b>	<0,001
	24 <sup>a</sup>	116/134 (87%)	115/166 (69%)	<b>1,25 [1,11; 1,41]</b>	<b>6 [4; 13]</b>	<0,001

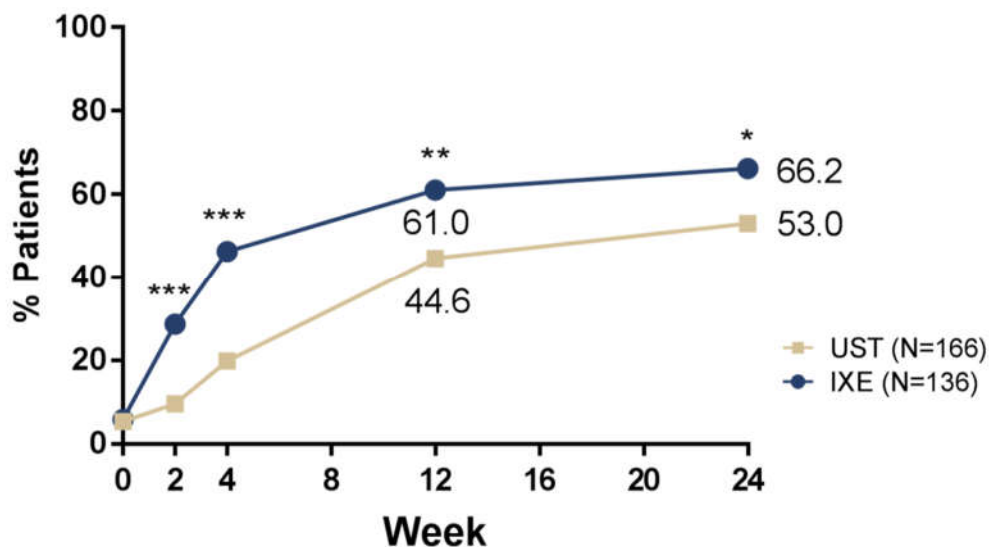
\* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) 12 tyg. fazy indukcji oraz 12 tyg. fazy podtrzymującej.

#### 4.1.2. Jakość życia

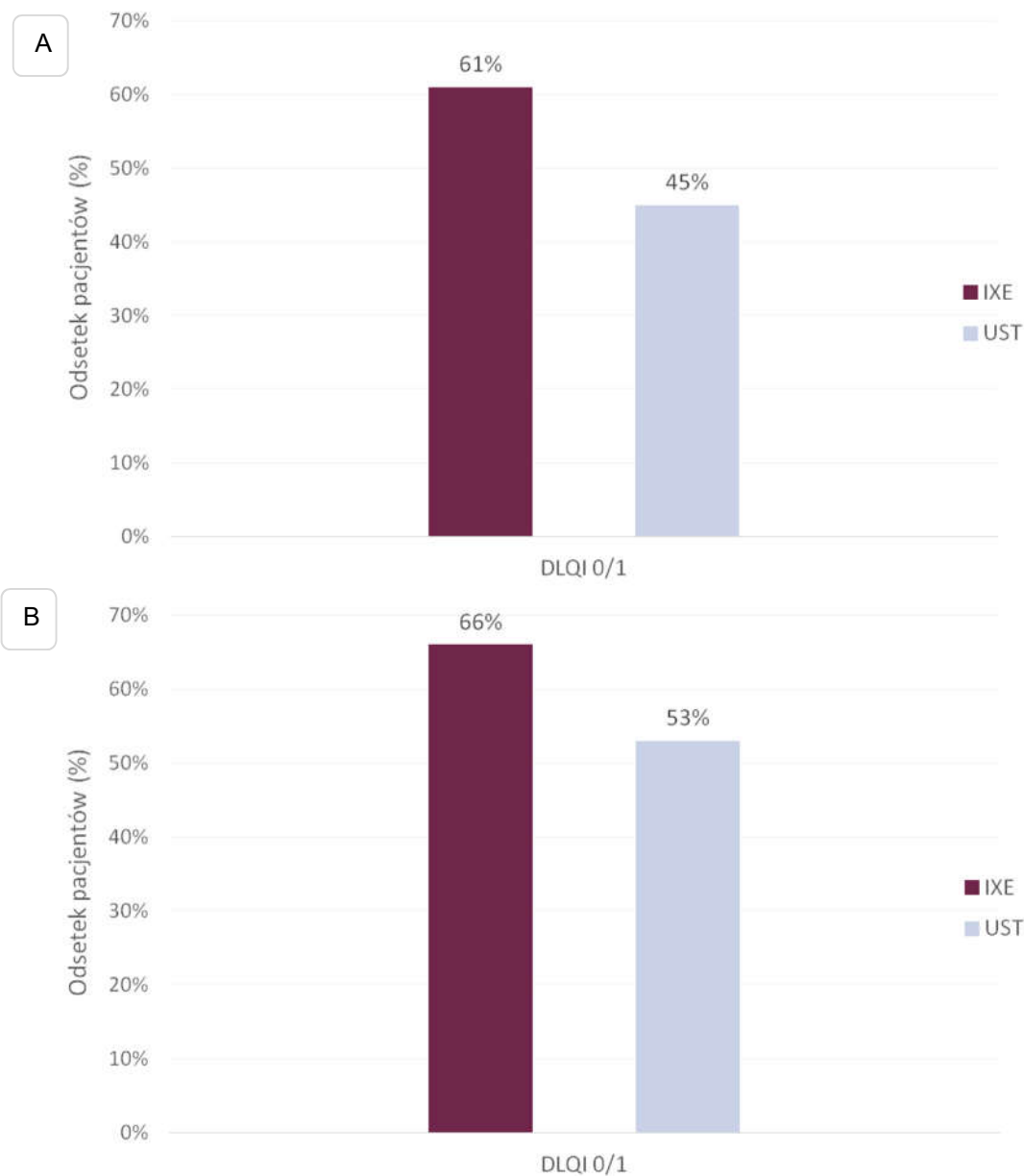
W grupie pacjentów leczonych IXE w porównaniu z UST stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianej w skali DLQI (Tabela 13, Rysunek 8, ██████████). Po 12 tygodniach terapii, jak i po łącznie 24 tygodniach terapii indukcyjnej oraz podtrzymującej około 2/3 pacjentów leczonych IXE uzyskało DLQI wynoszące 0 lub 1, co oznacza uzyskanie całkowitego braku wpływu choroby na jakość życia pacjentów (Tabela 13, Rysunek 7, Rysunek 8).

Rysunek 7.  
Zmiana DLQI dla porównania IXE vs UST [źródło grafiki: Reich 2017 [17]]



**Rysunek 8.**

Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs UST; A: 12-tyg. faza indukcji, B: 12-tyg. faza indukcji oraz 12-tyg. faza podtrzymująca

**Tabela 13.**

Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs UST

Badanie	OI [tyg.]	IXE	UST	IXE vs UST		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p*
<b>DLQI 0/1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta)</b>						
<b>IXORA-S</b>	12	83/136 (61%)	74/166 (45%)	<b>1,37 [1,10; 1,70]</b>	<b>7 [4; 19]</b>	<0,01
	24 <sup>a</sup>	90/136 (66%)	88/166 (53%)	<b>1,25 [1,04; 1,50]</b>	<b>8 [5; 47]</b>	<0,05

\* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) 12 tyg. fazy indukcji oraz 12 tyg. fazy podtrzymującej.

Badanie	OI [tyg.]	IXE		UST		IXE vs UST	p*
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]	

\* Wartość p raportowana przez autorów badania

#### 4.1.3. Profil bezpieczeństwa

Pomiędzy grupą IXE a UST nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie do występowania AE ogółem, SAE ogółem, a także odnośnie do ryzyka przerwania leczenia z powodu AE (Tabela 15), natomiast ryzyko wystąpienia infekcji, jednego z najczęstszych AE związanych z terapiami biologicznymi, po 12 tygodniach terapii było istotnie statystycznie niższe wśród chorych leczonych IXE w porównaniu z UST (Tabela 16).

Tabela 15.  
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania IXE vs UST

Badanie	OI [tyg.]	IXE	UST	IXE vs UST		p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]	
<b>AE ogółem</b>						
IXORA-S	12	76/135 (56%)	104/166 (63%)	0,90 [0,74; 1,09]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,288
	24 <sup>a</sup>	94/135 (70%)	125/166 (75%)	0,92 [0,80; 1,07]	-0,06 [-0,16; 0,04]	0,299
<b>SAE ogółem</b>						
IXORA-S						
	24 <sup>a</sup>	3/135 (2%)	5/166 (3%)	6,14 [0,30; 126,81]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,735
<b>Przerwanie terapii ogółem</b>						
IXORA-S	12	bd	bd	bd	bd	bd
	24 <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Przerwanie terapii z powodu AE</b>						
IXORA-S						
	24 <sup>a</sup>	2/135 (1%)	1/166 (1%)	2,46 [0,23; 26,83]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,589
<b>Zgony</b>						
IXORA-S	12	0/135 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND
	24 <sup>a</sup>	0/135 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND	ND

\* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) 12 tyg. fazy indukcji oraz 12 tyg. fazy podtrzymującej.

**Tabela 16.**  
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania IXE vs UST

Badanie	OI [tyg.]	IXE	UST	IXE vs UST		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
<b>Infekcje ogółem (AE specjalnego zainteresowania)</b>						
IXORA-S	12	41/135 (30%)	69/166 (42%)	<b>0,73 [0,53; 0,999]</b>	<b>NNT = 9 [5; 246]</b>	bd
	24 <sup>a</sup>	57/135 (42%)	87/166 (52%)	0,81 [0,63; 1,03]	-0,10 [-0,21; 0,01]	0,083

\* Wartość p raportowana przez autorów badania

a) 12 tyg. fazy indukcji oraz 12 tyg. fazy podtrzymującej.

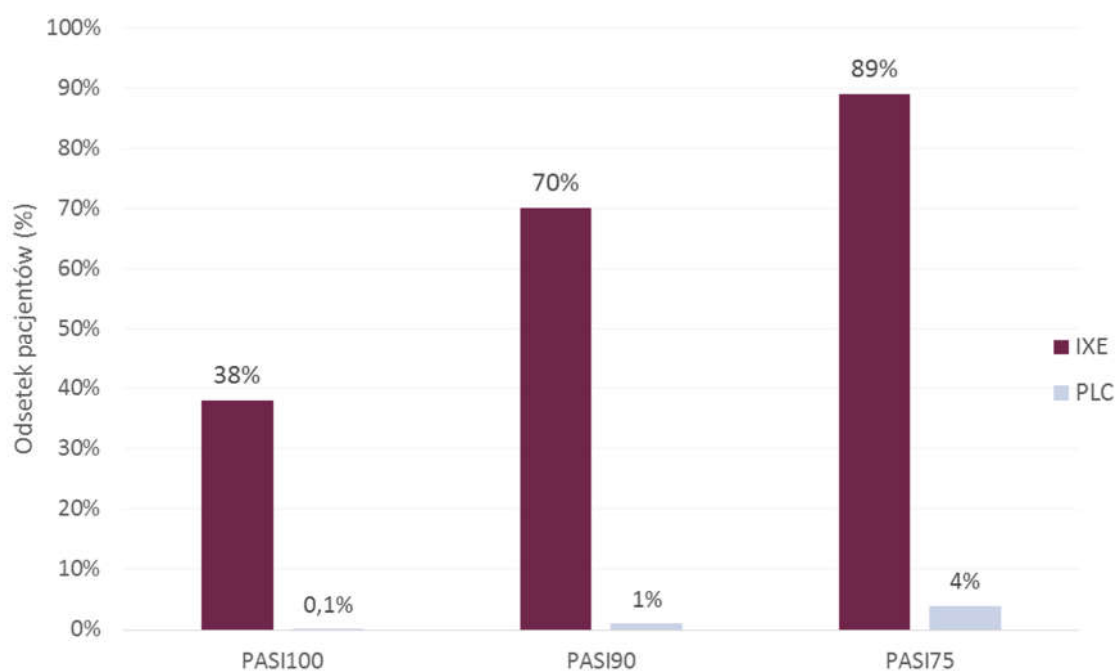
## 4.2. Porównanie IXE vs PLC

### 4.2.1. Kontrola objawów choroby

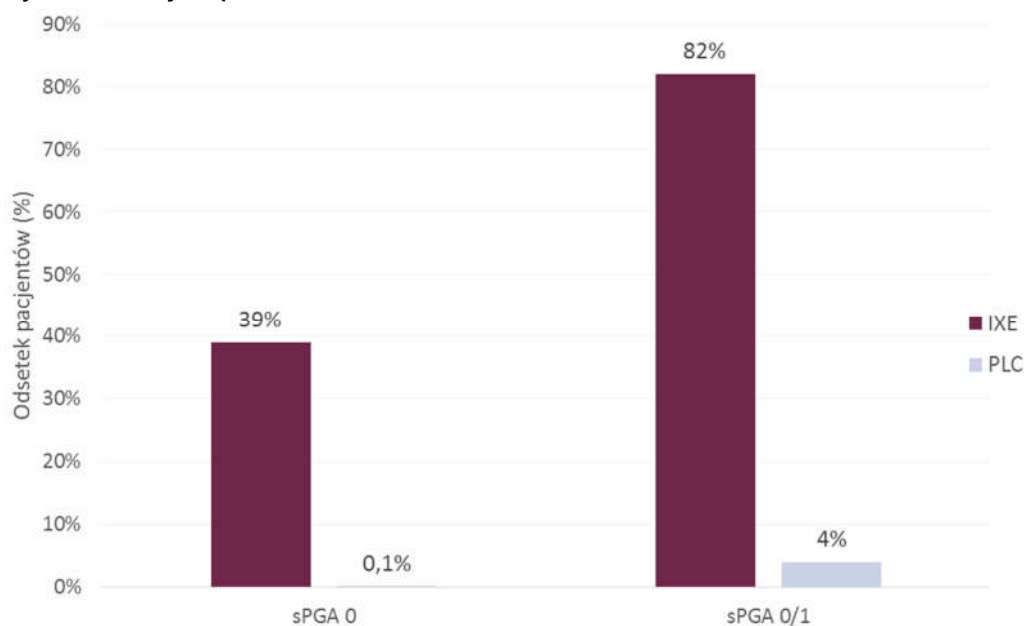
Stosowanie IXE w porównaniu z PLC wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem nasilenia objawów łuszczycy wyrażonym wskaźnikami PASI75, PASI90 oraz PASI100. Odpowiedź na leczenie (PASI75) uzyskało 85% pacjentów leczonych IXE, podczas gdy pacjenci leczeni PLC w większości praktycznie nie uzyskali kontroli objawów choroby (Tabela 17, Rysunek 9).

Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie lekarskiej w skali sPGA także było istotnie statystycznie częstsze wśród pacjentów leczonych IXE w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC (82% vs 4%, Tabela 17, Rysunek 10).

**Rysunek 9.**  
Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs PLC – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI



**Rysunek 10.**  
Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs PLC – sPGA



**Tabela 17.**  
Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	IXE	PLC	IXE vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p/TH*
<b>PASI90</b>						
UNCOVER-1	12	307/433 (71%)	2/431 (<1%)	152,79 [38,29; 609,76]	2 [2; 2]	<0,0001
UNCOVER-2	12	248/351 (71%)	1/168 (1%)	118,70 [16,80; 838,73]	2 [2; 2]	<0,0001
UNCOVER-3	12	262/385 (68%)	6/193 (3%)	21,89 [9,93; 48,26]	2 [2; 2]	<0,0001
Metaanaliza	12	817/1169 (70%)	9/792 (1%)	65,01 [13,97; 302,56] <sup>R</sup>	2 [2; 2] <sup>R</sup>	0,02
<b>PASI100</b>						
UNCOVER-1	12	153/433 (35%)	0/431 (0%)	305,59 [19,09; 4891,97]	3 [3; 4]	<0,0001
UNCOVER-2	12	142/351 (41%)	1/168 (1%)	67,97 [9,59; 481,66]	3 [3; 3]	<0,0001
UNCOVER-3	12	145/385 (38%)	0/193 (0%)	146,25 [9,15; 2336,82]	3 [3; 4]	<0,0001
Metaanaliza	12	440/1169 (38%)	1/792 (<1%)	135,92 [35,35; 522,57]	3 [3; 3]	0,67
<b>PASI75</b>						
UNCOVER-1	12	386/433 (89%)	17/431 (4%)	22,60 [14,17; 36,05]	2 [2; 2]	<0,0001
UNCOVER-2	12	315/351 (90%)	4/168 (2%)	37,69 [14,30; 99,32]	2 [2; 2]	<0,0001
UNCOVER-3	12	336/385 (87%)	14/193 (7%)	12,03 [7,25; 19,95]	2 [2; 2]	<0,0001
Metaanaliza	12	1037/1169 (89%)	35/792 (4%)	19,87 [10,99; 35,91] <sup>R</sup>	2 [2; 2] <sup>R</sup>	0,06
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■



Badanie	OI [tyg.]	IXE	PLC	IXE vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p/TH*
<b>sPGA 0</b>						
UNCOVER-1	12	160/433 (37%)	0/431 (0%)	<b>319,52 [19,96; 5114,05]</b>	<b>3 [3; 4]</b>	<0,0001
UNCOVER-2	12	147/351 (42%)	1/168 (1%)	<b>70,36 [9,93; 498,51]</b>	<b>3 [3; 3]</b>	<0,0001
UNCOVER-3	12	155/385 (40%)	0/193 (0%)	<b>146,25 [9,15; 2336,82]</b>	<b>3 [3; 4]</b>	<0,0001
Metaanaliza	12	452/1169 (39%)	1/792 (<1%)	<b>139,97 [36,45; 537,45]</b>	<b>3 [3; 3]</b>	0,67
<b>sPGA 0/1</b>						
UNCOVER-1	12	354/433 (82%)	14/431 (3%)	<b>25,17 [15,01; 42,21]</b>	<b>2 [2; 2]</b>	<0,0001
UNCOVER-2	12	292/351 (83%)	4/168 (2%)	<b>34,94 [13,25; 92,11]</b>	<b>2 [2; 2]</b>	<0,0001
UNCOVER-3	12	310/385 (81%)	13/193 (7%)	<b>11,95 [7,06; 20,25]</b>	<b>2 [2; 2]</b>	<0,0001
Metaanaliza	12	956/1169 (82%)	31/792 (4%)	<b>20,43 [10,94; 38,16]<sup>R</sup></b>	<b>2 [2; 2]<sup>R</sup></b>	0,06

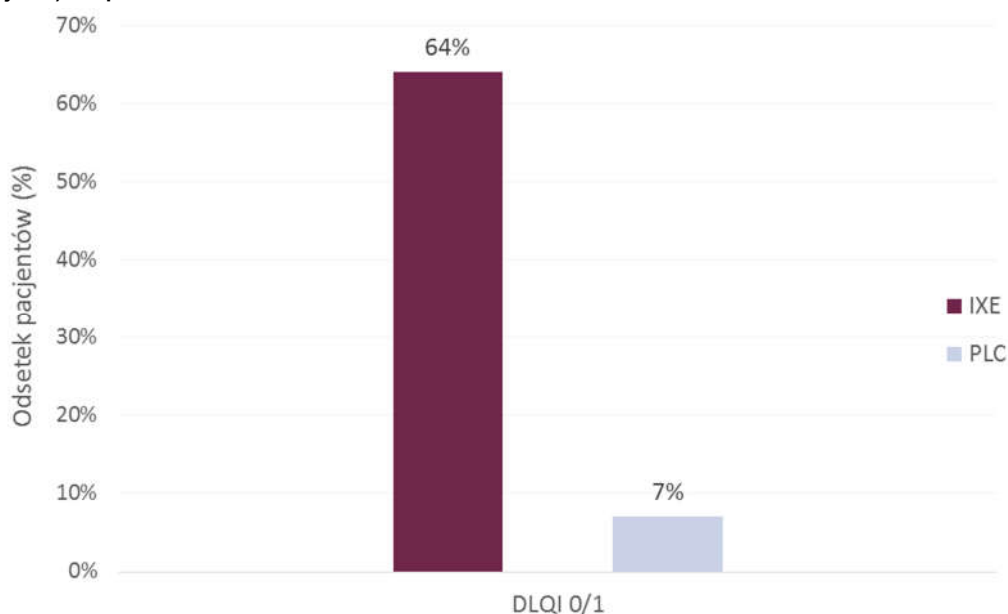
\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

<sup>R</sup> Model losowy (der Simonian&Laird)

#### 4.2.2. Jakość życia

W grupie pacjentów leczonych IXE w porównaniu z PLC stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianą w skali DLQI (Tabela 18, Tabela 19, Rysunek 11). Po 12 tygodniach terapii blisko 2/3 pacjentów leczonych IXE uzyskało DLQI wynoszące 0 lub 1, co oznacza uzyskanie całkowitego braku wpływu choroby na jakość życia chorych.

**Rysunek 11.**  
Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs PLC



**Tabela 18.**  
**Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 dla porównania IXE vs PLC**

Badanie	OI [tyg.]	IXE		PLC		IXE vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p/TH*	
<b>DLQI 0/1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta)</b>							
UNCOVER-2	12	225/351 (64%)	10/168 (6%)	10,77 [5,87; 19,74]	2 [2; 2]	<0,0001	
UNCOVER-3	12	249/385 (65%)	15/193 (8%)	8,32 [5,09; 13,60]	2 [2; 2]	<0,0001	
Metaanaliza	12	474/736 (64%)	25/361 (7%)	9,31 [6,35; 13,64]	2 [2; 2]	0,52	

\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

**Tabela 19.**  
**Zmiana w jakości życia wg kwestionariusza DLQI dla porównania IXE vs PLC**

Badanie	OI [tyg.]	IXE		PLC		IXE vs PLC	p/TH*
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD/WMD [95% CI]	
<b>Zmiana vs baseline DLQI</b>							
UNCOVER-1 <sup>a</sup>	12	414	-11,1 (0,26)	403	-1,0 (0,27)	-10,10 [-10,83; -9,37]	bd
UNCOVER-2	12	351	-10,4 (0,3)	168	-2,0 (0,4)	-8,4 [-9,2; -7,5] <sup>‡</sup> -8,40 [-9,38; -7,42]	<0,0001
UNCOVER-3	12	385	-10,2 (0,2)	193	-1,7 (0,3)	-8,4 [-9,2; -7,7] <sup>‡</sup> -8,50 [-9,21; -7,79]	<0,0001
Metaanaliza	12	1150	bd	764	bd	WMD = -9,02 [-10,14; -7,90] <sup>R</sup>	<0,01

\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

<sup>‡</sup> Wynik raportowany przez autorów badania

<sup>R</sup> Model losowy (der Simonian&Laird)

a) Dane pochodzące z raportu EMA.

#### 4.2.3. Profil bezpieczeństwa

Istotnie statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa IXE oraz PLC wykazano odnośnie do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem. Jednakże odsetek chorych, u których raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem był niski i wynosił 2% w obu badanych grupach. Ponadto pomiędzy grupą IXE i PLC nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w odsetku pacjentów przerywających leczenie (4% vs 6%), a także przerywających leczenie z powodu występujących zdarzeń niepożądanych (2% vs 1%; Tabela 20). Stosowanie IXE w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia infekcji, reakcji i rumienia w miejscu wstrzyknięcia (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania IXE vs PLC**

Badanie	OI [tyg.]	IXE		PLC		IXE vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p/TH*	
<b>AE ogółem</b>							
UNCOVER-1 <sup>a</sup>	12	257/433 (59%)	210/431 (49%)	1,22 [1,08; 1,38]	NNH = 9 [5; 24]	bd	
UNCOVER-2	12	216/350 (62%)	89/167 (53%)	1,16 [0,98; 1,36]	0,08 [-0,01; 0,18]	bd	

Badanie	OI [tyg.]	IXE		PLC		IXE vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p/TH*	
<b>UNCOVER-3</b>	12	205/384 (53%)	70/193 (36%)	<b>1,47 [1,19; 1,81]</b>	<b>NNH = 5 [3; 11]</b>	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	678/1167 (58%)	369/791 (47%)	<b>1,26 [1,15; 1,38]</b>	<b>NNH = 8 [6; 13]</b>	0,18	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	681/1167 (58%)	370/791 (47%)	<b>1,25 [1,14; 1,36]</b>	<b>NNH = 8 [6; 14]</b>	IS	
<b>AE prawdopodobnie związane z leczeniem</b>							
<b>UNCOVER-1<sup>a</sup></b>	12	127/433 (29%)	49/431 (11%)	<b>2,58 [1,91; 3,49]</b>	<b>NNH = 5 [4; 7]</b>	bd	
<b>UNCOVER-2<sup>a</sup></b>	12	117/350 (33%)	30/167 (18%)	<b>1,86 [1,30; 2,66]</b>	<b>NNH = 6 [4; 12]</b>	bd	
<b>UNCOVER-3<sup>a</sup></b>	12	103/384 (27%)	24/193 (12%)	<b>2,16 [1,43; 3,25]</b>	<b>NNH = 6 [4; 12]</b>	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	347/1167 (30%)	103/791 (13%)	<b>2,23 [1,82; 2,72]</b>	<b>NNH = 6 [5; 7]</b>	0,38	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡b</sup></b>	12	347/1167 (30%)	103/791 (13%)	<b>2,28 [1,87; 2,79]</b>	<b>NNH = 5 [4; 7]</b>	IS	
<b>SAE ogółem</b>							
<b>UNCOVER-1<sup>a</sup></b>	12	6/433 (1%)	5/431 (1%)	1,19 [0,37; 3,88]	0,002 [-0,01; 0,02]	bd	
<b>UNCOVER-2</b>	12	5/350 (1%)	2/167 (1%)	1,19 [0,23; 6,08]	0,002 [-0,02; 0,02]	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	9/384 (2%)	5/193 (3%)	0,90 [0,31; 2,66]	-0,002 [-0,03; 0,02]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	20/1167 (2%)	12/791 (2%)	1,06 [0,52; 2,16]	0,001 [-0,01; 0,01]	0,93	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	20/1167 (2%)	12/791 (2%)	1,13 [0,56; 2,30]	0,002 [-0,01; 0,01]	NS	
<b>Przerwanie terapii ogółem</b>							
<b>UNCOVER-1</b>	12	18/433 (4%)	24/431 (6%)	0,75 [0,41; 1,36]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd	
<b>UNCOVER-2</b>	12	9/351 (3%)	10/168 (6%)	0,43 [0,18; 1,04]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	22/385 (6%)	10/193 (5%)	1,10 [0,53; 2,28]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	49/1169 (4%)	44/792 (6%)	0,76 [0,51; 1,13]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,38	
<b>Przerwanie terapii z powodu AE</b>							
<b>UNCOVER-1</b>	12	10/433 (2%)	6/431 (1%)	1,66 [0,61; 4,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	
<b>UNCOVER-2</b>	12	4/351 (1%)	1/168 (1%)	1,91 [0,22; 17,00]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	8/385 (2%)	2/193 (1%)	2,01 [0,43; 9,35]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	22/1169 (2%)	9/792 (1%)	1,79 [0,81; 3,92]	0,01 [-0,002; 0,02]	0,98	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	25/1167 (2%)	9/791 (1%)	1,88 [0,88; 4,01]	0,01 [-0,001; 0,02]	NS	
<b>Zgony</b>							
<b>UNCOVER-1</b>	12	0/433 (0%)	0/431 (0%)	ND	ND	ND	
<b>UNCOVER-2</b>	12	0/350 (0%)	0/167 (0%)	ND	ND	ND	
<b>UNCOVER-3</b>	12	0/384 (0%)	0/193 (0%)	ND	ND	ND	
<b>Metaanaliza</b>	12	0/1167 (0%)	0/791 (0%)	ND	ND	ND	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	0/1167 (0%)	0/791 (0%)	ND	ND	ND	

\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

‡ Skumulowane dane dla UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (kumulacja dokonana przez autorów publikacji do badań), dane dotyczące istotności statystycznej na podstawie raportu EMA

a) Dane pochodzące z raportu NICE.

b) Dane pochodzące z raportu EMA.

Tabela 21.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, częste zdarzenia niepożądane raportowane dla porównania IXE vs PLC

Badanie	OI [tyg.]	IXE	PLC	IXE vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p/TH*
<b>Infekcje ogółem (AE specjalnego zainteresowania)</b>						
UNCOVER-1	12	124/433 (29%)	106/431 (25%)	1,16 [0,93; 1,45]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
UNCOVER-2	12	104/350 (30%)	46/167 (28%)	1,08 [0,80; 1,45]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
UNCOVER-3	12	82/384 (21%)	27/193 (14%)	<b>1,53 [1,02; 2,27]</b>	<b>NNH = 13 [7; 101]</b>	bd
Metaanaliza	12	310/1167 (27%)	179/791 (23%)	<b>1,20 [1,02; 1,41]</b>	<b>NNH = 22 [11; 160]</b>	0,37
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	315/1167 (27%)	181/791 (23%)	<b>1,18 [1,01; 1,38]</b>	<b>NNH = 24 [12; 435]</b>	bd
<b>Infekcje ogółem (SAE specjalnego zainteresowania)</b>						
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	5/1167 (<1%)	3/791 (<1%)	1,13 [0,27; 4,71]	0,0005 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej (częste AE)</b>						
UNCOVER-1	12	bd	bd	bd	bd	bd
UNCOVER-2	12	35/350 (10%)	17/167 (10%)	0,98 [0,57; 1,70]	-0,002 [-0,06; 0,05]	bd
UNCOVER-3	12	26/384 (7%)	11/193 (6%)	1,19 [0,60; 2,35]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
Metaanaliza	12	61/734 (8%)	28/360 (8%)	1,06 [0,69; 1,63]	0,005 [-0,03; 0,04]	0,67
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	111/1167 (10%)	69/791 (9%)	1,09 [0,82; 1,45]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych (częste AE)</b>						
UNCOVER-1	12	bd	bd	bd	bd	bd
UNCOVER-2	12	19/350 (5%)	7/167 (4%)	1,30 [0,56; 3,02]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
UNCOVER-3	12	8/384 (2%)	5/193 (3%)	0,80 [0,27; 2,43]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Metaanaliza	12	27/734 (4%)	12/360 (3%)	1,09 [0,56; 2,13]	0,003 [-0,02; 0,03]	0,5
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	51/1167 (4%)	28/791 (4%)	1,23 [0,79; 1,94]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (częste AE)</b>						
UNCOVER-1	12	69/433 (16%)	13/431 (3%)	<b>5,28 [2,97; 9,41]</b>	<b>NNH = 7 [5; 10]</b>	bd
UNCOVER-2	12	39/350 (11%)	1/167 (1%)	<b>18,61 [2,58; 134,29]</b>	<b>NNH = 9 [7; 14]</b>	bd
UNCOVER-3	12	37/384 (10%)	3/193 (2%)	<b>6,20 [1,94; 19,85]</b>	<b>NNH = 12 [8; 21]</b>	bd
Metaanaliza	12	145/1167 (12%)	17/791 (2%)	<b>6,46 [3,88; 10,76]</b>	<b>NNH = 9 [7; 11]</b>	0,46
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	117/1167 (10%)	9/791 (1%)	<b>8,81 [4,50; 17,25]</b>	<b>NNH = 11 [9; 14]</b>	bd
<b>Rumień w miejscu wstrzyknięcia (częste AE)</b>						
UNCOVER-1	12	bd	bd	bd	bd	bd
UNCOVER-2	12	12/350 (3%)	2/167 (1%)	2,86 [0,65; 12,65]	0,02 [-0,00; 0,05]	bd
UNCOVER-3	12	12/384 (3%)	0/193 (0%)	12,60 [0,75; 211,65]	<b>NNH = 32 [19; 82]</b>	bd
Metaanaliza	12	24/734 (3%)	2/360 (1%)	<b>4,78 [1,32; 17,39]</b>	<b>NNH = 36 [23; 87]</b>	0,34
<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia (częste AE)</b>						
UNCOVER-1	12	bd	bd	bd	bd	bd
UNCOVER-2	12	13/350 (4%)	2/167 (1%)	3,10 [0,71; 13,59]	0,03 [-0,001; 0,05]	bd

Badanie	OI [tyg.]	IXE		PLC		IXE vs PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]	p/TH*	
UNCOVER-3	12	8/384 (2%)	3/193 (2%)	1,34 [0,36; 5,00]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd	
Metaanaliza	12	21/734 (3%)	5/360 (1%)	2,05 [0,78; 5,41]	0,01 [-0,002; 0,03]	0,4	
<b>Świąd (częste AE)</b>							
UNCOVER-1	12	bd	bd	bd	bd	bd	
UNCOVER-2	12	7/350 (2%)	4/167 (2%)	0,83 [0,25; 2,81]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd	
UNCOVER-3	12	7/384 (2%)	1/193 (1%)	3,52 [0,44; 28,39]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd	
Metaanaliza	12	14/734 (2%)	5/360 (1%)	1,36 [0,50; 3,74]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,23	
<b>Ból stawów (częste AE)</b>							
UNCOVER-1	12	bd	bd	bd	bd	bd	
UNCOVER-2	12	7/350 (2%)	4/167 (2%)	0,83 [0,25; 2,81]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd	
UNCOVER-3	12	13/384 (3%)	4/193 (2%)	1,63 [0,54; 4,94]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd	
Metaanaliza	12	20/734 (3%)	8/360 (2%)	1,23 [0,55; 2,76]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,42	
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	29/1167 (2%)	17/791 (2%)	1,16 [0,64; 2,09]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd	
<b>Ból głowy (częste AE)</b>							
UNCOVER-1	12	bd	bd	bd	bd	bd	
UNCOVER-2	12	17/350 (5%)	3/167 (2%)	2,70 [0,80; 9,10]	<b>NNH = 32 [16; 2555]</b>	bd	
UNCOVER-3	12	16/384 (4%)	5/193 (3%)	1,61 [0,60; 4,32]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	
Metaanaliza	12	33/734 (4%)	8/360 (2%)	2,02 [0,94; 4,34]	<b>NNH = 44 [22; 726]</b>	0,51	
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	51/1167 (4%)	23/791 (3%)	1,50 [0,93; 2,44]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd	

Częste zdarzenia niepożądane raportowane w tabeli rozumiane były jako zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów leczonych IXE (w tym IXE stosowanym co 4 tyg.).

\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

<sup>‡</sup> Skumulowane dane dla UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (kumulacja dokonana przez autorów publikacji do badań)

#### 4.2.4. Analiza w podgrupach

Efekty terapeutyczne odnośnie do kontroli objawów choroby, wyrażone wskaźnikiem PASI75 były spójne w podgrupach wydzielonych odnośnie do wcześniej stosowanego leczenia (terapia biologiczna vs jej brak, Tabela 22).

Tabela 22.

Analiza w podgrupach dla kontroli objawów choroby wyrażonej w poprawie wskaźnika PASI75 dla porównania IXE vs PLC (UNCOVER-2, UNCOVER-3) – wartość p dla interakcji

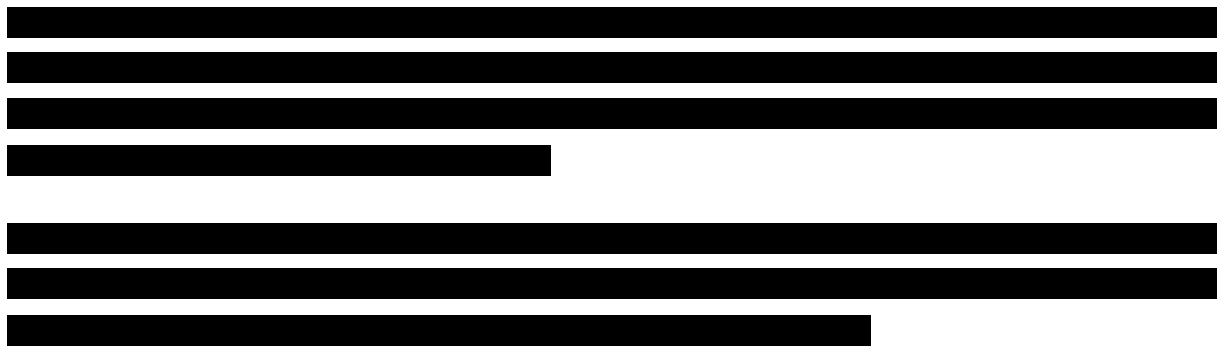
Podgrupa	N	RR [95%CI]
<b>Wcześniejsze leczenie biologiczne</b>		
BN	879	<b>15,83 [6,11; 40,99]</b>
BE	218	<b>47,20 [9,60; 232,05]</b>
<b>Wartość p dla interakcji</b>		<b>0,248</b>

BN – pacjenci nieleczeni uprzednio lekami biologicznymi (ang. *biologic naive*); BE – pacjenci leczeni uprzednio lekami biologicznymi (ang. *biologic experienced*)

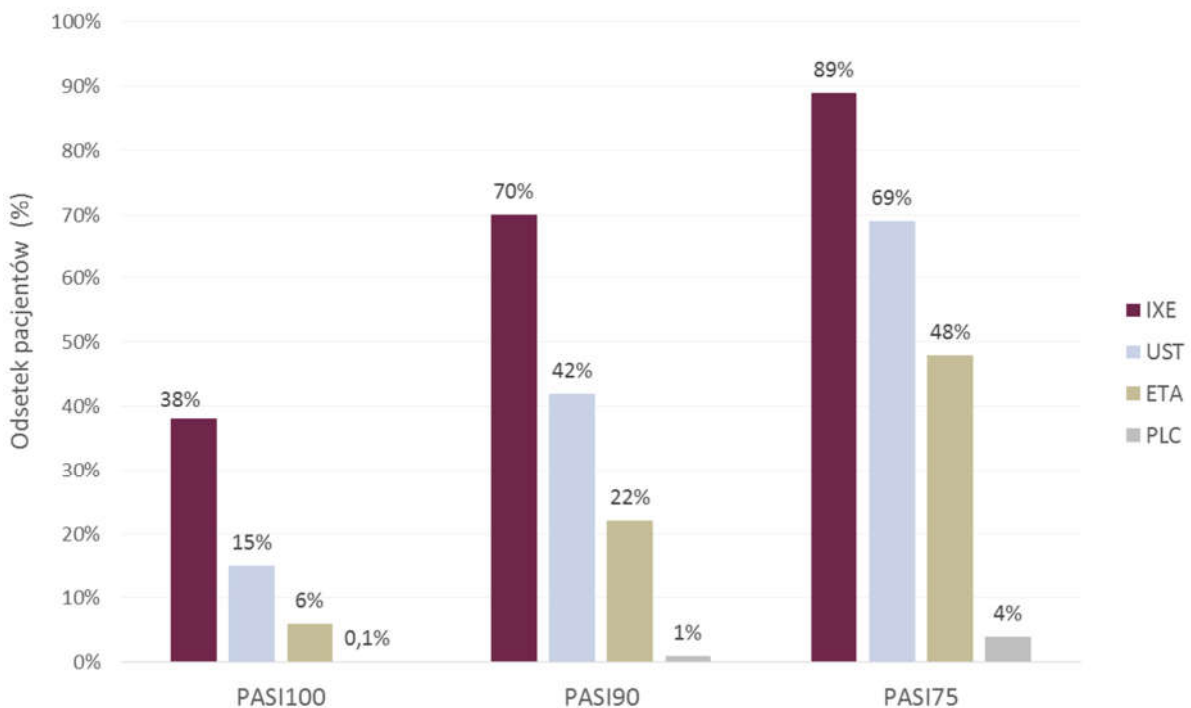
### 4.3. Podsumowanie

Terapia IXE pozwala uzyskać całkowitą redukcję objawów choroby u 4 na 10 chorych, a prawie całkowitą kontrolę nad objawami choroby u 7 na 10 chorych. Ponadto prawie 2/3 leczonych pacjentów uzyskuje wynik DLQI 0 lub 1 oznaczający brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta. Jednocześnie IXE jest terapią bezpieczną dla pacjenta.

W ramach porównań bezpośrednich (H2H), ██████████ ██████████ wykazano, że IXE jest najskuteczniejszą terapią w porównaniu z leczeniem UST oraz ETA odnośnie do **kontroli objawów choroby** i **ustąpienia zmian łuszczycowych** (PASI 100, 90 oraz 75, sPGA 0 i sPGA 0/1; Rysunek 12, Rysunek 13, Tabela 23), a także **poprawy jakości życia chorych** ocenianej w skali DLQI (Rysunek 14, Tabela 24) **przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa** (Tabela 25).

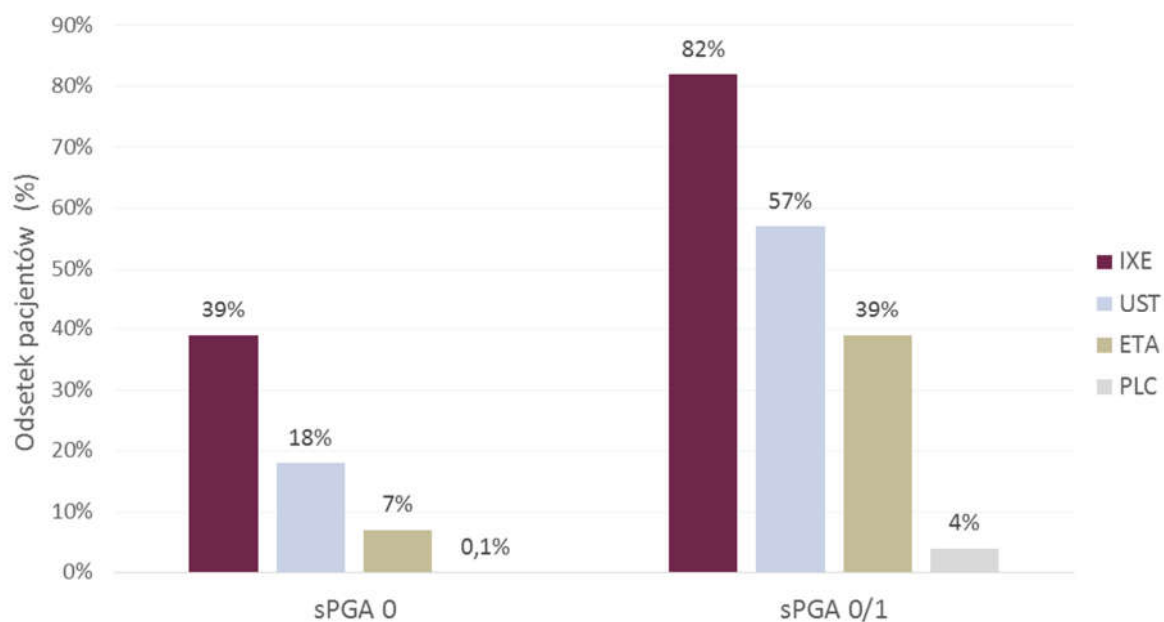


**Rysunek 12.**  
Kontrola objawów choroby – PASI – podsumowanie wyników z badań H2H dla fazy indukcji leczenia



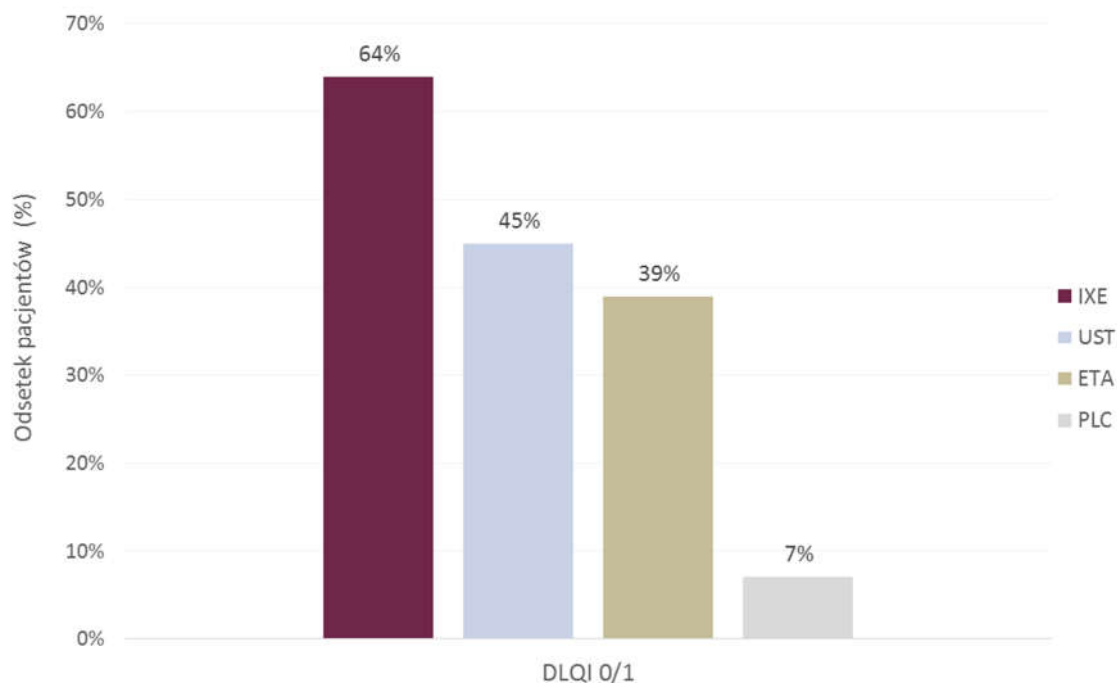
IXE – średnia ważona liczebnością z badań IXORA-S oraz UNCOVER-1–3; ETA – średnia ważona liczebnością z badań UNCOVER-2–3; PLC – średnia ważona liczebnością z badań UNCOVER-1–3

**Rysunek 13.**  
**Kontrola objawów choroby – sPGA – podsumowanie wyników z badań H2H dla fazy indukcji leczenia**



IXE – średnia ważona liczebnością z badań IXORA-S oraz UNCOVER-1–3; ETA – średnia ważona liczebnością z badań UNCOVER-2–3; PLC – średnia ważona liczebnością z badań UNCOVER-1–3

**Rysunek 14.**  
**Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) – podsumowanie wyników z badań H2H dla fazy indukcji leczenia**



IXE – średnia ważona liczebnością z badań IXORA-S oraz UNCOVER-1–3; ETA – średnia ważona liczebnością z badań UNCOVER-2–3; PLC – średnia ważona liczebnością z badań UNCOVER-1–3

Tabela 23.

Zestawienie wyników (RR [95%CI]) z analizy porównawczej IXE z komparatorami (porównania H2H oraz ██████████)

Porównanie	PASI90	PASI100	PASI75
Porównanie bezpośrednie (RR [95%CI])			
IXE vs UST	1,73 [1,41; 2,12]	2,49 [1,62; 3,84]	1,28 [1,14; 1,45]
IXE vs ETA	3,14 [2,22; 4,45] <sup>R</sup>	6,13 [4,59; 8,21]	1,87 [1,42; 2,46] <sup>R</sup>
IXE vs PLC	65,01 [13,97; 302,56] <sup>R</sup>	135,92 [35,35; 522,57]	19,87 [10,99; 35,91] <sup>R</sup>
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Wyniki dla okresu indukcji terapii (fazy randomizowane badań); <sup>R</sup> Model losowy (der Simonian&Laird)

Na zielono oznaczono istotną statystycznie przewagę IXE. Na niebiesko oznaczono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami. Na bialo oznaczono istotną statystycznie przewagę innych terapii.

Tabela 24.

Zestawienie wyników (RR [95%CI]) z analizy porównawczej IXE z komparatorami (porównania H2H ██████████)

Porównanie	Zmiana DLQI
Porównanie bezpośrednie (MD [95%CI])	
IXE vs UST	██████████
IXE vs ETA	-2,35 [-2,82; -1,89]
IXE vs PLC	-9,02 [-10,14; -7,90] <sup>R</sup>
██████████	
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

Wyniki dla okresu indukcji terapii (fazy randomizowane badań); <sup>R</sup> Model losowy (der Simonian&Laird); bd – brak możliwości przeprowadzenia porównania

Na zielono oznaczono istotną statystycznie przewagę IXE. Na niebiesko oznaczono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami. Na bialo oznaczono istotną statystycznie przewagę innych terapii.



Tabela 25.

Zestawienie wyników (RR [95%CI]) z analizy porównawczej IXE z komparatorami (porównania H2H [REDACTED])

Porównanie	AE ogółem	SAE ogółem	Przerwanie terapii z powodu AE	Infekcje ogółem
<b>Porównanie bezpośrednie (RR [95%CI])</b>				
IXE vs UST	0,90 [0,74; 1,09]	6,14 [0,30; 126,81]	4,92 [0,56; 43,49]	<b>0,73 [0,53; 0,999]</b>
IXE vs ETA	1,07 [0,97; 1,17]	1,08 [0,51; 2,29]	1,34 [0,57; 3,16]	1,20 [0,99; 1,44]
IXE vs PLC	<b>1,26 [1,15; 1,38]</b>	1,06 [0,52; 2,16]	1,79 [0,81; 3,92]	<b>1,20 [1,02; 1,41]</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki dla okresu indukcji terapii (fazy randomizowane badań); <sup>R</sup> Model losowy (der Simonian&Laird)

Na zielono oznaczono istotną statystycznie przewagę IXE. Na niebiesko oznaczono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami. Na biało oznaczono istotną statystycznie przewagę innych terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 5. EFEKTYWNOŚĆ DŁUGOTERMINOWA TERAPII

### 5.1. Skuteczność długoterminowa terapii

W badaniach UNCOVER wykazano, że długoterminowe stosowanie IXE zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem (IXEQ2W->IXEQ4W) pozwala na utrzymanie odpowiedzi na leczenie na wysokim poziomie. Co istotne, skuteczność terapii IXEQ2W->IXEQ4W<sup>3</sup> wyrażona wskaźnikiem PASI90, a także PASI100 wzrasta wraz z czasem stosowania leczenia. W 60 tygodniu jak i w 108 tygodniu<sup>4</sup> stosowania terapii prawie 60% chorych leczonych IXE utrzymywało całkowitą kontrolę nad chorobą (PASI100; Tabela 27, Rysunek 15, Rysunek 16, Rysunek 17, Rysunek 18).

W celu porównania długoterminowej skuteczności IXE z UST zestawiono wyniki dotyczące kontroli objawów choroby (PASI75, PASI90, PASI100) dla możliwie najdłuższych, ale zbliżonych okresów stosowania obu leków. Należy jednak mieć na uwadze, żeby takiego rodzaju wyniki interpretować z ostrożnością, jako że nie pochodzą z badania H2H.

Najdłuższy dostępny follow-up w badaniach UNCOVER dla IXE wynosił 60 tyg., natomiast dla UST zestawiono wyniki z badań dla punktów czasowych 52, 60 lub 64 tyg.), w zależności od dostępności danych. Dodatkowo w oparciu o najnowsze (marzec 2017 roku) doniesienia konferencyjne dla badania UNCOVER-3 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności IXE dla okresu follow-up 108 tyg. [106], które zestawiono z wynikami badań dla UST dla najbliższych dostępnych punktów czasowych, tj. 100 oraz 112 tyg.

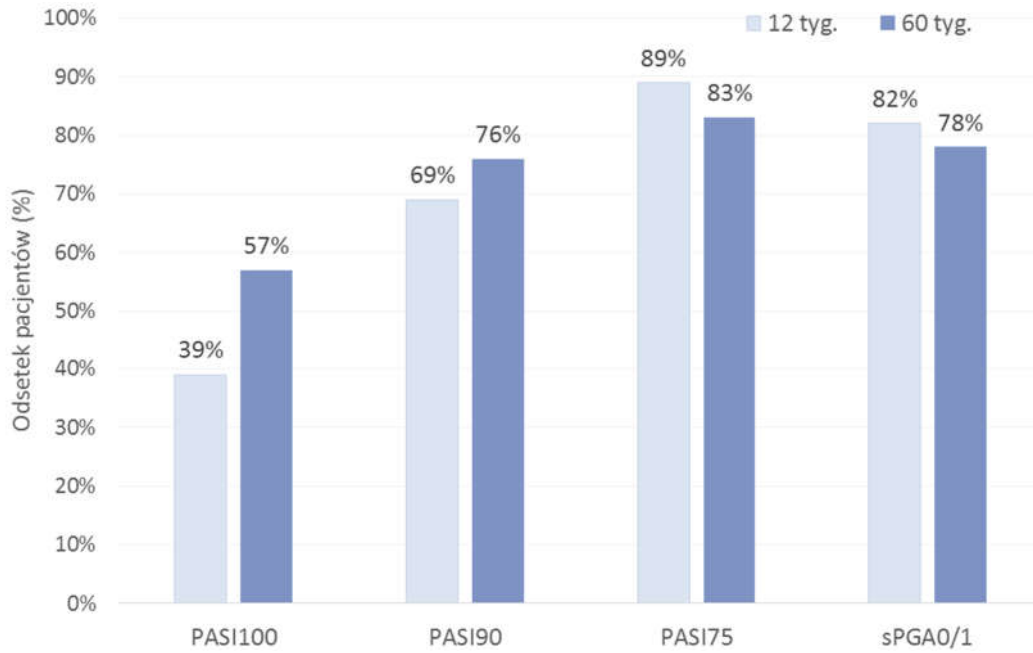
Długotrwałe stosowanie IXE skutkowało utrzymaniem odpowiedzi na leczenie wyrażonej przez w skali PASI u większego odsetka pacjentów w porównaniu z UST:

- prawie całkowitą kontrolę nad objawami choroby (PASI90) w 60 tyg. terapii uzyskało 73–76% pacjentów w badaniach UNCOVER dla IXE oraz 59% pacjentów w badaniu Igarashi 2015,
- z kolei odpowiedź na leczenie (PASI75) w 60 tyg. terapii uzyskało 83% pacjentów leczonych IXE w badaniach UNCOVER oraz 78% pacjentów leczonych UST w badaniu Igarashi 2015,
- po dłuższym okresie terapii wynoszącym 108 tyg. prawie całkowitą kontrolę nad objawami choroby (PASI90) uzyskało 80% chorych leczonych IXE w badaniach UNCOVER oraz jedynie 52% chorych w 112 tygodniu leczenia UST w ramach badania PHOENIX-2,
- odpowiedź na leczenie (PASI75) po 108-tygodniowej terapii miało aż 93% chorych leczonych IXE w badaniach UNCOVER, natomiast wśród chorych po 112-tygodniowej terapii UST odsetek z PASI75 wyniósł 75% w ramach badań PHOENIX-1 i 2 (Tabela 28).

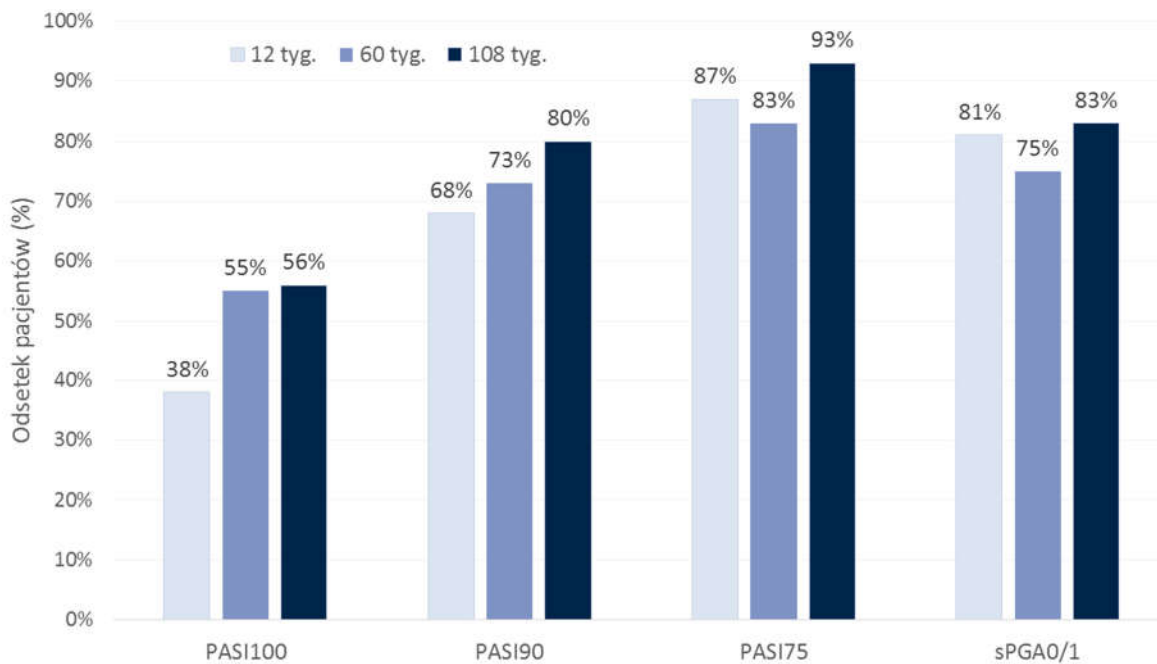
<sup>3</sup> W niniejszym zestawieniu analizowano schemat leczenia IXE zgodny z zarejestrowanym, tj. IXEQ2W->IXEQ4W.

<sup>4</sup> Dodatkowo, w oparciu o najnowsze (marzec 2017 roku) doniesienia konferencyjne dla badania UNCOVER-3 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności IXE dla okresu follow-up 108 tyg. [106]

**Rysunek 15.**  
Długoterminowa skuteczność IXE stosowanego zgodnie z zarejestrowanym schematem (IXEQ2W -> IXEQ4W) – UNCOVER-1/2



**Rysunek 16.**  
Długoterminowa skuteczność IXE stosowanego zgodnie z zarejestrowanym schematem (IXEQ2W -> IXEQ4W) – UNCOVER-3



Rysunek 17.

Długoterminowa kontrola objawów choroby wyrażona poprzez utrzymanie PASI75, PASI90, PASI100 oraz sPGA 0/1 przez 60 tyg. stosowania IXEQ2W -> IXEQ4W (UNCOVER-3; źródło rysunku: Gordon 2016, str. 351 [5])

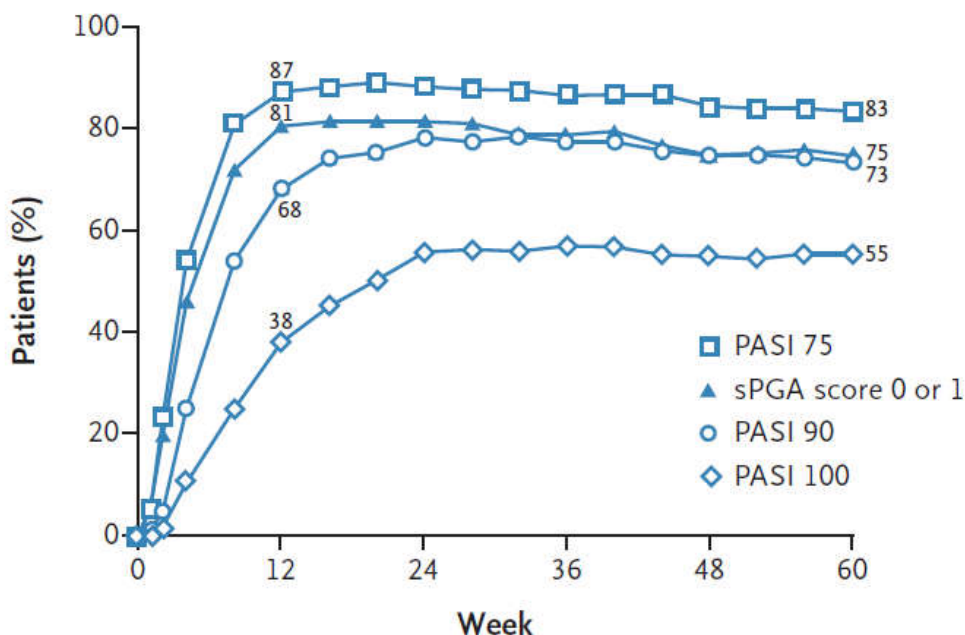


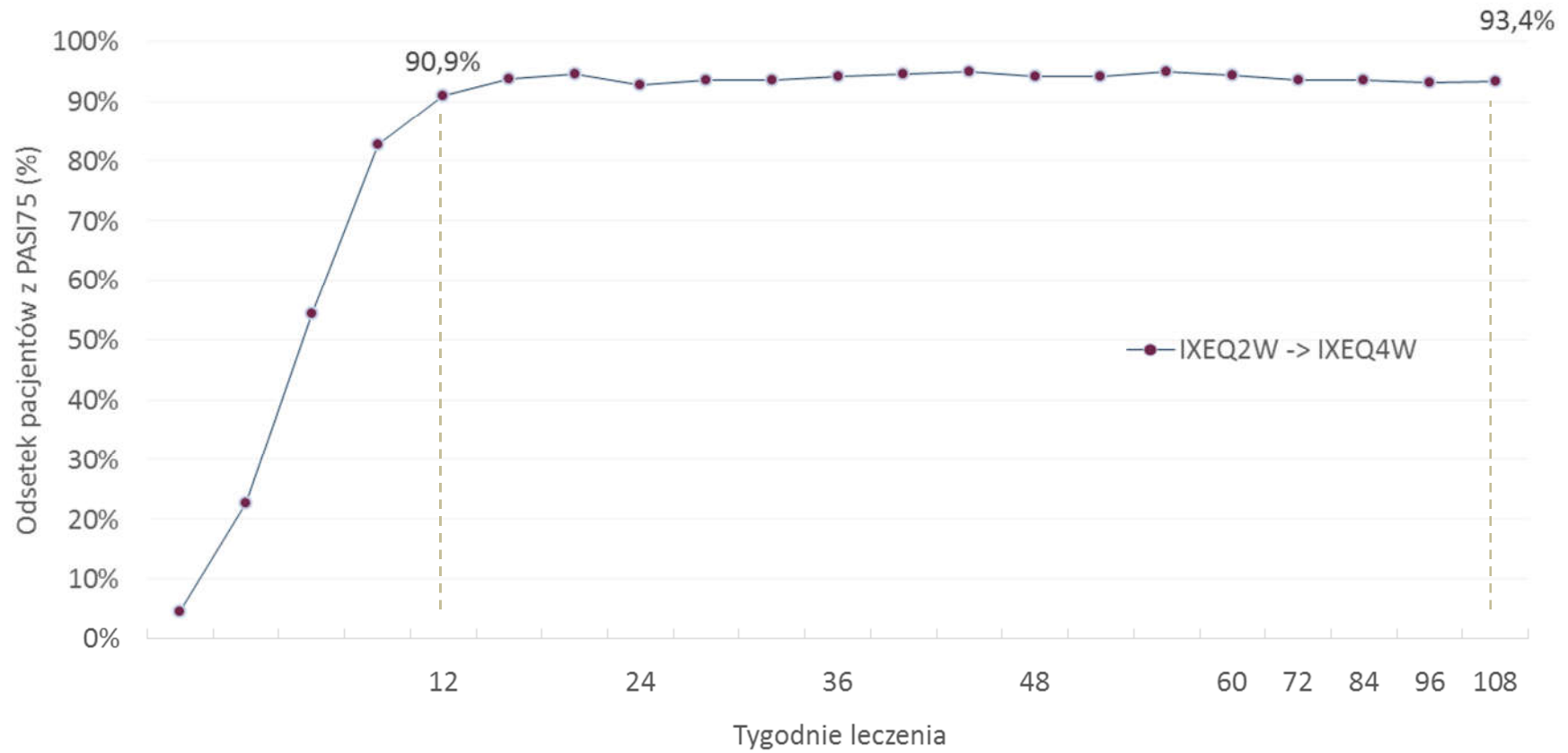
Tabela 27.

Długoterminowa skuteczność IXE stosowanego zgodnie z zarejestrowanym schematem (IXEQ2W -> IXEQ4W)

Badanie	Etap I (okres indukcji)		Etap II (faza przedłużona)	
	OI [tyg.]	IXEQ2W	OI [tyg.]	IXEQ2W→IXEQ4W
<b>PASI90</b>				
UNCOVER-1/2	12	510/736 (69%)	60	169/221 (76%)
UNCOVER-3	12	262/385 (68%)	60	281/385 (73%)
			108	252/316 (80%) <sup>a</sup>
<b>PASI100</b>				
UNCOVER-1/2	12	287/736 (39%)	60	127/221 (57%)
UNCOVER-3	12	145/385 (38%)	60	212/385 (55%)
			108	178/316 (56%) <sup>a</sup>
<b>PASI75</b>				
UNCOVER-1/2	12	651/736 (89%)	60	184/221 (83%)
UNCOVER-3	12	336/385 (87%)	60	320/385 (83%)
			108	295/316 (93%) <sup>a</sup>
<b>sPGA 0/1</b>				
UNCOVER-1/2	12	602/736 (82%)	60	173/221 (78%)
UNCOVER-3	12	310/385 (81%)	60	289/385 (75%)
			108	261/316 (83%) <sup>a</sup>

a) Wyniki dodatkowe na podstawie doniesienia konferencyjnego z marca 2017 roku Blauvelt 2017b. [106]

Rysunek 18.  
Długoterminowa kontrola objawów choroby wyrażona poprzez utrzymanie PASI75 przez 108 tyg. stosowania IXE (UNCOVER-3; Blauvelt 2017b [106])



**Tabela 28.**  
**Długoterminowa skuteczność IXE oraz UST**

Faza przedłużona IXE			Faza przedłużona UST				
OI [tyg.]	Badanie	IXEQ2W→Q4W	OI [tyg.]	Badanie	UST45	UST90	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg)
<b>PASI90</b>							
60	UNCOVER-1, UNCOVER-2	169/221 (76%)	52	AMAGINE-2	ND	ND	139/289 (48%)
				AMAGINE-3	ND	ND	151/301 (50%)
				CLEAR	ND	ND	203/335 (61%) <sup>a</sup>
	UNCOVER-3	281/385 (73%)	60	PHOENIX-2	188/409 (46%)	226/411 (55%)	414/820 (50%) <sup>b</sup>
				Igarashi 2012*	30/60 (50%)	38/56 (68%)	68/116 (59%) <sup>b</sup>
				Igarashi 2012	30/60 (50%)	31/56 (55%)	61/116 (53%) <sup>b</sup>
108 <sup>d</sup>	UNCOVER-3	252/316 (80%) <sup>d</sup>	100	PHOENIX-2*	176/409 (43%) <sup>c</sup>	218/411 (53%) <sup>c</sup>	394/820 (48%) <sup>b</sup>
				112	PHOENIX-2*	184/409 (45%) <sup>c</sup>	218/411 (53%) <sup>c</sup>
<b>PASI100</b>							
60	UNCOVER-1, UNCOVER-2	127/221 (57%)	52	AMAGINE-2	ND	ND	87/289 (30%)
				AMAGINE-3	ND	ND	87/301 (29%)
	UNCOVER-3	212/385 (55%)		CLEAR	ND	ND	120/335 (36%) <sup>a</sup>
108 <sup>d</sup>	UNCOVER-3	178/316 (56%) <sup>d</sup>	bd	bd	bd	bd	bd
<b>PASI75</b>							
60	UNCOVER-1, UNCOVER-2	184/221 (83%)	52	AMAGINE-2	ND	ND	179/289 (62%)
				AMAGINE-3	ND	ND	190/301 (63%)
				CLEAR	ND	ND	266/335 (79%) <sup>a</sup>
	UNCOVER-3	320/385 (83%)	60	PHOENIX-2	292/409 (71%)	324/411 (79%)	616/820 (75%) <sup>b</sup>
				Igarashi 2012*	45/60 (75%)	46/56 (82%)	91/116 (78%) <sup>b</sup>
				Igarashi 2012	39/60 (65%)	44/56 (79%)	83/116 (72%) <sup>b</sup>
	64	PHOENIX-2*	282/409 (69%) <sup>c</sup>	321/411 (78%) <sup>c</sup>	603/820 (74%) <sup>b</sup>		

Faza przedłużona IXE			Faza przedłużona UST				
OI [tyg.]	Badanie	IXEQ2W→Q4W	OI [tyg.]	Badanie	UST45	UST90	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg)
108 <sup>d</sup>	UNCOVER-3	295/316 (93%) <sup>d</sup>	100	PHOENIX-1*	156/255 (61%) <sup>e</sup>	189/256 (74%) <sup>e</sup>	345/511 (68%) <sup>b</sup>
				PHOENIX-2*	303/409 (74%) <sup>c</sup>	321/411 (78%) <sup>c</sup>	624/820 (76%) <sup>b</sup>
			112	PHOENIX-1*	166/255 (65%) <sup>e</sup>	192/256 (75%) <sup>e</sup>	358/511 (70%) <sup>b</sup>
				PHOENIX-2*	311/409 (76%) <sup>c</sup>	329/411 (80%) <sup>c</sup>	640/820 (78%) <sup>b</sup>

\* Dane odczytano z wykresu.

a) Na podstawie publikacji Blauvelt 2017a; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

b) Obliczenia własne na podstawie wyników dla UST45 i UST90.

c) Na podstawie publikacji Langley 2015.

d) Wyniki dodatkowe na podstawie doniesienia konferencyjnego z marca 2017 roku Blauvelt 2017b. [106]

e) Na podstawie publikacji Kimball 2013.

## 5.2. Bezpieczeństwo długoterminowe terapii

Analiza bezpieczeństwa długoterminowego stosowania IXE (0–60 tyg.) w badaniach UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 wykazała, że jakiegokolwiek TEAE raportowano u 81% pacjentów leczonych IXE, natomiast SAE tylko u 7% chorych. Terapię z powodu występujących AE przerwało 4% pacjentów. W trakcie 60 tyg. terapii wystąpiły 3 zgony (<1%). Ogólne infekcje raportowano u 55% pacjentów. Do częstych AE należały: zapalenie jamy gardłowo-nosowej (20%), zakażenie górnych dróg oddechowych i reakcja w miejscu wstrzyknięcia (po 10%; Tabela 29).

Z kolei długoterminowa analiza bezpieczeństwa stosowania IXE (0–60 tyg.) wyłącznie w badaniu UNCOVER-1 wykazała, że do najczęstszych AE specjalnego zainteresowania należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (60%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (16%) oraz reakcja alergiczna lub nadwrażliwość nie będąca reakcją anafilaktyczną (10%; Tabela 30).

W fazie przedłużonej badań UNCOVER-1 oraz UNCOVER-2 (12–60 tyg.) odnotowano istotnie statystycznie więcej AE ogółem oraz AE prawdopodobnie związanych z leczeniem w grupie pacjentów leczonych IXE co 4 tyg. w porównaniu z PLC (Tabela 31).

Analiza AE związanych ze stosowaniem IXE dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (0–108 tyg.) z badania UNCOVER-3 wykazała, że jakiegokolwiek TEAE oraz SAE ogółem raportowano u odpowiednio 85% oraz zaledwie 8% pacjentów. Terapię z powodu występujących AE przerwało 5% pacjentów i odnotowano tylko 1 zgon. Do najczęściej występujących AE należały: zapalenie jamy gardłowo-nosowej (25%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7%) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (6%; Tabela 32).

W celu porównania bezpieczeństwa długoterminowego stosowania IXE z UST przedstawiono częstość występowania tych samych AE wśród pacjentów leczonych UST, które raportowano w badaniach dla IXE. Okres obserwacji w badaniach dla UST wynosił od 28 do 156 tyg. Wykazano, że jakiegokolwiek AE wystąpiły u 31–99% chorych leczonych UST w dawkach 45 mg lub 90 mg, natomiast SAE raportowano u 1–10% pacjentów. Terapię z powodu występujących AE przerwało 0–7% pacjentów, a zgony odnotowano u <1% populacji (Tabela 33). W tabelach przedstawiono także częstość występowania AE i SAE specjalnego zainteresowania oraz poszczególnych AE i SAE (Tabela 34, Tabela 35, Tabela 36, Tabela 37).

Analiza dotycząca długoterminowego stosowania IXE w porównaniu z UST wskazuje, że obydwa analizowane leki mają podobny profil bezpieczeństwa. Okres obserwacji w badaniach dla IXE wynosił 60 tyg., natomiast dla UST zestawiono wyniki z badań, w których okres obserwacji wynosił 52 lub 64 tyg. (badania ACCEPT, CLEAR, AMAGINE-2 oraz AMAGINE-3). Dodatkowo dla IXE dostępne są dane z badania UNCOVER-3 dla dłuższego okresu obserwacji tj. 108 tyg., które porównano z wynikami dla UST obejmującymi dwa najdłuższe dostępne czasy obserwacji tj. 72 oraz 156 tyg. (odpowiednio z badań Igarashi 2012 oraz PHOENIX-1).



Po 60 tyg. obserwacji dla terapii IXE oraz 52–64 tyg. obserwacji dla terapii UST jakiegokolwiek AE raportowano u 81% pacjentów leczonych IXE w porównaniu z 83–89% pacjentów leczonych UST, z kolei SAE odnotowano odpowiednio u 7% oraz 7–8% chorych. W obu grupach podobne odsetki pacjentów przerwały leczenie z powodu występujących AE (4% vs 1–3%) oraz odnotowano podobną liczbę zgonów (<1% w obu grupach; Tabela 38).

Po 60 tyg. obserwacji dla terapii IXE oraz 52–64 tyg. obserwacji dla terapii UST do najczęściej występujących AE u pacjentów leczonych IXE należały: zapalenie jamy gardłowo-nosowej (20%), infekcja górnych dróg oddechowych oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (po 10%). Te same AE raportowano u podobnego odsetka pacjentów leczonych UST. Ogólne infekcje raportowano u 55% pacjentów leczonych długoterminowo IXE (w tym 1% chorych doświadczył ciężkich infekcji ogółem), podczas gdy tego samego AE doświadczyło 58–66% chorych przyjmujących UST (w tym ciężkie infekcje ogółem występujące u 1–3% chorych). Pozostałe AE specjalnego zainteresowania, tj. poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe, nieczerniakowy rak skóry oraz inne nowotwory raportowano u podobnego odsetka pacjentów leczonych IXE w porównaniu z UST. W grupie pacjentów leczonych IXE odnotowano ponadto przypadki choroby Crohna (<1%) oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (<1%), podczas gdy takich AE nie obserwowano wśród pacjentów leczonych UST (Tabela 38).

**Tabela 29.**

Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE – okres indukcji oraz faza przedłużona badań UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (0–60 tyg.)

AE	IXE*, n/N (%)
<b>AE ogólne</b>	
TEAE ogółem	3021/3736 (81%)
SAE ogółem	250/3736 (7%)
Przerwanie terapii z powodu AE	165/3736 (4%)
Zgony	3/3736 (<1%)
<b>AE specjalnego zainteresowania</b>	
Infekcje ogółem	2064/3736 (55%)
Zakażenie drożdżakami <i>Candida</i>	128/3736 (3%)
Zakażenie jamy ustnej	63/3736 (2%)
Zakażenie sromu i pochwy	40/3736 (1%)
Zakażenie skóry	20/3736 (1%)
Zakażenie przełyku	2/3736 (<1%)
Zakażenie paznokci	1/3736 (<1%)
Nieokreślone zakażenie	9/3736 (<1%)
Poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe	23/3736 (1%)
Choroba Crohna	4/3736 (<1%)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	7/3736 (<1%)

<b>AE</b>	<b>IXE*, n/N (%)</b>
<b>Nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry)</b>	14/3736 (<1%)
<b>Nieczerniakowy rak skóry</b>	20/3736 (1%)
<b>Częste AE</b>	
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej</b>	733/3736 (20%)
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	372/3736 (10%)
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</b>	387/3736 (10%)
<b>Ból stawów</b>	196/3736 (5%)
<b>Ból głowy</b>	243/3736 (7%)
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>	117/3736 (3%)
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	142/3736 (4%)
<b>Zapalenie gardła</b>	118/3736 (3%)
<b>Rumień w miejscu wstrzyknięcia</b>	130/3736 (3%)
<b>Ból miejscu wstrzyknięcia</b>	65/3736 (2%)
<b>Zmęczenie</b>	73/3736 (2%)
<b>Biegunka</b>	143/3736 (4%)
<b>Nudności</b>	87/3736 (2%)
<b>Ból pleców</b>	160/3736 (4%)
<b>Uszkodzenie skóry</b>	66/3736 (2%)
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	125/3736 (3%)
<b>Kaszel</b>	113/3736 (3%)
<b>Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi</b>	92/3736 (2%)
<b>Neutropenia</b>	
<b>Neutropenia 1. stopnia</b>	321/3736 (9%)
<b>Neutropenia 2. stopnia</b>	97/3736 (3%)
<b>Neutropenia 3. stopnia</b>	8/3736 (<1%)
<b>Neutropenia 4. stopnia</b>	2/3736 (<1%)
<b>SAE specjalnego zainteresowania</b>	
<b>Infekcje ogółem</b>	51/3736 (1%)
<b>Poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe</b>	22/3736 (1%)
<b>Choroba Crohna</b>	3/3736 (<1%)
<b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</b>	1/3736 (<1%)
<b>Nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry)</b>	10/3736 (<1%)
<b>Nieczerniakowy rak skóry</b>	2/3736 (<1%)
<b>Inne SAE</b>	179/3736 (5%)
<b>Szczegółowe SAE</b>	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	1/3736 (<1%)

AE	IXE*, n/N (%)
Zaburzenia serca nie klasyfikowane jako poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe	21/3736 (1%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1/3736 (<1%)
Zaburzenia ucha i błędnika	1/3736 (<1%)
Zaburzenia oka	3/3736 (<1%)
Zaburzenia żołądka i jelit, z wyjątkiem choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	28/3736 (1%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	12/3736 (<1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	3/3736 (<1%)
Urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurami	19/3736 (1%)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	1/3736 (<1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8/3736 (<1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	28/3736 (1%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3/3736 (<1%)
Zaburzenia układu nerwowego	11/3736 (<1%)
Zaburzenia związane z ciążą i położeniem oraz zaburzenia okołoporodowe	1/3736 (<1%)
Zaburzenia psychiczne	9/3736 (<1%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3/3736 (<1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12/3736 (<1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11/3736 (<1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12/3736 (<1%)
Zaburzenia naczyniowe	7/3736 (<1%)

\* Wyniki obejmują pacjentów leczonych IXE stosowanym w fazie indukcji co 2 tyg., a także co 4 tyg.

Tabela 30.  
Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE – okres indukcji oraz faza przedłużona badania UNCOVER-1 (0–60 tyg.)

AE	IXE*, n/N (%)
<b>AE specjalnego zainteresowania</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	758/1264 (60%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	201/1264 (16%)
Reakcja alergiczna lub nadwrażliwość	124/1264 (10%)
Reakcja anafilaktyczna	0/1264 (0%)
Reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, z wyjątkiem reakcji anafilaktycznej	124/1264 (10%)
Choroba zapalna jelit	5/1264 (<1%)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	2/1264 (<1%)
Choroba Crohna	3/1264 (<1%)
Nowotwory ogółem	12/1264 (1%)
Rak podstawnokomórkowy	4/1264 (<1%)

AE	IXE*, n/N (%)
Rak płaskonabłonkowy skóry	3/1264 (<1%)
Inwazyjny przewodowy rak piersi	1/1264 (<1%)
Rak tarczycy	1/1264 (<1%)
Rak tchawicy	0/1264 (0%)
Chłoniak z limfocytów B	2/1264 (<1%)
Rak okrężnicy	1/1264 (<1%)
Rak płaskonabłonkowy płuc	1/1264 (<1%)
<b>Poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe</b>	10/1264 (1%)
<b>Ostry zawał mięśnia sercowego</b>	4/1264 (<1%)
<b>Dławica piersiowa</b>	1/1264 (<1%)
<b>Choroba wieńcowa</b>	1/1264 (<1%)
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	1/1264 (<1%)
<b>Śmiertelny zawał mięśnia sercowego</b>	1/1264 (<1%)
<b>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>	1/1264 (<1%)
<b>Udar niedokrwienny</b>	1/1264 (<1%)

\* Wyniki obejmują pacjentów leczonych IXE stosowanym w fazie indukcji co 2 tyg., a także co 4 tyg.

Tabela 31.

Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla porównania IXE vs PLC – faza przedłużona badań UNCOVER-1 oraz UNCOVER-2 (12–60 tyg.)

AE	IXE	PLC	IXE vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNI [95% CI]	p*
<b>TEAE ogółem</b>	320/416 (77%)	231/402 (57%)	<b>1,34 [1,21; 1,48]</b>	<b>NNH = 5 [3; 7]</b>	IS
<b>TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem</b>	129/416 (31%)	81/402 (20%)	<b>1,54 [1,21; 1,96]</b>	<b>NNH = 9 [5; 20]</b>	NS
<b>SAE ogółem</b>	25/416 (6%)	15/402 (4%)	1,61 [0,86; 3,01]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
<b>Przerwanie terapii z powodu AE</b>	12/416 (3%)	8/402 (2%)	1,45 [0,60; 3,51]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
<b>Zgony</b>	2/416 (<1%)	0/402 (0%)	4,83 [0,23; 100,34]	0,005 [-0,003; 0,01]	NS

Dane na podstawie raportu EMA. Wszyscy pacjenci w randomizowanej części badania (0–12 tyg.), którzy otrzymali odpowiedź na leczenie IXE zostali ponownie zrandomizowani w fazie przedłużonej (12–60 tyg.) do grup PLC, IXE stosowanego co 4 tyg. lub IXE stosowanego co 12 tyg. W tabeli przedstawiono porównanie IXE co 4 tyg. vs PLC.

\* Wartość p raportowana przez autorów raportu

Tabela 32.

Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE – okres indukcji oraz faza przedłużona badania UNCOVER-3 (0–108 tyg.)

AE	IXE*, n/N (%)
<b>AE ogólne</b>	
<b>TEAE ogółem</b>	306/362 (85%)
<b>SAE ogółem</b>	30/362 (8%)
<b>Przerwanie terapii z powodu AE</b>	19/362 (5%)
<b>Zgony</b>	1/362 (<1%)

AE	IXE*, n/N (%)
<b>Szczegółowe AE</b>	
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	89/362 (25%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	27/362 (7%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	23/362 (6%)
Zakażenie drożdżakami <i>Candida</i>	12/362 (3%)
Choroba Crohna	0/362 (0%)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	1/362 (<1%)
Neutropenia 3–4. stopnia	0/362 (0%)

\* Wyniki obejmują pacjentów leczonych IXE stosowanym w fazie indukcji co 2 tyg., a także co 4 tyg.

**Tabela 33.**  
Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – AE ogólne

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
<b>AE ogółem</b>				
ACCEPT	0–64	182/209 (87%)	309/347 (89%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	278/336 (83%)
LOTUS	12–36	49/159 (31%)	ND	ND
PEARL	12–36	40/59 (68%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	348/378 (92%)	341/375 (91%)	ND
PHOENIX-2	12–28	226/407 (56%)	246/409 (60%)	ND
Igarashi 2012 <sup>b</sup>	0–72	76/79 (96%)	74/75 (99%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	216/252 (86%)
<b>SAE ogółem</b>				
ACCEPT	0–64	17/209 (8%)	25/347 (7%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	26/336 (8%)
LOTUS	12–36	1/159 (1%)	ND	ND
PEARL	12–36	2/59 (3%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	30/378 (8%)	38/375 (10%)	ND
PHOENIX-2	12–28	8/407 (2%)	4/409 (1%)	ND
Igarashi 2012 <sup>b</sup>	0–72	6/79 (8%)	7/75 (9%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	13/252 (5%)
<b>Przerwanie terapii z powodu AE</b>				
ACCEPT	0–64	5/209 (2%)	10/347 (3%)	ND
AMAGINE-2	0–52	ND	ND	3/245 (1%)
AMAGINE-3	0–52	ND	ND	3/244 (1%)
CLEAR	0–52	ND	ND	9/336 (3%)
LOTUS	12–36	0/159 (0%)	ND	ND

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
PEARL	12–36	1/59 (2%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	26/378 (7%)	24/375 (6%)	ND
PHOENIX-2	12–28	2/407 (1%)	3/409 (1%)	ND
Igarashi 2012 <sup>b</sup>	0–72	1/79 (1%)	5/75 (7%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	12/252 (5%)
<b>Zgony</b>				
ACCEPT	0–64	1/209 (<1%)	1/347 (<1%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	1/336 (<1%)
LOTUS	12–36	0/159 (0%)	ND	ND
PEARL	12–36	0/59 (0%)	ND	ND

a) Na podstawie publikacji Kimball 2012; okres obserwacji 3 lata (156 tyg. – obliczenia własne); wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

b) Wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

c) Wynik kumulowany dla pacjentów leczonych aktywnie w 4 grupach: UST45, UST90, UST45 na tydzień przez 4 tyg., UST90 na tydzień przez 4 tyg., dawka UST przydzielana w wyniku randomizacji niezależnie od wagi pacjentów.

**Tabela 34.**  
Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – AE specjalnego zainteresowania

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
<b>Infekcje ogółem</b>				
ACCEPT	0–64	133/209 (64%)	229/347 (66%)	ND
CLEAR <sup>a</sup>	0–52	ND	ND	194/336 (58%)
LOTUS	12–36	24/159 (15%)	ND	ND
PEARL	12–36	19/59 (32%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>b</sup>	0–156	286/378 (76%)	289/375 (77%)	ND
PHOENIX-2	12–28	131/407 (32%)	155/409 (38%)	ND
Igarashi 2012 <sup>c</sup>	0–72	51/79 (65%)	55/75 (73%)	ND
Krueger 2007 <sup>d</sup>	0–36	bd	bd	142/252 (56%)
<b>Poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe</b>				
LOTUS	12–36	0/159 (0%)	ND	ND
PEARL	12–36	0/59 (0%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>b</sup>	0–156	4/378 (1%)	2/375 (1%)	ND
PHOENIX-2	12–28	0/407 (0%)	0/409 (0%)	ND
Igarashi 2012 <sup>c</sup>	0–72	0/79 (0%)	1/75 (1%)	ND
<b>Nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry)</b>				
ACCEPT	0–64	2/209 (1%)	2/347 (1%)	ND
LOTUS	12–36	0/159 (0%)	ND	ND
PEARL	12–36	0/59 (0%)	ND	ND

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
PHOENIX-1 <sup>b</sup>	0–156	8/378 (2%)	1/375 (<1%)	ND
Igarashi 2012 <sup>c</sup>	0–72	1/79 (1%)	1/75 (1%)	ND
<b>Nieczerniakowy rak skóry</b>				
ACCEPT	0–64	2/209 (1%)	6/347 (2%)	ND
LOTUS	12–36	0/159 (0%)	ND	ND
PEARL	12–36	0/59 (0%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>b</sup>	0–156	7/378 (2%)	2/375 (1%)	ND
Igarashi 2012 <sup>c</sup>	0–72	0/79 (0%)	0/75 (0%)	ND

W tabeli przedstawiono jedynie częstość występowania tych samych AE specjalnego zainteresowania wśród pacjentów leczonych UST, które raportowano w badaniach dla IXE (możliwość porównania bezpieczeństwa długoterminowego stosowania obu leków).

a) Infekcje i zarażenia pasożytnicze.

b) Na podstawie publikacji Kimball 2012; okres obserwacji 3 lata (156 tyg. – obliczenia własne); wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

c) Wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

d) Wynik kumulowany dla pacjentów leczonych aktywnie w 4 grupach: UST45, UST90, UST45 na tydzień przez 4 tyg., UST90 na tydzień przez 4 tyg., dawka UST przydzielana w wyniku randomizacji niezależnie od wagi pacjentów.

**Tabela 35.**  
**Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – szczegółowe AE**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej</b>				
ACCEPT	0–64	50/209 (24%)	84/347 (24%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	83/336 (25%)
LOTUS	12–36	7/159 (4%)	ND	ND
PEARL	12–36	8/59 (14%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	112/378 (30%)	113/375 (30%)	ND
PHOENIX-2	12–28	39/407 (10%)	53/409 (13%)	ND
Igarashi 2012 <sup>b</sup>	0–72	44/79 (56%)	41/75 (55%)	ND
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>				
ACCEPT	0–64	37/209 (18%)	71/347 (21%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	30/336 (9%)
LOTUS	12–36	7/159 (4%)	ND	ND
PEARL	12–36	5/59 (8%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	107/378 (28%)	99/375 (26%)	ND
PHOENIX-2	12–28	39/407 (10%)	31/409 (8%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	78/252 (31%)
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</b>				
ACCEPT	0–64	12/209 (6%)	18/347 (5%)	ND
PEARL	12–36	0/59 (0%)	ND	ND

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
<b>Ból stawów</b>				
ACCEPT	0–64	18/209 (9%)	25/347 (7%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	28/336 (8%)
LOTUS	12–36	4/159 (3%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	48/378 (13%)	42/375 (11%)	ND
PHOENIX-2	12–28	9/407 (2%)	13/409 (3%)	ND
<b>Ból głowy</b>				
ACCEPT	0–64	35/209 (17%)	55/347 (16%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	41/336 (12%)
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	44/378 (12%)	32/375 (9%)	ND
PHOENIX-2	12–28	10/407 (2%)	14/409 (3%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	38/252 (15%)
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>				
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	14/252 (6%)
<b>Zapalenie oskrzeli</b>				
ACCEPT	0–64	11/209 (5%)	19/347 (5%)	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	28/378 (7%)	31/375 (8%)	ND
<b>Zapalenie gardła</b>				
LOTUS	12–36	1/159 (1%)	ND	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	12/252 (5%)
<b>Rumień w miejscu wstrzyknięcia</b>				
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	15/378 (4%)	20/375 (5%)	ND
PHOENIX-2	12–28	5/407 (1%)	8/409 (2%)	ND
<b>Zmęczenie</b>				
ACCEPT	0–64	12/209 (6%)	26/347 (7%)	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	19/378 (5%)	14/375 (4%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	14/252 (6%)
<b>Biegunka</b>				
ACCEPT	0–64	10/209 (5%)	21/347 (6%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	24/336 (7%)
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	19/378 (5%)	24/375 (6%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	17/252 (7%)
<b>Nudności</b>				
ACCEPT	0–64	11/209 (5%)	17/347 (5%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	13/252 (5%)



Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
<b>Ból pleców</b>				
ACCEPT	0–64	17/209 (8%)	36/347 (10%)	ND
CLEAR	0–52	ND	ND	26/336 (8%)
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	36/378 (10%)	45/375 (12%)	ND
Krueger 2007 <sup>c</sup>	0–36	bd	bd	10/252 (4%)
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>				
ACCEPT	0–64	14/209 (7%)	17/347 (5%)	ND
LOTUS	12–36	2/159 (1%)	ND	ND
<b>Kaszel</b>				
ACCEPT	0–64	6/209 (3%)	25/347 (7%)	ND
LOTUS	12–36	3/159 (2%)	ND	ND
PEARL	12–36	0/59 (0%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	23/378 (6%)	21/375 (6%)	ND
PHOENIX-2	12–28	7/407 (2%)	5/409 (1%)	ND
<b>Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi</b>				
Igarashi 2012 <sup>b</sup>	0–72	13/79 (16%)	14/75 (19%)	ND
<b>Neutropenia 3–4. stopnia</b>				
CLEAR	0–52	ND	ND	0/336 (0%)

W tabeli przedstawiono jedynie częstość występowania tych samych AE wśród pacjentów leczonych UST, które raportowano w badaniach dla IXE (możliwość porównania bezpieczeństwa długoterminowego stosowania obu leków).

a) Na podstawie publikacji Kimball 2012; okres obserwacji 3 lata (156 tyg. – obliczenia własne); wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

b) Wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

c) Wynik kumulowany dla pacjentów leczonych aktywnie w 4 grupach: UST45, UST90, UST45 na tydzień przez 4 tyg., UST90 na tydzień przez 4 tyg., dawka UST przydzielana w wyniku randomizacji niezależnie od wagi pacjentów.

**Tabela 36.**  
**Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – SAE specjalnego zainteresowania**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
<b>Infekcje ogółem</b>				
ACCEPT	0–64	2/209 (1%)	10/347 (3%)	ND
LOTUS	12–36	0/159 (0%)	ND	ND
PEARL	12–36	0/59 (0%)	ND	ND
PHOENIX-1 <sup>a</sup>	0–156	4/378 (1%)	11/375 (3%)	ND
PHOENIX-2	12–28	1/407 (<1%)	1/409 (<1%)	ND
Igarashi 2012 <sup>b</sup>	0–72	2/79 (3%)	1/75 (1%)	ND

W tabeli przedstawiono jedynie częstość występowania tych samych SAE specjalnego zainteresowania wśród pacjentów leczonych UST, które raportowano w badaniach dla IXE (możliwość porównania bezpieczeństwa długoterminowego stosowania obu leków).

a) Na podstawie publikacji Kimball 2012; okres obserwacji 3 lata (156 tyg. – obliczenia własne); wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

b) Wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących BSC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

Tabela 37.  
Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – szczegółowe SAE

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, n/N (%)	UST90, n/N (%)	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), n/N (%)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit<sup>a</sup></b>				
ACCEPT	0–64	3/209 (1%)	6/347 (2%)	ND
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
ACCEPT	0–64	1/209 (<1%)	2/347 (1%)	ND
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
ACCEPT	0–64	0/209 (0%)	2/347 (1%)	ND
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
ACCEPT	0–64	0/209 (0%)	3/347 (1%)	ND

W tabeli przedstawiono jedynie częstość występowania tych samych SAE wśród pacjentów leczonych UST, które raportowano w badaniach dla IXE (możliwość porównania bezpieczeństwa długoterminowego stosowania obu leków).

a) W badaniach dla IXE podane SAE określone było jako zaburzenia żołądka i jelit, z wyjątkiem choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Tabela 38.  
Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE vs UST

AE	IXE			UST		
	Okres obserwacji [tyg.]	IXE Q2W/Q4W*, %	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, %	UST90, %	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), %
<b>AE ogólne</b>						
AE ogółem		81%		87%	89%	83%
SAE ogółem		7%		8%	7%	8%
Przerwanie terapii z powodu AE	60	4%	52–64	2%	3%	1–3%
Zgony		<1%		<1%	<1%	<1%
AE ogółem		85%		96%	99%	ND
SAE ogółem	108	8%	72	8%	9%	ND
Przerwanie terapii z powodu AE		5%		1%	7%	ND
AE ogółem		85%		92%	91%	ND
SAE ogółem	108	8%	156	8%	10%	ND
Przerwanie terapii z powodu AE		5%		7%	6%	ND
<b>Częste AE</b>						
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej		20%		24%	24%	25%
Zakażenie górnych dróg oddechowych		10%		18%	21%	9%
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	60	10%	52–64	6%	5%	ND
Ból stawów		5%		9%	7%	8%
Ból głowy		7%		17%	16%	12%
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	108	25%	72	56%	55%	ND

AE	IXE		UST			
	Okres obserwacji [tyg.]	IXE Q2W/Q4W*, %	Okres obserwacji [tyg.]	UST45, %	UST90, %	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg), %
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	108	25%	156	30%	30%	ND
Zakażenie górnych dróg oddechowych		7%		28%	26%	ND
<b>AE specjalnego zainteresowania</b>						
Infekcje ogółem	60	55%	52–64	64%	66%	58%
Poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe		1%		bd <sup>a</sup>	bd <sup>a</sup>	ND
Choroba Crohna		<1%		bd	bd	bd
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego		<1%		bd	bd	bd
Nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry)		<1%		1%	1%	ND
Nieczerniakowy rak skóry		1%		1%	2%	ND
<b>SAE specjalnego zainteresowania</b>						
Infekcje ogółem	60	1%	52–64	1%	3%	ND

\* Wyniki obejmują pacjentów leczonych IXE stosowanym w fazie indukcji co 2 tyg., a także co 4 tyg.

a) Brak danych dla badań z okresem obserwacji 52–64 tyg., natomiast w pozostałych badaniach (okres obserwacji 28–156 tyg.) poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe odnotowano u 0–1% chorych leczonych UST.

## 6. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (Aneks. [REDAKTED]) nie odnaleziono publikacji raportujących dane odnośnie do efektywności praktycznej iksekizumabu. Porównanie efektywności praktycznej iksekizumabu z komparatorami nie jest zatem możliwe, z związku z czym nie poszukiwano ani nie analizowano danych odnośnie do efektywności praktycznej dla komparatorów.

## 7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu (IXE), sekukinumabu (SEC), infliksymabu (INF), adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), ustekinumabu (UST), opublikowanych na stronach internetowych:

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

Dane na temat bezpieczeństwa w/w leków zestawiono w poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Zestawienie informacji na temat bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne**

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
<b>Iksekizumab (IXE, Taltz)</b>		
brak	brak	brak
<b>Sekukinumab (SEC, Cosentyx)</b>		
brak	brak	brak
<b>Infliksymab (INF, Remicade)</b>		
EMA (17 kwietnia 2014 roku)/ URPL (25 kwietnia 2014 roku)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przy okazji podania informacji na temat kradzieży we Włoszech leku Herceptin (trastuzumab), zafalszowania fiolek z tym lekiem oraz ponownego jego nielegalnego wprowadzenia do obrotu w innych krajach podano informację potwierdzającą kradzież dwóch innych leków: Alimta (pemetreksed) i Remicade (INF),</li> <li>• poinformowano, że organy krajowe UE prowadzą badania próbek z serii znajdujących się w obrocie i podejmują odpowiednie działania mające na celu wycofanie serii stwarzających niebezpieczeństwo dla pacjentów; z przeprowadzonych badań wynika, że do momentu opublikowania komunikatu nie znaleziono dowodów na to, żeby w obrocie znajdowały się naruszone fioleki leku Alimta lub Remicade;</li> </ul>	[107, 108]
FDA (styczeń 2015 roku)	<p style="text-align: center;">Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF) dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększonego ryzyka rozwoju ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji czy zgonu wśród pacjentów przyjmujących INF, spośród których większość przyjmowała jednocześnie leki immunosupresyjne (metotreksat, kortykosteroidy);</li> <li>• zaleceń zaprzestania terapii INF w momencie wystąpienia ciężkiego zakażenia lub posocznicy (zgłaszane zakażenia obejmowały: czynną gruźlicę w tym reaktywację utajonej gruźlicy); dotyczące zaleceń testowania pod kątem gruźlicy utajonej przed rozpoczęciem oraz w trakcie terapii INF oraz rozpoczęcia terapii utajonej gruźlicy przed zastosowaniem INF;</li> <li>• stosowania empirycznego leczenia przeciwgrzybicznego u pacjentów z grup ryzyka wystąpienia inwazyjnych zakażeń grzybiczych (histoplazmozy, kandydozy, aspergilozy, blastomykozy, pneumocytozy), którzy rozwijają ciężką chorobę ogólnoustrojową;</li> <li>• konieczności uprzedniej oceny ryzyka i korzyści z leczenia INF u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi lub spowodowanymi patogenami oportunistycznymi (w tym Legionellą i Listerią); u tych pacjentów zaleca się uważne monitorowanie pod kątem rozwoju objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia w trakcie i po leczeniu INF, łącznie z możliwym rozwojem gruźlicy u pacjentów badanych negatywnie dla utajonego zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• wystąpienia przypadków chłoniaków i innych nowotworów, niektórych zakończonych zgonem, opisywanych wśród dzieci i młodzieży leczonych inhibitorami TNF-A, w tym INF;</li> <li>• wystąpienia po wprowadzeniu leku na rynek przypadków wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (HSTCL) o przebiegu agresywnym zakończonych zgonem; prawie wszyscy pacjenci otrzymywali równocześnie z inhibitorem TNF-A leczenie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną w trakcie diagnozy lub przed rozpoznaniem chłoniaka, większość zgłoszonych przypadków wystąpiło u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z czego większość przypadków obejmowało dorastającym i młodych mężczyzn;</li> </ul>	[109]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
FDA (marzec 2013 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące wystąpienia przypadków czerniaka oraz raka z komórek Merkla u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-A, w tym INF oraz zaleceń dokonywania okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nowotworu skóry;</li> <li>dotyczące jednoczesnego stosowania INF z lekami biologicznymi stosowanymi w tych samych wskazaniach co INF, jednoczesne stosowanie tych leków nie jest zalecane ze względu na możliwość wystąpienia zwiększonego ryzyka infekcji;</li> </ul>	[109]
FDA (luty 2011)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów TNF-A z abataceptem bez istotnego zwiększenia korzyści klinicznej dla pacjenta, z tego względu połączenie INF z abataceptem wskazano jako niezalecane;</li> <li>dotyczące zachowywania szczególnej ostrożności przy zmianie przeciwrheumatycznych leków biologicznych modyfikujących przebieg choroby, ponieważ nakładanie się aktywności biologicznej może zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji;</li> </ul>	[109]
FDA (listopad 2013 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące zachowania ostrożności u pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów TNF-A szczepionych żywymi szczepionkami ze względu na ograniczone dane na temat odpowiedzi na leczenie żywymi szczepionkami lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki;</li> </ul>	[110]
FDA/Centocor (maj 2009 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Centocor skierowany do pracowników służb medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczący przypadków wystąpienia poważnych infekcji grzybiczych prowadzących do zgonu podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>; histoplazmoza i inne inwazyjne zakażenia grzybicze w toku terapii golimumabem (Simponi), certolizumabem pegol (Cimzia), ETA (Enbrel), ADA (Humira), INF (Remicade) nie są konsekwentnie rozpoznawane, nie podejmuje się zatem odpowiedniego leczenia przeciwgrzybiczego czego efektem jest niekiedy zgon pacjenta;</li> <li>informujący o zwiększonym ryzyku rozwoju infekcji w tym inwazyjnych infekcji grzybiczych takich jak: histoplazmoza, kokcydiodomykoza, blastomykoza, kandydoza, aspergilloza, pneumocytoza, i inne grzybicze oportunistyczne infekcje u pacjentów stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>informujący o konieczności podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, u których rozwinęła się poważna choroba układowa podczas przebywania lub podróżowania w rejonach występowania endemicznych grzybic;</li> <li>informujący pracowników służby zdrowia o istotności zachęcania pacjentów do zgłaszania objawów zakażenia oraz ścisłego ich monitorowania podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> w zakresie rozwoju znaków i objawów inwazyjnego zakażenia grzybiczego obejmującego gorączkę, złe samopoczucie, utratę masy ciała, poty, kaszel i duszność, nacieki płuc na zdjęciu rentgenowskim lub poważną chorobę ogólnoustrojową;</li> <li>informujący o konieczności zaprzestania leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oraz podjęcia odpowiedniej diagnostyki u pacjentów, u których rozwinęło się zakażenie włączając jakiegokolwiek trwałe bądź nawracające zakażenie oraz o konieczności rozważenia terapii przeciwgrzybiczej do momentu rozpoznania patogenu wywołującego zakażenie w toku konsultacji ze specjalistą chorób zakaźnych jeśli jest to możliwe;</li> </ul>	[111]
FDA (listopad 2009 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące wystąpienia przypadków chłoniaków i innych nowotworów, niektórych zakończonych zgonem opisywanych u dzieci i młodzieży leczonych inhibitorami TNF-A w tym INF,</li> <li>dotyczące wystąpienia przypadków ostrej i przewlekłej białaczki po wprowadzeniu na rynek inhibitorów TNF-A stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz w innych wskazaniach; w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów podano, że ryzyko rozwoju białaczki jest większe (ok.2-krotnie) w porównaniu do populacji ogólnej nawet przy nie stosowaniu terapii inhibitorami TNF-A;</li> <li>dotyczące aktualizacji informacji na temat ryzyka wystąpienia nowotworów u pacjentów pediatrycznych, białaczki u dorosłych, łuszczycowo podobnych zmian związanych ze stosowaniem preparatów z grupy inhibitorów TNF-A;</li> </ul>	[112]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
FDA/Centocor (październik 2004 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Centocor skierowany do pracowników służb medycznych oraz informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia białaczek, nowotworu piersi, nowotworu jelita grubego oraz czerniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz chorobą Crohn'a leczonych inwazyjnie białkami TNF-<math>\alpha</math> w tym INF w porównaniu do populacji ogólnej; oraz dotyczące wystąpienia nowotworów również białaczek niezręcznych oraz choroby Hodgkin'a po wprowadzeniu INF na rynek;</li> </ul>	[113]
FDA/Centocor (grudzień 2004 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Centocor skierowany do pracowników służb medycznych oraz informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczące rzadkich przypadków wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby w tym ostrej niewydolności wątroby, żółtaczkę, zapalenia wątroby i cholestazy po wprowadzeniu INF na rynek, autoimmunologiczne zapalenie wątroby zostało zdiagnozowane w niektórych z tych przypadków; ciężkie zaburzenia czynności wątroby wystąpiły między 2 tyg. a ponad rokiem od rozpoczęcia leczenia INF; zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych nie było odnotowywane przed rozpoznaniem uszkodzenia wątroby w wielu z tych przypadków, niektóre z nich były przypadkami śmiertelnymi lub wymagającymi przeszczepu wątroby; pacjenci z objawami zaburzenia czynności wątroby powinni być oceniani pod kątem dowiedzenia uszkodzenia wątroby; w sytuacji wystąpienia żółtaczkę i/lub zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (m.inn. <math>\geq 5 \times \text{GGN}</math>), zaleca się zaprzestanie leczenia INF oraz podjęcie badań w kierunku wykrycia przyczyny zaburzeń; podobnie jak inne leki immunosupresyjne stosowanie INF powoduje reaktywację zapalenia wątroby typu B u pacjentów będących nosicielami tego wirusa (mających np. antygen powierzchniowy pozytywny), zaleca się aby przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia INF nosiciele przewlekłego zapalenia wątroby typu B byli odpowiednio oceniani i monitorowani; z badań klinicznych wiadomo że łagodny do średniego wzrost ALT i AST obserwowano wśród pacjentów przyjmujących INF bez oznak progresji do ciężkiej uszkodzenia wątroby;</li> <li>• dotyczące możliwości wystąpienia zapalenia płuc oraz hepatotoksyczności w efekcie stosowania INF oraz badania w kierunku wykrycia przyczyny nieprawidłowości powinny zostać podjęte;</li> </ul>	[114]
FDA/Centocor (18 października 2001 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Centocor skierowany do pracowników służb medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący zwiększonej częstości zgonów i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca wśród pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej (NYHA klasy III–IV) zastoinową niewydolnością serca (CHF) leczonych INF (szczególnie wyższą dawką 10 mg/kg);</li> <li>• dotyczący zachowania ostrożności podczas terapii INF u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub chorobą Crohn'a ze współistniejącą zastoinową niewydolnością serca;</li> <li>• pacjentom, u których rozważa się dopiero leczenie INF, nie zaleca się jego wdrożenia, a u pacjentów otrzymujących obecnie terapię INF zaleca się ponowną ocenę: pacjenci z pogarszającą się niewydolnością serca muszą zaprzestać terapii INF, natomiast u pacjentów ze stabilną współwystępującą zastoinową niewydolnością serca zaleca się rozważenie zaprzestania terapii INF w szczególności nieznaczającej odpowiedzi na terapię INF;</li> </ul>	[115]
FDA/Centocor (5 października 2001 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Centocor skierowany do pracowników służb medycznych oraz informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Remicade (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczące przypadków wystąpienia gruźlicy (często rozprzecznionej lub pozapłucnej w prezentacji klinicznej), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych u pacjentów przyjmujących INF;</li> <li>• dotyczące konieczności oceny pacjentów pod kątem utajonej gruźlicy przy wykorzystaniu tuberkulinowego testu skórnoego, ponieważ terapia utajonej gruźlicy powinna być zastosowana uprzednio do terapii INF;</li> <li>• dotyczące przypadków wystąpienia histoplazmozy, pneumocystozy i gruźlicy u pacjentów stosujących INF oraz konieczności oceny korzyści i ryzyka terapii INF przed jej rozpoczęciem u pacjentów przebywających w rejonach gdzie histoplazmoza ma charakter endemiczny;</li> </ul>	[116]



Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
MHRA (7 kwietnia 2014 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa MHRA odnośnie do terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący zwiększonego ryzyka występowania gruźlicy niekiedy kończącej się zgonem wśród pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> w tym INF, w wielu przypadkach gruźlica ta ma postać pozapłucną umiejscowioną bądź rozlaną;</li> <li>• dotyczący przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z gruźlicą lub innymi poważnymi zakażeniami;</li> <li>• dotyczący zalecenia przeprowadzenia oceny wszystkich pacjentów w kierunku aktywnej i utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oraz odnotowywania wyników oceny na karcie bezpieczeństwa (szczegółowa historia medyczna na temat możliwego wcześniejszego kontaktu z gruźlicą oraz jakiegokolwiek uprzedniej terapii immunosupresyjnej), dotyczący rodzajów testów które mogą służyć w diagnozowaniu aktywnej i utajonej gruźlicy (test wydzielania interferonu gamma, tuberkulinowy test skórny, RTG klatki piersiowej);</li> <li>• dotyczący obowiązku diagnozy pacjentów pod kątem gruźlicy i na jej podstawie podejmowanie odpowiedniej terapii (jeśli zdiagnozowano aktywną gruźlicę nie należy zaczynać terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, jeśli zdiagnozowano utajoną gruźlicę należy rozpocząć od terapii przeciwgruźliczej następnie wdrożyć terapię inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, jeśli podejrzewa się utajoną gruźlicę należy rozważyć wprowadzenie terapii przeciwgruźliczej przed leczeniem inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>), oraz ścisłego ich monitorowania pod kątem występowania chorób zakaźnych w tym gruźlicy przed, w trakcie oraz po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>• dotyczący informowania wszystkich pacjentów o konieczności konsultowania się z lekarzem w chwili wystąpienia objawów gruźlicy rozwijających się w trakcie lub po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stany podgorączkowe) oraz konieczności zaopatrzenia każdego pacjenta w kartę bezpieczeństwa zawierającą informację na temat ryzyka gruźlicy i innych chorób zakaźnych;</li> </ul>	[117]
<b>Adalimumab (ADA, Humira)</b>		
FDA (czerwiec 2016 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Humira (ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczące konieczności rozważenia odstawienia ADA w sytuacji rozwinięcia się reakcji neurologicznych, znany jest związek między umiarkowanym zapaleniem błony naczyniowej oka oraz ośrodkowymi zaburzeniami demielinizacyjnymi;</li> <li>• dotyczące konieczności rozważenia korzyści i ryzyka ze stosowania żywych lub żywych-atenuowanych szczepionek u niemowląt narażonych na ADA w okresie życia płodowego, z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa podawania tych szczepionek u niemowląt narażonych na ADA w okresie życia płodowego;</li> <li>• dotyczące aktualizacji odsetków przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących ADA w badaniach klinicznych (odsetki zakażeń, odsetki gruźlicy i innych oportunistycznych zakażeń, odsetki pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych, odsetki immunogenności – tj. odsetek pacjentów leczonych ADA z wykrytymi przeciwciałami anti-ADA);</li> <li>• dotyczące bezpieczeństwa stosowania ADA wśród populacji pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w porównaniu do populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (profil bezpieczeństwa ADA dla populacji z zapaleniem błony naczyniowej oka jest porównywalny do tego dla populacji z reumatoidalnym zapaleniem stawów);</li> <li>• dotyczące interakcji lekowych z innymi lekami biologicznymi, wskazano na brak wystarczających danych odnośnie do jednoczesnego stosowania ADA z innymi lekami biologicznymi w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, chorobą Crohn'a, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropniem mnogim pach, zapaleniem błony naczyniowej oka;</li> </ul>	[118]
FDA (maj 2014 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Humira (ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczących przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu ADA do obrotu takich jak: zapalenie wątroby;</li> </ul>	[118]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
FDA (maj 2013 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Humira (ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące przypadków wystąpienia poważnych zakażeń: w tym reaktywacji gruźlicy oraz nowych zakażeń gruźlicą wśród pacjentów przyjmujących ADA wliczając również pacjentów z uprzednio leczoną aktywną bądź utajoną gruźlicą; raporty uwzględniały gruźlicę płucną oraz pozapłucną (tj. rozsianą); pomimo stosowania leczenia profilaktycznego gruźlicy przypadki reaktywowanej gruźlicy wystąpiły u pacjentów leczonych ADA;</li> <li>dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych ADA w skojarzeniu z azatiopryną i 6-merkaptopuryną, łączne stosowanie tych leków powinno być uważnie rozważone;</li> <li>dotyczące występujących przypadków anafilaksji oraz obrzęku naczynioruchowego odnotowywanych po zastosowaniu ADA;</li> <li>dotyczące zaleceń dla pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów odnośnie do szczepień;</li> <li>dotyczące przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu ADA do obrotu takich jak: gorączka, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), rak z komórek Merkla (neuroendokryny rak skóry);</li> <li>dotyczące występowania interakcji podczas jednoczesnego stosowania ADA z innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (np. anakinrą, abataceptem) oraz innymi inhibitorami TNF-A, leki te nie powinny być zatem stosowane łącznie ze względu na zwiększone ryzyko zakażeń oraz możliwość wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych;</li> <li>dotyczące stosowania ADA w szczególnych populacjach pacjentów (u kobiet w ciąży – lek kategorii B; u kobiet karmiących – ADA w niewielkich ilościach przenika do mleka matki, nie jest absorbowany przez dziecko karmione piersią; u pacjentów pediatrycznych – ADA podawany podczas ciąży z uwagi na inh bicie TNF-A może wpływać na odpowiedź immunologiczną u noworodków i niemowląt narażonych na lek w okresie życia płodowego);</li> </ul>	[118]
FDA (maj 2012 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Humira (ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczących przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu ADA do obrotu takich jak: niewydolność wątroby, sarkoidoza, choroby demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo), udar naczyniowy mózgu, zatorowość płucna, łysienie i zakrzepica żył głębokich;</li> </ul>	[118]
FDA/Centocor (maj 2009 roku)	<p>Komun kat bezpieczeństwa firmy Centocor skierowany do pracowników służb medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczący przypadków wystąpienia poważnych infekcji grzybiczych prowadzących do zgonu podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>; histoplazmoza i inne inwazyjne zakażenia grzybicze w toku terapii golimumabem (Simponi), certolizumabem pegol (Cimzia), ETA (Enbrel), ADA (Humira), INF (Remicade) nie są konsekwentnie rozpoznawane, nie podejmuje się zatem odpowiedniego leczenia przeciwgrzybicznego czego efektem jest niekiedy zgon pacjenta;</li> <li>informujący o zwiększonym ryzyku rozwoju infekcji w tym inwazyjnych infekcji grzybiczych takich jak: histoplazmoza, kokcydiodomykoza, blastomykoza, kandydoza, aspergilloza, pneumocytoza, i inne grzybicze oportunistyczne infekcje u pacjentów stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>informujący o konieczności podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, u których rozwinęła się poważna choroba układu podlegająca podleganiu lub podróżowania w rejonach występowania endemicznych grzybic;</li> <li>informujący pracowników służby zdrowia o istotności zachęcania pacjentów do zgłaszania objawów zakażenia oraz ścisłego ich monitorowania podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> w zakresie rozwoju znaków i objawów inwazyjnego zakażenia grzybiczego obejmującego gorączkę, złe samopoczucie, utratę masy ciała, poty, kaszel i duszność, nacieki płuc na zdjęciu rentgenowskim lub poważną chorobę ogólnoustrojową;</li> <li>informujący o konieczności zaprzestania leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oraz podjęcia odpowiedniej diagnostyki u pacjentów, u których rozwinęło się zakażenie włączając jakiegokolwiek trwałe bądź nawracające zakażenie oraz o konieczności rozważenia terapii przeciwgrzybiczej do momentu rozpoznania patogenu wywołującego zakażenie w toku konsultacji ze specjalistą chorób zakaźnych jeśli jest to możliwe;</li> </ul>	[111]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
FDA (listopad 2009 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Humira (ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące przypadków wystąpienia chłoniaków oraz innych nowotworów niektórych śmiertelnych u dzieci i młodzieży (<math>\leq 18</math> roku życia) przyjmujących terapię inhibitorami TNF-A, w tym ADA; około połowę raportowanych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym chłoniak Hodgkina i chłoniaki niezłaziarnicze, pozostałe przypadki obejmowały różnego rodzaju nowotwory złośliwe w tym również rzadko występujące zazwyczaj związane z leczeniem immunosupresyjnym oraz nowotwory złośliwe, które nie są zwykle obserwowane u dzieci i młodzieży; pojawienie się nowotworów złośliwych występowało po okresie 30 mies. (mediana) terapii, większość z pacjentów przyjmowała leczenie immunosupresyjne, przypadki zgłaszane były po wprowadzeniu ADA do obrotu i pochodzą z różnych źródeł (rejestrów, spontanicznych raportów po wprowadzeniu leku do obrotu);</li> <li>dotyczące zwiększonego ryzyka (ok. 3-krotnie) występowania chłoniaków wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytwniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, chorobą Crohn'a, łuszczycą plackowatą leczonych inhibitorami TNF-A w porównaniu do populacji ogólnej; pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów szczególnie Ci z dużą aktywnością choroby mają większe ryzyko wystąpienia chłoniaków;</li> <li>dotyczące przypadków wystąpienia ostrej i przewlekłej białaczki raportowanych po wprowadzeniu do obrotu inhibitorów TNF-A stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i innych wskazań oraz zwiększonego ryzyka (ok. 2-krotnie) ich wystąpienia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w porównaniu do populacji ogólnej w sytuacji nie stosowania terapii inhibitorami TNF-A;</li> <li>dotyczące przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu ADA na rynek, zdarzeniami niepożądanymi były reakcje skórne: nowe lub pogarszające się przypadki łuszczycy (wszystkie podtypy łuszczycy w tym krostkowa i krostkowa dłoń i stóp);</li> </ul>	[118]
FDA (styczeń 2008 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Humira (ADA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w sekcji ostrzeżeń i środków ostrożności, informacja o nowotworach złośliwych;</li> <li>w sekcji zdarzeń niepożądanych, informacja o immunogenności w badaniach klinicznych w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą;</li> <li>w sekcji porad dla pacjentów (przewodnik terapii);</li> </ul>	[119]
FDA/Abbott (5 listopada 2004 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Abbott skierowany do pracowników służb medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczący ostrzeżeń odnośnie do stosowania ADA w skojarzeniu z anakinrą, przypadków wystąpienia reakcji nadwrażliwości (anafilaksja, reakcje alergiczne) oraz hematologicznych zdarzeń związanych ze stosowaniem ADA;</li> <li>odnotowano przypadki ciężkich zakażeń w badaniach klinicznych pacjentów stosujących inhibitory TNF-A w skojarzeniu z anakinrą bez dodatkowej korzyści dla pacjenta, z tego względu stosowanie ADA z anakinrą nie jest rekomendowane;</li> <li>po wprowadzeniu ADA do obrotu raportowano rzadkie przypadki anafilaksji po zastosowaniu leku, w sytuacji wystąpienia anafilaksji lub innej poważnej reakcji alergicznej stosowanie ADA powinno zostać natychmiastowo przerwane i powinna zostać wdrożona odpowiednia terapia, w badaniach klinicznych całkowity/ogólny odsetek reakcji alergicznych (m.in. wysypki alergicznej, anafilaktoidalnej reakcji polekowej, nieokreślonej reakcji na lek, pokrzywki) wyniósł ok. 1% pacjentów stosujących ADA;</li> <li>raportowano rzadkie przypadki pancytopenii w tym niedokrwistości plastycznej w przypadku pacjentów stosujących terapię inhibitorami TNF-A, raportowano rzadkie przypadki zdarzeń niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego, w tym klinicznie istotne cytopenie/niedobory krwinek (np. trombocytopenię, leukopenię) w przypadku pacjentów stosujących ADA; wszyscy pacjenci stosujący ADA powinni być pod szczególną obserwacją lekarską w momencie rozwinięcia się u nich objawów i oznak sugerujących nieprawidłowy skład krwi czy zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienia, bledność), dodatkowo u pacjentów stosujących ADA z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć zaprzestanie terapii ADA;</li> </ul>	[120]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
<b>MHRA (7 kwietnia 2014 roku)</b>	<p>Komunikat bezpieczeństwa MHRA odnośnie do terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący zwiększonego ryzyka występowania gruźlicy niekiedy kończącej się zgonem wśród pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> w tym ADA, w wielu przypadkach gruźlica ta ma postać pozapłucną umiejscowioną bądź rozsianą;</li> <li>• dotyczący przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z gruźlicą lub innymi poważnymi zakażeniami;</li> <li>• dotyczący zalecenia przeprowadzenia oceny wszystkich pacjentów w kierunku aktywnej i utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oraz odnotowywania wyników oceny na karcie bezpieczeństwa (szczegółowa historia medyczna na temat możliwego wcześniejszego kontaktu z gruźlicą oraz jakiegokolwiek uprzedniej terapii immunosupresyjnej), dotyczący rodzajów testów które mogą służyć w diagnozowaniu aktywnej i utajonej gruźlicy (test wydzielania interferonu gamma, tuberkulinowy test skórny, RTG klatki piersiowej);</li> <li>• dotyczący obowiązku diagnozy pacjentów pod kątem gruźlicy i na jej podstawie podejmowanie odpowiedniej terapii (jeśli zdiagnozowano aktywną gruźlicę nie należy zaczynać terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, jeśli zdiagnozowano utajoną gruźlicę należy rozpocząć od terapii przeciwgruźliczej następnie wdrożyć terapię inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, jeśli podejrzewa się utajoną gruźlicę należy rozważyć wprowadzenie terapii przeciwgruźliczej przed leczeniem inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>), oraz ścisłego ich monitorowania pod kątem występowania chorób zakaźnych w tym gruźlicy przed, w trakcie oraz po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>• dotyczący informowania wszystkich pacjentów o konieczności konsultowania się z lekarzem w chwili wystąpienia objawów gruźlicy rozwijających się w trakcie lub po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stany podgorączkowe) oraz konieczności zaopatrzenia każdego pacjenta w kartę bezpieczeństwa zawierającą informację na temat ryzyka gruźlicy i innych chorób zakaźnych;</li> </ul>	[117]
<b>Etanercept (ETA, Enbrel)</b>		
<b>FDA (grudzień 2012)</b>	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Enbrel (ETA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczące przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu ETA do obrotu takich jak: sarkoidoza;</li> </ul>	[121]
<b>FDA/Centocor (maj 2009 roku)</b>	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Centocor skierowany do pracowników służb medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący przypadków wystąpienia poważnych infekcji grzybiczych prowadzących do zgonu podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>; histoplazmoza i inne inwazyjne zakażenia grzybicze w toku terapii golimumabem (Simponi), certolizumabem pegol (Cimzia), ETA (Enbrel), ADA (Humira), INF (Remicade) nie są konsekwentnie rozpoznawane, nie podejmuje się zatem odpowiedniego leczenia przeciwgrzybicznego czego efektem jest niekiedy zgon pacjenta;</li> <li>• informujący o zwiększonym ryzyku rozwoju infekcji w tym inwazyjnych infekcji grzybiczych takich jak: histoplazmoza, kokcydioidomykoza, blastomykoza, kandydoza, aspergilloza, pneumocytocysta, i inne grzybicze oportunistyczne infekcje u pacjentów stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>• informujący o konieczności podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów stosujących inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, u których rozwinęła się poważna choroba układowa podczas przebywania lub podróżowania w rejonach występowania endemicznych grzybic;</li> <li>• informujący pracowników służby zdrowia o istotności zachęcania pacjentów do zgłaszania objawów zakażenia oraz ścisłego ich monitorowania podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> w zakresie rozwoju znaków i objawów inwazyjnego zakażenia grzybiczego obejmującego gorączkę, złe samopoczucie, utratę masy ciała, poty, kaszel i duszność, nacieki płuc na zdjęciu rentgenowskim lub poważną chorobę ogólnoustrojową;</li> <li>• informujący o konieczności zaprzestania leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oraz podjęcia odpowiedniej diagnostyki u pacjentów, u których rozwinęło się zakażenie włączając jakiegokolwiek trwałe bądź nawracające zakażenie oraz o konieczności rozważenia terapii przeciwgrzybiczej do momentu rozpoznania patogenu wywołującego zakażenie w toku konsultacji ze specjalistą chorób zakaźnych jeśli jest to możliwe;</li> </ul>	[111]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
FDA/Immunex/Wyeth-Ayerst Laboratories (październik 2000 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy AMGEN skierowany do pracowników służb medycznych oraz informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Enbrel (etanercept):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący występowania rzadkich przypadków zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego odnotowywanych w spontanicznych raportach zdarzeń niepożądanych, lekarze przepisujący lek powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie ETA u pacjentów z uprzednio występującymi lub niedawno pojawiającymi się chorobami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>• dotyczący występowania rzadkich przypadków pancytopenii w tym niedokrwistości aplastycznej niektórych zakończonych zgonem wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych ETA; należy zachować szczególną ostrożność wśród pacjentów mających historię znaczących zaburzeń hematologicznych, wszyscy pacjenci powinni zostać poinformowani że w momencie zaobserwowania rozwoju objawów sugerujących zmiany w składzie krwi lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść) podczas stosowania ETA powinni niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej, w sytuacji występowania potwierdzonych znaczących zaburzeń hematologicznych należy rozważyć zaprzestanie terapii ETA;</li> </ul>	[122]
FDA/Immunex/Wyeth-Ayerst Laboratories (maj 2000 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy AMGEN skierowany do pracowników służb medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący konieczności instruowania pacjentów przez pracowników służb medycznych odnośnie do prawidłowego przygotowywania ETA do samodzielnego podania przez pacjenta;</li> </ul>	[123]
FDA (listopad 2009)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Enbrel (ETA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczące przypadków wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów niektórych śmiertelnych u dzieci i młodzieży (<math>\leq 18</math> roku życia) przyjmujących terapię inh bitorami TNF-A, w tym ETA, około połowę raportowanych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym chłoniak Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze;</li> <li>• dotyczące przypadków wystąpienia ostrej i przewlekłej białaczki raportowanych wśród pacjentów leczonych ETA z reumatoidalnym zapaleniem stawów i w innych wskazaniach po wprowadzeniu ETA do obrotu; zwiększonego ryzyka (ok. 2-krotnie) wystąpienia białaczek wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w porównaniu do populacji ogólnej nawet przy braku terapii inhibitorami TNF-A;</li> <li>• dotyczące aktualizacji danych odnośnie do ryzyka wystąpienia nowotworów u dzieci, białaczki u dorosłych i łuszczycy podobnych zmian związanych ze stosowaniem inh bitorów TNF-A;</li> </ul>	[124]
FDA/AMGEN (14 marca 2008 roku)	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy AMGEN skierowany do pracowników służb medycznych oraz informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Enbrel (etanercept):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący ryzyka wystąpienia zakażeń w tym ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu wśród pacjentów leczonych ETA, wśród zakażeń raportowano bakteryjną posocznice oraz gruźlicę; konieczności edukowania pacjentów na temat symptomów zakażenia oraz ścisłego monitorowania tych symptomów podczas i po zakończeniu leczenia ETA, pacjenci u których rozwinię się infekcja powinni zaprzestać terapii ETA;</li> <li>• dotyczący konieczności oceny czynników ryzyka gruźlicy oraz konieczności rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia ETA oraz uprzedniego zastosowania terapii przeciwgruźliczej w sytuacji rozpoznania gruźlicy;</li> <li>• dotyczący przypadków wystąpienia reaktywacji utajonej gruźlicy lub nowych przypadków gruźlicy (często rozsianej lub pozapłucnej) wśród pacjentów leczonych inh bitorami TNF-A, w tym ETA; z danych klinicznych wynika, że ryzyko reaktywacji utajonej gruźlicy jest mniejsze podczas terapii ETA w porównaniu do innych inhibitorów TNF-A;</li> <li>• dotyczący aktualizacji odsetków występowania zdarzeń niepożądanych takich jak zakażenia (gruźlica);</li> </ul>	[125]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
<b>MHRA (7 kwietnia 2014 roku)</b>	<p>Komunikat bezpieczeństwa MHRA odnośnie do terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia gruźlicy niekiedy kończącej się zgonem wśród pacjentów leczonych inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> w tym ETA, w wielu przypadkach gruźlica ta ma postać pozapłucną umiejscowioną bądź rozsianą;</li> <li>• dotyczący przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z gruźlicą lub innymi poważnymi zakażeniami;</li> <li>• dotyczący zalecenia przeprowadzenia oceny wszystkich pacjentów w kierunku aktywnej i utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> oraz odnotowywania wyników oceny na karcie bezpieczeństwa (szczegółowa historia medyczna na temat możliwego wcześniejszego kontaktu z gruźlicą oraz jakiegokolwiek uprzedniej terapii immunosupresyjnej), dotyczący rodzajów testów które mogą służyć w diagnozowaniu aktywnej i utajonej gruźlicy (test wydzielania interferonu gamma, tuberkulinowy test skórny, RTG klatki piersiowej);</li> <li>• dotyczący obowiązku diagnozy pacjentów pod kątem gruźlicy i na jej podstawie podejmowanie odpowiedniej terapii (jeśli zdiagnozowano aktywną gruźlicę nie należy zaczynać terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, jeśli zdiagnozowano utajoną gruźlicę należy rozpocząć od terapii przeciwgruźliczej następnie wdrożyć terapię inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>, jeśli podejrzewa się utajoną gruźlicę należy rozważyć wprowadzenie terapii przeciwgruźliczej przed leczeniem inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>), oraz ścisłego ich monitorowania pod kątem występowania chorób zakaźnych w tym gruźlicy przed, w trakcie oraz po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>• dotyczący informowania wszystkich pacjentów o konieczności konsultowania się z lekarzem w chwili wystąpienia objawów gruźlicy rozwijających się w trakcie lub po leczeniu inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stany podgorączkowe) oraz konieczności zaopatrzenia każdego pacjenta w kartę bezpieczeństwa zawierającą informację na temat ryzyka gruźlicy i innych chorób zakaźnych;</li> </ul>	[117]
<b>Ustekinumab (UST, Stelara)</b>		
<b>MHRA (22 stycznia 2015 roku)</b>	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Stelara (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący wystąpienia przypadków złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów otrzymujących UST oraz przypadków łuszczycy erytrodermalnej;</li> <li>• dotyczący zaleceń monitorowania pacjentów stosujących UST pod kątem objawów złuszczonego zapalenia skóry lub łuszczycy erytrodermalnej (np. zaczerwienienia i złuszczenia skóry na dużej powierzchni ciała) oraz konieczności zalecenia pacjentom, aby kontaktowali się z lekarzem w chwili stwierdzenia takich objawów;</li> <li>• dotyczący konieczności wdrożenia odpowiedniego leczenia w sytuacji wystąpienia objawów rozległego rumienia oraz złuszczonego zapalenia skóry/złuszczenia skóry, konieczności przerwania terapii UST, jeśli podejrzewana jest reakcja polekowa;</li> </ul>	
<b>URPL/Jassen (7 listopada 2014 roku)</b>	<p>Komunikat bezpieczeństwa firmy Jassen skierowany do pracowników służb medycznych oraz informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Stelara (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczący wystąpienia rzadkich przypadków złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą otrzymujących UST oraz przypadków złuszczenia skóry bez innych objawów złuszczonego zapalenia skóry; zaleceń monitorowania pacjentów stosujących UST pod kątem objawów złuszczonego zapalenia skóry (objawy złuszczonego zapalenia skóry mogą nie różnić się od objawów łuszczycy erytrodermalnej, która może rozwinąć się u pacjentów z łuszczycą plackowatą jako normalny element przebiegu choroby);</li> <li>• dotyczący konieczności wdrożenia odpowiedniego leczenia w sytuacji wystąpienia objawów złuszczonego zapalenia skóry/złuszczenia skóry, konieczności przerwania terapii UST, jeśli podejrzewana jest reakcja polekowa;</li> <li>• dotyczący konieczności informowania pacjentów leczonych UST, aby zwracali uwagę na objawy łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry (np. zaczerwienienia i złuszczenia skóry na dużej powierzchni ciała), oraz konieczności zalecenia pacjentom, aby kontaktowali się z lekarzem w chwili stwierdzenia takich objawów;</li> </ul>	[126]
<b>FDA (maj 2013 roku)</b>	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Stelara (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotyczące przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z łuszczycą przyjmujących UST takich jak: zakażenia, ciężkie zakażenia, nieczerniakowe nowotwory skóry, nowotwór prostaty, jelita grubego, piersi, czerniak, reakcje immunogenności (pozytywna obecność przeciwciał przeciwko UST);</li> </ul>	[127]

Data opublikowania komunikatu/alertu	Opis komunikatu/alertu	Ref.
FDA (kwiecień 2013 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Stelara (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu UST do obrotu takich jak: łuszczycy krostkowa, łuszczycy erytrodermalna;</li> </ul>	[127]
FDA (styczeń 2013 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Stelara (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące przypadków wystąpienia stwardniałego raka płaskonabłonkowego skóry wśród pacjentów leczonych UST ze współistniejącymi uprzednio czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu skóry nie będącego czerniakiem;</li> <li>dotyczące konieczności monitorowania pacjentów pod kątem wystąpienia nieczerniakowego raka skóry wśród pacjentów stosujących UST w szczególności pacjentów &gt;60. roku życia oraz pacjentów z historią uprzedniego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, natomiast w przypadku pacjentów z historią leczenia PUVA należy przestrzegać ściśle terapii;</li> <li>dotyczące konieczności informowania lekarzy przez pacjentów przyjmujących UST będących w grupie ryzyka wystąpienia nowotworu skóry o pojawiających się zmianach skórnych;</li> </ul>	[127]
FDA (czerwiec 2012 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Stelara (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące przeciwwskazań do stosowania UST jakimi są przypadki wystąpienia klinicznie istotnych reakcji nadwrażliwości;</li> <li>dotyczące przypadków wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości w tym wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego oraz innych reakcji nadwrażliwości (w tym wysypki i pokrzywki) po wprowadzeniu UST do obrotu, w przypadku wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości stosowanie UST powinno zostać przerwane, powinna zostać również wdrożona odpowiednia terapia;</li> </ul>	[127]
FDA (maj 2012 roku)	<p>Informacje odnośnie do zmiany treści ulotki produktu leczniczego Stelara (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące możliwości zmniejszenia działania ochronnego immunoterapii (zmniejszenie tolerancji) stosowanej z UST, co może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych (szczególnie anafilaksji);</li> </ul>	[128]

## 8. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł danych zidentyfikowano 9 opracowań wtórnych przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa IXE w terapii łuszczycy plackowatej. Zestawienie odnalezionych prac przedstawia Tabela 40.



**Tabela 40.**  
**Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych – iksekizumab w terapii łuszczycy plackowatej**

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	AMSTAR* [129]
<b>Chen 2015 [130]</b>	Ocena skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa leków anti-IL-17 w leczeniu łuszczycy	PubMed, EMBASE, the Central medical literature, the China Science and Technology Periodical Database, the Wangfang Database, China Journal Net (kwiecień 2015), analiza referencji, rejestry badań / Przegląd systematyczny i metaanaliza	IXE, SEC, brodalumab, PLC	8 RCT (2668), w tym 2 RCT dla IXE	Wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność (wskaźnik PASI75, PASI90 i PGA 0/1) leków biologicznych w porównaniu z PLC w leczeniu łuszczycy. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu zdarzeń niepożądanych, takich jak bóle głowy, infekcje, zakażenie górnych dróg oddechowych pomiędzy grupą pacjentów stosujących leki biologiczne oraz PLC.	7/11
<b>Chiricozzi 2016 [131]</b>	Ocena wpływu stosowania leków anti-IL-17 na skłonność do zachowań samobójczych u pacjentów z łuszczycą	PubMed, doniesienia konferencyjne (bd) / Przegląd systematyczny	IXE vs PLC / IXE vs ETA vs PLC/ SEC vs PLC/ SEC vs ETA vs PLC/ brodalumab vs PLC/ brodalumab vs UST vs PLC	21 badań klinicznych, w tym 10 dla SEC (3993), 7 dla IXE (4209), 4 dla brodalumabu (>5000)	SEC i IXE wykazują zadowalający profil bezpieczeństwa w przeciwieństwie do brodalumabu. Stosowanie IXE nie wpływa na nasilenie depresji, niepokoju lub innych zdarzeń niepożądanych, w tym zachowań samobójczych. IXE znacząco poprawia jakość życia pacjentów (obniżenie wskaźnika DLQI) równolegle zmniejszając nasilenie choroby.	1/11
<b>de Carvalho 2016 [132]</b>	Ocena skuteczności leków stosowanych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	EMBASE, PubMed, LILACS, Web of Science, ClinicalTrials.org (21 czerwca 2016) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	IXE, ADA, apremilast, brodalumab, ETA, INF, SEC, tofacitin b, UST	40 RCT (22 884), w tym 3 RCT dla IXE	Najwyższą skuteczność wyrażoną PASI75 spośród wszystkich analizowanych terapii wykazuje IXE.	9/11
<b>Lonnberg 2014 [133]</b>	Ocena roli rodziny cytokin IL-17 w patogenezie łuszczycy oraz ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji IXE, SEC, brodalumabu, w leczeniu łuszczycy	PubMed, analiza referencji, doniesienia konferencyjne, rejestry badań (bd) / Przegląd systematyczny	IXE, SEC, brodalumab, PLC	5 RCT (970), w tym 2 RCT dla IXE	Wykazano znamienne wyższą skuteczność IXE w porównaniu z placebo wyrażoną poprzez kontrolę objawów choroby (PASI75, PASI90), a także lepszą jakość życia (DLQI).	3/11
<b>Rungapiromnan 2016 [134]</b>	Ocena wpływu leków biologicznych na ryzyko występowania poważnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą	Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, US FDA, EMA, rejestry badań klinicznych, strony internetowe firm farmaceutycznych (31 marca 2016) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	IXE, ADA, ETA, INF, SEC, UST, metotreksat, PLC	38 RCT (18 024)	Nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych u chorych z łuszczycą leczonych terapiami biologicznymi rozpatrywanymi łącznie, a także w podziale na poszczególne rodzaje terapii (tj. inhibitory TNF-α oraz IL-17 oraz IL-12).	9/11

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	AMSTAR* [129]
<b>Sandoval 2014 [135]</b>	Przedstawienie aktualnych dowodów naukowych dotyczących stosowania terapii systemowych w leczeniu łuszczycy	PubMed (1 stycznia 2012 – 1 lipca 2013) / Przegląd systematyczny	IXE, UST, briakinumab, ETA, ETA + metotreksat, INF, ADA, certolizumab, alefacept, SEC, brodalumab	28 RCT oraz 18 przeglądów systematycznych, w tym 21 RCT dotyczących terapii lekami biologicznymi (IXE: 142 pacjentów)	Leki biologiczne charakteryzują się lepszą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze standardową terapią. Leki biologiczne mogą być stosowane w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	2/11
<b>Tausend 2014 [136]</b>	Podsumowanie aktualnej wiedzy na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa nowych leków biologicznych w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	PubMed (styczeń 2005 – lipiec 2013) / Przegląd systematyczny	IXE, UST, ETA, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, SEC, brodalumab, PLC	Niejasne	Leki biologiczne ukierunkowane na IL-12, IL-17 i IL-23 są skuteczne i bezpieczne w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	0/11 <sup>a</sup>
<b>van den Berg 2013 [137]</b>	Podsumowanie dowodów przedklinicznych odnośnie do roli komórek Th17, IL-17 i cytokin związanych z patofizjologią chorób układu immunologicznego, w szczególności łuszczycy i reumatoidalnego zapalenia stawów oraz podsumowanie badań klinicznych dotyczących stosowania leków anti-IL-17 w ww. wskazaniach	PubMed (bd) / Przegląd systematyczny	IXE vs PLC / SEC vs PLC / brodalumab vs PLC	5 badań klinicznych we wskazaniu łuszczycy (905), w tym 1 RCT dla IXE	Terapia IXE powoduje znaczący wzrost wskaźnika PASI75 w porównaniu z PLC (77%-83% vs 8%). Obserwowano znaczącą poprawę w jakości życia pacjentów leczonych IXE w przeciwieństwie do chorych leczonych PLC. IXE związany jest ze stosunkowo niskim wzrostem ryzyka zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC: ból głowy (9% vs 4%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5% vs 0%), infekcje (33% vs 26%).	1/11
<b>Wu 2017 [138]</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków anti-IL-17 stosowanych u pacjentów z łuszczycą	MEDLINE, Embase, Cochrane Library, rejestry badań (maj 2016) / Przegląd systematyczny i metaanaliza	IXE, SEC, brodalumab, PLC	9 RCT (5951), w tym 3 RCT dla IXE	Stosowanie leków anti-IL-17 jest skuteczne w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą. W 12 tyg. leczenia, pacjenci leczeni anti-IL-17 istotnie częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie wyrażoną wskaźnikiem PASI75, PASI90, PASI100 oraz lepszą jakością życia wyrażoną wskaźnikiem DLQI 0/1 w porównaniu z PLC. Wykazano większe ryzyko wystąpienia infekcji u pacjentów przyjmujących anti-IL-17 w porównaniu z PLC. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy anti-IL-17 i PLC odnośnie do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.	8/11

\* <5 pkt. przegląd o niskiej jakości, ≥5 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości

a) Publikacja nie spełnia cech przeglądu systematycznego w skali AMSTAR, jednak autorzy podają informację o systematycznym przeszukaniu bazy PubMed (styczeń 2005 – lipiec 2013) w celu odnalezienia doniesień naukowych dotyczących analizowanych leków.

## 9. WNIOSKI

Terapia IXE zapewnia skuteczną kontrolę objawów łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wyrażoną redukcją objawów choroby mierzonych za pomocą skali PASI (PASI90, 100, 75 [REDACTED]) oraz poprawą jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza DLQI. Stosowanie IXE pozwoliło uzyskać w fazie indukcji całkowitą kontrolę objawów łuszczycy (PASI100) u prawie 40% chorych, natomiast prawie całkowitą kontrolę dolegliwości (PASI90) odnotowano u 70% pacjentów, a co istotne odsetki te wzrastały i utrzymywały się na wysokim poziomie (odpowiednio 60% i 80%) w trakcie długoterminowego leczenia podtrzymującego (w 108 tygodniu terapii), podczas gdy pacjenci otrzymujące PLC praktycznie nie odpowiedzieli na zastosowane leczenie. Profil bezpieczeństwa terapii IXE jest porównywalny z PLC odnośnie do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przerwania terapii, w tym także z powodu zdarzeń niepożądanych. Stosowanie IXE w porównaniu z PLC może natomiast zwiększać ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym infekcji oraz reakcji i rumienia w miejscu wstrzyknięcia.

W bezpośrednim porównaniu wykazano znaczną przewagę IXE nad UST odnośnie do uzyskania kontroli objawów choroby mierzonych wskaźnikami PASI ([REDACTED] PASI70, PASI90, PASI100) oraz w skali sPGA, a także polepszenia jakości życia w skali DLQI. W grupie leczonej IXE odsetek pacjentów uzyskujących prawie całkowitą kontrolę był 28 o punktów procentowych wyższy, natomiast odsetek chorych z całkowitą kontrolą choroby o 23 punkty procentowe wyższy niż w ramieniu UST. Przewagę IXE nad UST obserwowano zarówno w trakcie 12-tygodniowej fazy indukcji, jak i w trwającym jeszcze przedłużeniu badania. Terapia IXE charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa co leczenie UST, rzadziej powodując jednak wystąpienie infekcji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

IXE jest najskuteczniejszą dostępną opcją terapeutyczną, co potwierdziły wyniki badań bezpośrednio porównujących IXE z komparatorami, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 41.**  
**Wnioski z analizy klinicznej dla porównania IXE z komparatorami (porównania H2H oraz ██████████)**

Porównanie	PASI90	PASI100	PASI75	Zmiana DLQI	AE ogółem	SAE ogółem	Przerwanie terapii z powodu AE	Infekcje ogółem
<b>Porównanie bezpośrednie H2H*</b>								
IXE vs UST	IXE	IXE	IXE	██████	Brak różnic	Brak różnic	Brak różnic	IXE
IXE vs ETA	IXE	IXE	IXE	IXE	Brak różnic	Brak różnic	Brak różnic	Brak różnic
IXE vs PLC	IXE	IXE	IXE	IXE	PLC	Brak różnic	Brak różnic	PLC
<b>██████████</b>								
██████████	██████	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████	bd	██████████	██████████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████

\* Wyniki dla okresu indukcji terapii (fazy randomizowane badań)

Na zielono oznaczono istotną statystycznie przewagę IXE. Na niebiesko oznaczono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami. Na biało oznaczono istotną statystycznie przewagę innych terapii.

██████████  
 ██████████

## 10. OGRANICZENIA

W trakcie opracowania analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia, które należy uwzględnić podczas interpretacji przedstawionych wyników i wniosków:

1. Populacja w badaniach była zbliżona do populacji docelowej analizy odnośnie do zaawansowania choroby, jednak w badaniach nie wymagano by chorzy mieli niepowodzenie  $\geq 2$  linii klasycznej systemowej terapii łuszczycy.

3. Konieczność porównania wyników długoterminowych w oparciu o ich zestawienie.

## 11. DYSKUSJA

Łuszczyca jest przewlekłym zapalno-proliferacyjnym schorzeniem skóry charakteryzującym się trudnym do przewidzenia przebiegiem, a typowym jej objawem jest występowanie pierwotnego wykwitu w postaci różowo-czerwonej grudki pokrytej srebrzystą lub żółtawą łuską, którego obecność jest bardzo uciążliwa i powoduje zaczerwienienie, świąd i łuszczenie. Chorobowość łuszczycy zmienia się w zależności od regionu geograficznego i waha się między 0,1% a 11,4% (w Polsce 1%–2,5%), przez co staje się poważnym problemem o charakterze globalnym. Obecność choroby znacznie wpływa na życie codzienne pacjentów, a także ich karierę zawodową oraz samą zdolność do wykonywania pracy. Pacjenci chorzy na łuszcycę odczuwają ponadto jej negatywne skutki w wymiarze psychologicznym oraz społecznym. U pacjentów z łuszczycą obserwuje się niską samoocenę, silną izolację oraz poczucie odrzucenia, a także zwiększone ryzyko występowania depresji, lęku oraz podejmowania prób samobójczych. Aktualnie w Polsce pacjenci z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego mają dostęp w ramach programu lekowego do kilku terapii biologicznych (inhibitor interleukiny 12 i 23 – UST, a także inhibitory TNF $\alpha$  – ADA, ETA, INF), związanych jednak z pewnymi ograniczeniami. Obecnie dostępne terapie biologiczne są uznawane przez pacjentów za niesatysfakcjonujące odnośnie do ich skuteczności oraz powodujące znaczne obawy związane z ryzykiem pojawienia się infekcji. Ponadto ta forma terapii jest uważana za niewygodną, co dotyczy zwłaszcza podawanego dożylnie INF, gdzie niedogodności związane z jego stosowaniem pacjenci porównują do uciążliwości związanych z leczeniem miejscowym. Wadą dostępnych obecnie leków biologicznych jest także konieczność ich częstego stosowania (np. SEC podawany jest podskórnie w 34 zastrzykach w pierwszym roku stosowania i w 24 zastrzykach w drugim roku stosowania, natomiast ETA w 104 oraz w 52 zastrzykach odpowiednio w pierwszym i w drugim roku). [139–142] Pojawia się zatem potrzeba zapewnienia terapii skuteczniejszej i wygodniejszej do stosowania. W kwietniu 2016 roku dopuszczono do stosowania na terenie Unii Europejskiej podawany podskórnie inhibitor IL-17A iksekizumab (IXE), wymagający w 1. roku i kolejnych latach podania jedynie odpowiednio 16 i 12 podskórnych podań, który przy dobrym profilu bezpieczeństwa charakteryzuje się wysokim poziomem skuteczności, w tym także w perspektywie długoterminowej.

IXE został zarejestrowany w UE do stosowania w populacji dorosłych chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wymagających leczenia ogólnego. Populacja docelowa niniejszej analizy została zawężona w oparciu o wytyczne praktyki leczenia oraz aktualny program lekowy dotyczący terapii łuszczycy, obejmując dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI > 10, BSA > 10 oraz DLQI > 10, i którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u

których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiającej ich kontynuowanie, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Komparator dla IXE wybrano w oparciu o dane odnośnie do sposobu podania, mechanizmu działania, a także aktualnego rozpowszechnienia w Polsce terapii biologicznych łuszczycy. Jako komparator główny wybrano UST, często stosowany w Polsce, podawany podskórnym inhibitor interleukiny-12 i interleukiny-23, natomiast jako komparatory dodatkowe wskazano pozostałe refundowane aktualnie terapie, tj. grupę inhibitorów TNF $\alpha$  obejmującą ADA, ETA i INF, a także lek o tym samym mechanizmie działania co IXE, nier refundowany jednak obecnie w Polsce, czyli SEC. W ramach analizy zaprezentowano porównanie IXE z PLC, tak aby przedstawić ocenę skuteczności i profil bezpieczeństwa IXE.

Analiza kliniczna oparta została o systematyczne przeszukanie źródeł informacji medycznej [REDACTED]

[REDACTED] w ramach niniejszej analizy w oparciu o dostępny przegląd systematyczny dla sekukinumabu [3] oraz przeszukanie własne dla iksekizumabu. W wyniku przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 4 badania randomizowane dla IXE, w ramach których porównano go bezpośrednio z komparatorem głównym UST (badanie IXORA-S), a także z jednym z komparatorów dodatkowych ETA oraz z PLC (badania UNCOVER-1–3). [REDACTED]

W oparciu o 12-tygodniowe wyniki badania IXORA-S obejmujące fazę indukcji leczenia, a także 24-tygodniowe wyniki obejmujące ponadto 12-tygodniową fazę podtrzymania terapii wykazano, że stosowanie IXE w porównaniu z głównym komparatorem (UST) przyczyniło się do częstszego uzyskiwania kontroli objawów choroby wyrażonej redukcją nasilenia jej objawów w skali PASI o 75%, 90% i 100%, a także do poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza DLQI. Stwierdzone różnice są istotne nie tylko w wymiarze statystycznym, ale i klinicznym, co więcej świadczą o wysokiej sile interwencji, na co wskazują niskie wartości NNT, oscylujące w granicach 4-6 dla PASI90, 100 i 75. Ponadto, przeszło 2-krotnie więcej chorych leczonych IXE w porównaniu z UST uzyskało całkowite ustąpienie objawów choroby (PASI100,  $p < 0,001$ ), a u ponad połowy leczonych IXE zmiany łuszczycowe w ogólnej ocenie lekarskiej (sPGA) ustąpiły całkowicie, podczas gdy wśród chorych leczonych UST jedynie niespełna 25% pacjentów doświadczyło całkowitego ustąpienia zmian chorobowych wg sPGA ( $p < 0,001$ ). Stosowanie IXE przez 12 tyg. pozwoliło osiągnąć całkowity brak wpływu choroby na jakość życia pacjentów u blisko 2/3 leczonych osób, podczas gdy jedynie niespełna połowa osób leczonych UST uzyskała całkowity brak wpływu choroby na jakość życia.

Stosowanie IXE przez 12 tyg. w ramach badań IXORA-S oraz UNCOVER-1–3 pozwoliło osiągnąć PASI75 u blisko 90% chorych. Należy w tym miejscu zauważyć, że uzyskanie kontroli objawów wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów. Opublikowana w 2014 roku przez Mattei et al. analiza wykazała korelację pomiędzy poziomem kontroli objawów choroby PASI a polepszeniem jakości życia mierzonej w DLQI. Jakość życia mierzona w DLQI była znamienne statystycznie wyższa wśród pacjentów uzyskujących PASI75 w porównaniu z pacjentami, którzy uzyskali jedynie 50-procentową redukcję objawów choroby (PASI50). [143]

Celem leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie dolegliwości łuszczycowych, co przekłada się na jakość życia oraz samopoczucie pacjenta. Dotychczas przy ocenie skuteczności w pierwszej kolejności uwzględniano wskaźnik PASI75, określający zmniejszenie nasilenia objawów o co najmniej 75% w odniesieniu do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. W związku z coraz wyższą skutecznością terapii biologicznych zasadna wydaje się ocena terapii w oparciu o bardziej ambitne cele terapeutyczne, do których należą wskaźniki PASI90 i PASI100. Ten pierwszy odpowiada prawie całkowitej poprawie kontroli objawów choroby, natomiast uzyskanie wskaźnika PASI100 oznacza całkowitą remisję objawów łuszczycy. Co istotne, terapia IXE pozwala uzyskać prawie całkowitą kontrolę objawów choroby aż u 7 na 10 leczonych chorych, a całkowitą remisję objawów u 4 na 10 leczonych.

Jednym najbardziej uciążliwych objaw łuszczycy jest świąd, którego doświadcza 63%–84% chorych. Jednocześnie pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego częściej odczuwają świąd w porównaniu z pacjentami z łagodną postacią łuszczycy (79,1% vs 43,1% osób). [144] Leczenie IXE pozwala na szybkie i znaczne złagodzenie tego objawu ocenianego w ramach skali Itch NRS (ocena świądu w skali liczbowej, ang. itch *numeric rating scale*), a także zmniejszenie poziomu ocenianego bólu (*skin pain VAS*), co wykazano w ramach badań UNCOVER-1–3 zarówno w porównaniu z PLC jak i ETA ( $p < 0,001$ ). [6]

Łuszczyca występuje w różnych obszarach ciała, przy czym niektóre lokalizacje stanowią szczególną trudność w jej leczeniu. Powierzchniami ciała trudnymi do wyleczenia, a dodatkowo wpływającymi na obniżenie jakości życia pacjentów są między innymi paznokcie (10–56%) oraz skóra głowy (48%). [139, 145] Pacjenci ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci mają znacząco niższą jakość życia w porównaniu do pacjentów z łuszczycą bez zajęcia paznokci [146], natomiast pacjenci z łuszczycą skóry głowy mają znacznie gorszą jakość życia w porównaniu do populacji ogólnej, w szczególności z powodu ciężkości oraz widoczności zmian łuszczycowych skóry głowy niezależnie od ogólnego nasilenia ciężkości łuszczycy. [147] Terapia IXE jest skuteczna także i w takich trudnych do leczenia obszarach, co wykazano w ramach badań UNCOVER-1–3 w porównaniu z PLC odnośnie do ustąpienia objawów choroby w obrębie paznokci (NAPSI, ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) oraz skóry głowy (PSSI, ang. *Psoriasis Scalp Severity Index*). [7, 12, 13]

Jak wspomniano na wstępie, łuszczyca jest chorobą o charakterze przewlekłym, dlatego w jej leczeniu istotna jest również efektywność długoterminowa. Analiza kliniczna wysoka skuteczność IXE utrzymuje się wraz z wydłużeniem czasu terapii, a w ramach większości punktów końcowych wręcz



wzrasta w porównaniu z fazą indukcji. Zgodnie z najnowszymi wynikami badania UNCOVER-3 opublikowanymi w marcu 2017 roku na konferencji AAD, 90% chorych leczonych IXE uzyskało PASI75 w 12 tygodniu terapii, a w 108 tygodniu odsetek ten wzrastał do 93%. Od 12 tygodnia leczenia do 108 tygodnia leczenia wzrosły także odsetki pacjentów z PASI100, PASI90 oraz sPGA, przy czym największy wzrost zaobserwowano odnośnie do odsetka osób uzyskujących całkowitą remisję choroby (PASI100) z poziomu 38% po 12 tygodniach do 56% po 108 tygodniach. [106]

Wyniki badań klinicznych wykazują, że IXE ma podobny profil bezpieczeństwa do pozostałych analizowanych terapii biologiczne odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz infekcji (zakażeń). Jednakże, mimo terapia IXE charakteryzuje się ogólnie podobnym profilem bezpieczeństwa co leczenie UST, to zgodnie z wynikami badania IXORA-S rzadziej powoduje wystąpienie infekcji, zdarzenia niepożądanego typowego dla przebiegu terapii dla chorych z łuszczycą, których pojawienie się często jest przyczyną przerwania terapii. [redacted]

[redacted] Z kolei w trakcie długoterminowego stosowania IXE, trwającego 108 tygodni większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. [106] Ponadto IXE w porównaniu z PLC nie wpływa na zwiększenie ryzyka występowania poważnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą [134], a także nie wpływa na nasilenie zachowań samobójczych. [131], co oceniono w ramach opublikowanych przeglądów systematycznych.

Depresja jest dość częstym schorzeniem towarzyszącym łuszczycy, mającym duży wpływ na funkcjonowanie pacjenta i w skrajnych przypadkach niosącym ze sobą ryzyko pojawienia się zachowań samobójczych. W ramach trzech badań UNCOVER wykazano, że po 12-tygodniowej fazie indukcji odsetek chorych uzyskujących przynajmniej 50% poprawę w ocenie objawów depresji względem wartości baseline był ponad dwukrotnie wyższy wśród chorych leczonych IXE w porównaniu z PLC (60% vs 27%,  $p < 0,001$ ), podobnie jak odsetek chorych uzyskujących remisję objawów depresyjnych (45% vs 18%,  $p < 0,05$ ). [148]

Łuszczycyca dotyczy najczęściej osób w wieku produkcyjnym, dlatego nieleczona lub źle leczona generuje koszty pośrednie związane z utratą produktywności przez pacjentów, tj. wydajności ich pracy. W ramach badań UNCOVER-1–3 oceniono wpływ terapii IXE oraz PLC na wydajność pracy w ramach kwestionariusza WPAI-PSO (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Psoriasis*), wykazując, że stosowanie IXE w porównaniu z PLC wiązało się z istotnym statystycznie skróceniem absenteizmu (czas, w którym chory nie może podjąć pracy z powodu choroby) oraz skróceniem prezenteizmu (czas, podczas którego pracownik przebywa w pracy, jednak jego produktywność jest obniżona). Ponadto obserwowano zmniejszenie w zakresie utraty produktywności pracy oraz zaburzeń w wykonywaniu codziennych czynności poza miejscem pracy ( $p < 0,001$ ). Podobnie, przewagę IXE nad ETA wykazano odnośnie do skrócenia prezenteizmu, a także odnośnie do poprawy produktywności w pracy oraz zmniejszenia zaburzeń w czynnościach wykonywanych

poza miejscem pracy. Odnotowana u pacjentów poprawa w skali WPAI-PSO utrzymywała się także w perspektywie długoterminowej (w 60 tygodniu badania). [149]

Podsumowując, IXE jest terapią umożliwiającą uzyskanie skutecznej i długotrwałej kontroli objawów choroby oraz poprawę jakości życia pacjentów z uciążliwą i wpływającą negatywnie na funkcjonowanie pacjenta w wielu obszarach łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Terapia IXE jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną od aktualnie stosowanych leków biologicznych w Polsce, mającą przy tym podobny do tych leków profil bezpieczeństwa.



## 13. BIBLIOGRAFIA

- [REDACTED]
- [REDACTED]
3. Cosentyx w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Aneks do analizy klinicznej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/068/AW/068\\_AW\\_OT\\_4351\\_7\\_Cosentyx\\_luszczycy\\_ANEKS\\_2016.04.15.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AW/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_luszczycy_ANEKS_2016.04.15.pdf).
  - [REDACTED]
  5. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ, i in. (2016) Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 375(4):345–356.
  6. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Nikaï E, Zhu B, Edson-Heredia E, Carlier H, Lin C-Y, Goldblum O, Yosipovitch G. (2016) Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 75(6):1156–1161.
  7. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, Kerdel F, Okubo Y, Romiti R, Goldblum O, Dennehy EB, Kerr L, Sofen H. (2016) Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Journal of Dermatological Treatment* 0(0):1–6.
  8. clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis NCT01474512. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01474512?term=UNCOVER-1&rank=1> (26.1.2017).
  9. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, i in. (2015) Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 386(9993):541–551.
  10. Gottlieb AB, Lacour J-P, Korman N, Wilhelm S, Dutronc Y, Schacht A, Erickson J, Zhang L, Mallbris L, Gerdes S. (2016) Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
  11. clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-2) NCT01597245. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597245?term=UNCOVER-2&rank=1> (26.1.2017).
  12. van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, Sebastian M, Wu JJ, Foley P, Morita A, Goldblum O, Zhang L, Erickson J, Ball S, Rich P. (2016) Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
  13. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, Goldblum O, Rich P. (2016) Ixekizumab Is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol* 15(8):958–961.
  14. clinicaltrials.gov. A Study in Participants With Moderate to Severe Psoriasis (UNCOVER-3) NCT01646177. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01646177> (26.1.2017).
  15. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis NCT02561806. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02561806> (26.1.2017).
  16. (2016) IXORA-S: Ixekizumab Superior to Ustekinumab at Week 12 in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. EADV, Vienna, Austria. Dostęp: [https://www.clinicaloptions.com/Immunology/Conference%20Coverage/Vienna%202016/Highlights/Capsules/D3T01\\_1K.aspx](https://www.clinicaloptions.com/Immunology/Conference%20Coverage/Vienna%202016/Highlights/Capsules/D3T01_1K.aspx) (14.2.2017).
  17. Reich K, Lacour JP, Dutronc Y, Hennes C, Lomaga M. (2017) Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab after 24 weeks of treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from IXORA-S, a randomized head-to-head trial. American Academy of Dermatology, 2017 AAD Annual meeting.
  18. NICE. (2016) Single Technology Appraisal. Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID904]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10063/documents/committee-papers-3>.

19. EMA. Assessment report Taltz 2016. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003943/WC500205806.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf).
20. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M04-688 Study Group. (2010) Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J. Dermatol.* 37(4):299–310.
21. Bissonnette R, Tardif J-C, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin M-C. (2013) Effects of the tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 6(1):83–90.
22. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, Unnebrink K, Kaul M, Camez A, CHAMPION Study Investigators. (2008) Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br. J. Dermatol.* 158(3):558–566.
23. Revicki D, Willian M k., Saurat J-H, Papp K a., Ortonne J-P, Sexton C, Camez A. (2008) Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 158(3):549–557.
24. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. (2008) Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58(1):106–115.
25. Armstrong AW, Villanueva Quintero DG, Echeverría CM, Gu Y, Karunaratne M, Reyes Servín O. (2016) Body Region Involvement and Quality of Life in Psoriasis: Analysis of a Randomized Controlled Trial of Adalimumab. *Am J Clin Dermatol* 17(6):691–699.
26. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, Shen Y-K, Szapary P, Randazzo B, Reich K. (2015) A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 373(2):136–144.
27. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai T-F, Wasel N, Tying S, Salko T, i in. (2014) Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine* 371(4):326–338.
28. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, Singh V, Pathan R, Papavassilis C, Cooper S, FEATURE Study Group. (2015) Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br. J. Dermatol.* 172(2):484–493.
29. Paul C, Lacour J-P, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, Guindon C, You R, Papavassilis C, JUNCTURE study group. (2015) Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(6):1082–1090.
30. EMA. Assessment report Cosentyx International non-proprietary name: secukinumab. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003729/WC500183131.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf).
31. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. (2015) Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73(3):400–409.
32. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. (2001) Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 357(9271):1842–1847.
33. Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study investigators. (2010) Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J. Dermatol. Sci.* 59(1):40–49.
34. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CEM, EXPRESS study investigators. (2005) Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 366(9494):1367–1374.
35. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. (2007) A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56(1):31.e1-15.
36. de Vries ACQ, Thio HB, de Kort WJA, Opmeer BC, van der Stok HM, de Jong EMGJ, Horvath B, Busschbach JJV, Nijsten TEC, Spuls PI. (2016) A prospective randomised controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis Psoriasis Infliximab versus Etanercept Comparison Evaluation, the PIECE study. *Br. J. Dermatol.*
37. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. (2004) Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 51(4):534–542.

38. Yang H-Z, Wang K, Jin H-Z, Gao T-W, Xiao S-X, Xu J-H, Wang B-X, Zhang F-R, Li C-Y, Liu X-M, Tu C-X, Ji S-Z, Shen Y, Zhu X-J. (2012) Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin. Med. J.* 125(11):1845–1851.
39. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. (2012) Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67(1):86–92.
40. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee J-H, Yakusevich V, Chimenti S, Papacharalambous J, Proulx J, Gupta P, Tan H, Tawadrous M, Valdez H, Wolk R, i in. (2015) Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 386(9993):552–561.
41. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. (2003) A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 139(12):1627–1632; discussion 1632.
42. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. (2011) Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 165(3):652–660.
43. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, Day RM, Goncalves J, Shah K, Piguet V, Soung J. (2016) The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
44. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. (2011) Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 165(3):661–668.
45. van de Kerkhof PCM, Segaeert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. (2008) Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br. J. Dermatol.* 159(5):1177–1185.
46. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. (2003) Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 349(21):2014–2022.
47. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PCM, Melvin L, Etanercept Psoriasis Study Group. (2005) A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br. J. Dermatol.* 152(6):1304–1312.
48. Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai T-F, Melin J, Freundlich B, Molta CT, Fuiman J, Pedersen R, Robertson D. (2013) The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat* 24(3):169–178.
49. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen Y-K, Chan D, Szapary PO, Wang B, LOTUS Investigators. (2013) Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 12(2):166–174.
50. Tsai T-F, Ho J-C, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen Y-K, Li S, Kim K-J, Kim T-Y, Choi J-H, Youn J-I, PEARL Investigators. (2011) Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J. Dermatol. Sci.* 63(3):154–163.
51. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study Group. (2012) Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J. Dermatol.* 39(3):242–252.
52. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M, CNTO 1275 Psoriasis Study Group. (2007) A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 356(6):580–592.
53. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB, PHOENIX 1 study investigators. (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 371(9625):1665–1674.
54. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu M-C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K, PHOENIX 2 study investigators. (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 371(9625):1675–1684.
55. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, Papp K, Spelman L, Toth D, Kerdel F, Armstrong AW, Stingl G, Kimball AB, Bachelez H, Wu JJ, i in. (2015) Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 373(14):1318–1328.

56. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. (2010) Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 362(2):118–128.
57. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. (2006) Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 55(4):598–606.
58. Shikier R, Heffernan MM, Langley RG. (2007) Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment* 18:25–31.
59. Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi L-Y, Hao F, Liu X-M, Sun Q-N, Wang Y, Lai W, Fang H, Tu Y-T, Sun Q, Chen J, i in. (2017) Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(1):89–95.
60. Asahina A, Ohtsuki M, Etoh T, Gu Y, Okun MM, Teixeira HD, Yamaguchi Y, Nakagawa H. (2015) Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study. *J. Dermatol.* 42(11):1042–1052.
61. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. (2010) Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 63(6):1011–1018.
62. Prussick R, Unnebrink K, Valdecantos WC. (2015) Efficacy of Adalimumab Compared With Methotrexate or Placebo Stratified by Baseline BMI in a Randomized Placebo-Controlled Trial in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol* 14(8):864–868.
63. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. (2012) Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66(2):241–251.
64. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. (2011) Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol* 12(1):51–62.
65. Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, Xie J, Tsaneva M, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. (2012) The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66(2):e67-76.
66. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. (2010) Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 63(3):448–456.
67. Mostafa NM, Nader AM, Noertersheuser P, Okun M, Awni WM. (2016) Impact of immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
68. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. (2013) Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27(5):634–642.
69. Poulin Y, Sheth P, Gu Y, Teixeira HD. (2014) Health-related quality of life worsens disproportionately to objective signs of psoriasis after withdrawal of adalimumab therapy. *Dermatol Ther (Heidelberg)* 4(1):33–42.
70. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. (2007) Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 18(6):341–350.
71. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. (2008) Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes* 6:75.
72. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, Papavassilis C, Mpofu S. (2015) Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol* 14(8):821–833.
73. Lacour J-P, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, Fox T, Papavassilis C. (2017) Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
74. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Vender R, Hugot S, You R, Milutinovic M, Thaçi D. (2017) Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76(1):60–69.e9.

75. Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J, Fox T, Papavassilis C. (2016) Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial. *J Drugs Dermatol* 15(10):1226–1234.
76. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. (2003) Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 48(6):829–835.
77. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study Investigators. (2012) Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J. Dermatol.* 39(3):253–259.
78. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CEM. (2006) Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 154(6):1161–1168.
79. Reich K, Nestle FO, Wu Y, Bala M, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CEM. (2007) Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 17(5):381–386.
80. Reich K, Ortonne J-P, Kerkmann U, Wang Y, Saurat J-H, Papp K, Langley R, Griffiths CEM. (2010) Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology (Basel)* 221(2):172–178.
81. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu M-C, Guzzo C. (2008) Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58(2):224–231.
82. Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. (2008) Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 159(3):704–710.
83. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. (2005) Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 152(5):954–960.
84. Valenzuela F, Paul C, Mallbris L, Tan H, Papacharalambous J, Valdez H, Mamolo C. (2016) Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(10):1753–1759.
85. Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J, Boggs R. (2009) Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)* 219(3):239–249.
86. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CEM, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. (2005) Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br. J. Dermatol.* 153(6):1192–1199.
87. Thaçi D, Galimberti R, Amaya-Guerra M, Rosenbach T, Robertson D, Pedersen R, Yang S, Kuligowski M, Boggs R. (2014) Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(7):900–906.
88. clinicaltrials.gov. A Study of the Safety and Effectiveness of Ustekinumab (Stelara) in Chinese Patients With Psoriasis NCT01008995. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01008995?term=NCT01008995&rank=1> (17.2.2017).
89. Tsai T-F, Song M, Shen Y-K, Schenkel B, Choe Y-B, Kim N-I, Lee J-H, Lee J-H, Song H-J, Youn J-I, PEARL investigators. (2012) Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: results from the PEARL trial. *J Drugs Dermatol* 11(8):943–949.
90. Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A, Japanese Ustekinumab Study Group. (2012) Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J. Dermatol.* 39(9):761–769.
91. clinicaltrials.gov. A Safety and Effectiveness Study of CNTO 1275 in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis NCT00320216. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00320216?term=NCT00320216&rank=1&sect=X4301256> (17.2.2017).
92. Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. (2011) Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25(7):851–857.
93. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. (2012) Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br. J. Dermatol.* 166(4):861–872.
94. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB, PHOENIX 1 Investigators. (2013) Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe



- psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27(12):1535–1545.
95. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. (2010) Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br. J. Dermatol.* 162(1):137–146.
  96. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. (2010) Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 63(4):571–579.
  97. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakhrazadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain P-D, Poulin Y, PHOENIX 1 investigators. (2014) Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br. J. Dermatol.* 170(2):398–407.
  98. clinicaltrials.gov. A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (PHOENIX1) NCT00267969. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00267969?term=NCT00267969&rank=1> (17.2.2017).
  99. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu M-C, Ortonne J-P, Gordon KB, Kimball AB. (2010) Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 63(3):457–465.
  100. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K, PHOENIX 2 Investigators. (2015) Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 172(5):1371–1383.
  101. Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. (2011) Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat* 22(6):337–347.
  102. clinicaltrials.gov. A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis NCT00307437. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307437?term=NCT00307437&rank=1> (17.2.2017).
  103. Young MS, Horn EJ, Cather JC. (2011) The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 7(1):9–13.
  104. clinicaltrials.gov. An Efficacy and Safety Study of CNTO 1275 Compared to Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis NCT00454584. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00454584?term=NCT00454584&rank=1> (17.2.2017).
  105. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani P. (2010) The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 62(5):812–818.
  106. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada N, Reich K. (2017) Efficacy and Safety of Ixekizumab for the Treatment of Moderate-to -Severe Plaque Psoriasis: Results Through 108 Weeks of a Randomized, Phase III Clinical Trial (UNCOVER -3). ID: 4376. American Academy of Dermatology, 2017 AAD Annual meeting Dostęp: <https://www.aad.org/e posters/view/Abstract.aspx?id=4376>; <https://www.aad.org/e posters/Submissions/getFile.aspx?id=4376&type=sub> (7.3.2017).
  107. EMA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Europejska Agencja Leków przedstawia najnowsze informacje w sprawie skradzionych fiolek z lekiem Herceptin. Dostęp: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/PL\\_Herceptin.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/PL_Herceptin.pdf) (13.2.2017).
  108. URPL. Komunikat bezpieczeństwa. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 25.04.2014 r. dotycząca informacji prasowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) przedstawiającej najnowsze dane w sprawie wykrycia fiolek ze sfalszowanym lekiem Herceptin. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-25042014-r-dotycz%C4%85ca-informacji-prasowej-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w> (14.2.2017).
  109. FDA. (2015) Komunikat bezpieczeństwa. Remicade (Infliximab). Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247032.htm> (13.2.2017).
  110. FDA. (2013) Komunikat bezpieczeństwa. Remicade (Infliximab) Lyophilized Concentrate for Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377133.htm> (14.2.2017).
  111. Centocor. (2009) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Simponi (golimumab). May 2009. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm162809.pdf> (14.2.2017).
  112. FDA. (2009) Komunikat bezpieczeństwa. Remicade (infliximab) for IV injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194136.htm> (14.2.2017).
  113. Centocor. (2004) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Remicade (infliximab). October 2004. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166515.pdf> (14.2.2017).

114. Centocor. (2001) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Remicade (infliximab). December 2004. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf> (14.2.2017).
115. Centocor. (2001) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Remicade (infliximab). 18 October 2001. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf> (14.2.2017).
116. Centocor. (2001) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Remicade (infliximab). 5 October 2001. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174242.pdf> (14.2.2017).
117. MHRA. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Tumour necrosis factor alpha inhibitors. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors> (15.2.2017).
118. FDA. (2016) Komunikat bezpieczeństwa. Humira (adalimumab) injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194134.htm> (15.2.2017).
119. FDA. (2009) Komunikat bezpieczeństwa. Humira (adalimumab) Injection, Solution For Subcutaneous Use. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm106686.htm> (15.2.2017).
120. Abbott. (2004) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Humira (adalimumab). November 2004. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166914.pdf> (15.2.2017).
121. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Enbrel (Etanercept) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm334668.htm> (15.2.2017).
122. FDA. (2000) Komunikat bezpieczeństwa. Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter Oct 2000. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176071.htm> (15.2.2017).
123. FDA. (2000) Komunikat bezpieczeństwa. Enbrel (etanercept) Dear Healthcare Professional Letter May 2000. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm176073.htm> (15.2.2017).
124. FDA. (2009) Komunikat bezpieczeństwa. Enbrel (etanercept). Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194135.htm> (15.2.2017).
125. AMGEN. (2008) Komunikat bezpieczeństwa. Important drug warning. Letter for professionals. Tuberculosis and Infections with Enbrel (etanercept) March 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm126563.pdf> (15.2.2017).
126. URPL. (2014) Komunikat bezpieczeństwa. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ustekinumab (Stelara): ryzyko złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry. Dostęp: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Stelara\\_komunikat.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Stelara_komunikat.pdf) (15.2.2017).
127. FDA. (2013) Komunikat bezpieczeństwa. Stelara (ustekinumab) injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311305.htm> (15.2.2017).
128. FDA. (2012) Komunikat bezpieczeństwa. Stelara (ustekinumab) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm307408.htm> (15.2.2017).
129. Ren V, Dao H. (2013) Potential role of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 6:75–80.
130. Chen Y, Qian T, Zhang D, Yan H, Hao F. (2015) Clinical efficacy and safety of anti-IL-17 agents for the treatment of patients with psoriasis. *Immunotherapy* 7(9):1023–1037.
131. Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. (2016) No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf* 15(12):1653–1659.
132. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. (2016) Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D*.
133. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. (2014) Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 7:251.

134. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. (2016) Impact of Biologic Therapies on Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Psoriasis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Br. J. Dermatol.*
135. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. (2014) Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol* 15(3):165–180.
136. Tausend W, Downing C, Tyring S. (2014) Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg* 18(3):156–169.
137. van den Berg WB, McInnes IB. (2013) Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin. Arthritis Rheum.* 43(2):158–170.
138. Wu D, Hou S-Y, Zhao S, Hou L-X, Jiao T, Xu N-N, Zhang N. (2017) Efficacy and safety of interleukin-17 antagonists in patients with plaque psoriasis: a meta analysis from phase 3 randomized controlled trails. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
139. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, Paul CF, Puig L, Reich K, Kerkhof PCM van de. (2014) Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5):871–881.e30.
140. ChPL Enbrel (etanercept). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf) (20.1.2017).
141. Duffin KC, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, Shin DB, Van Voorhees AS, Gelfand JM. (2014) Patient Satisfaction with Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Clinical Practice. *Br J Dermatol* 170(3):672–680.
142. ChPL Cosentyx (sekukinumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf) (20.1.2017).
143. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. (2014) Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(3):333–337.
144. Reich A, Hrehorów E, Szepietowski JC. (2010) Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm. Venereol.* 90(3):257–263.
145. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, Fornara L, De Silvestri A, Borroni G. (2012) Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(11):1354–1359.
146. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. (2014) Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(12):1690–1695.
147. Zampieron A, Buja A, Fusco M, Linder D, Bortune M, Piaserico S, Baldo V. (2015) Quality of life in patients with scalp psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 150(3):309–316.
148. Christopher Griffiths. (2016) Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms: An integrated analysis of three phase 3 clinical studies in patients with moderate-to-severe psoriasis (2859). *Journal of the American Academy of Dermatology* 74(5):AB253.
149. Armstrong AW, Lynde CW, McBride SR, Stähle M, Edson-Heredia E, Zhu B, Amato D, Nikai E, Yang FE, Gordon KB. (2016) Effect of Ixekizumab Treatment on Work Productivity for Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Analysis of Results From 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 152(6):661–669.
150. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2010) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 1(97):1–13.
151. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2012) Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 2(99):83–96.
152. PASI score | DermNet New Zealand. Dostęp: <http://www.dermnetnz.org/topics/pasi-score/> (8.3.2017).
153. Feldman S, Krueger G. (2005) Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2):ii65–ii68.
154. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. (2012) Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66(3):369–375.
155. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, Herdman M, Firth P, Hotchkiss K. (2006) A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis

- Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *British Journal of Dermatology* 155(4):707–713.
156. Ab G, U C, Dg B, M P, Lt D. (2003) The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol* 2(3):260–266.
157. A 52-Week Multicenter, Randomized, Blinded, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis 2015-000892-28. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000892-28/PL> (21.2.2017).
158. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment NCT02634801. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02634801?term=ixekizumab&rank=15> (2.2.2017).
159. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis who are Naive to Systemic Treatment 2015-002649-69. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002649-69/DE> (21.2.2017).
160. A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis NCT02513550. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02513550?term=ixekizumab&rank=7> (2.2.2017).
161. A Study of Ixekizumab in Participants With Plaque Psoriasis NCT02993471. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993471?term=NCT02993471&rank=1> (21.2.2017).
162. A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis NCT02718898. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02718898?term=NCT02718898&rank=1> (21.2.2017).
163. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Versus Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Genital Psoriasis 2015-002628-14. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002628-14/NL> (21.2.2017).
164. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab Dosing Regimens in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis 2015-000190-12. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000190-12/PL> (21.2.2017).


## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Zakres analizy zgodnie ze schematem PICOS .....	13
	.....	15
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	17
	.....	19
	.....	27
Tabela 6.	Zestawienie badań dla iksekizumabu z porównaniami bezpośrednimi (H2H) .....	27
Tabela 7.	Zestawienie badań włączonych do metaanalizy sieciowej .....	28
Tabela 8.	Publikacje dodatkowe do badań RCT włączone do analizy klinicznej .....	30
Tabela 9.	Rodzaje porównań dla IXE oraz komparatorów oraz ich umiejscowienie w analizie klinicznej.....	32
Tabela 10.	Charakterystyka badań klinicznych dla porównania IXEQ2W vs PLC (vs ETA) oraz IXE vs UST (badanie IXORA-S) .....	36
Tabela 11.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla IXE na podstawie Cochrane Handbook.....	37
Tabela 12.	Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs UST.....	43
Tabela 13.	Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs UST .....	45
	.....	46
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania IXE vs UST.....	46
Tabela 16.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla porównania IXE vs UST .....	47
Tabela 17.	Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs PLC.....	48
Tabela 18.	Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 dla porównania IXE vs PLC .....	50
Tabela 19.	Zmiana w jakości życia wg kwestionariusza DLQI dla porównania IXE vs PLC .....	50
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania IXE vs PLC.....	50
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, częste zdarzenia niepożądane raportowane dla porównania IXE vs PLC.....	52
Tabela 22.	Analiza w podgrupach dla kontroli objawów choroby wyrażonej w poprawie wskaźnika PASI75 dla porównania IXE vs PLC (UNCOVER-2, UNCOVER-3) – wartość p dla interakcji.....	53
Tabela 23.	Zestawienie wyników (RR [95%CI]) z analizy porównawczej IXE z komparatorami (porównania H2H .....	56
	.....	56
Tabela 24.	Zestawienie wyników (RR [95%CI]) z analizy porównawczej IXE z komparatorami (porównania H2H .....	56
	.....	57
Tabela 25.	Zestawienie wyników (RR [95%CI]) z analizy porównawczej IXE z komparatorami (porównania H2H .....	57
	.....	57
Tabela 27.	Długoterminowa skuteczność IXE stosowanego zgodnie z zarejestrowanym schematem (IXEQ2W -> IXEQ4W).....	60
Tabela 28.	Długoterminowa skuteczność IXE oraz UST .....	62
Tabela 29.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE – okres indukcji oraz faza przedłużona badań UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (0–60 tyg.).....	65
Tabela 30.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE – okres indukcji oraz faza przedłużona badania UNCOVER-1 (0–60 tyg.).....	67
Tabela 31.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla porównania IXE vs PLC – faza przedłużona badań UNCOVER-1 oraz UNCOVER-2 (12–60 tyg.).....	68

Tabela 32.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE – okres indukcji oraz faza przedłużona badania UNCOVER-3 (0–108 tyg.).....	68
Tabela 33.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – AE ogólne.....	69
Tabela 34.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – AE specjalnego zainteresowania.....	70
Tabela 35.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – szczegółowe AE.....	71
Tabela 36.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – SAE specjalnego zainteresowania.....	73
Tabela 37.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla UST – szczegółowe SAE.....	74
Tabela 38.	Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla IXE vs UST.....	74
Tabela 39.	Zestawienie informacji na temat bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.....	78
Tabela 40.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych – iksekizumab w terapii łuszczycy plackowatej.....	89
Tabela 41.	Wnioski z analizy klinicznej dla porównania IXE z komparatorami (porównania H2H [REDACTED] [REDACTED].....	92
	[REDACTED].....	99
	[REDACTED].....	113
	[REDACTED].....	114
	[REDACTED].....	115
	[REDACTED].....	117
	[REDACTED].....	119
	[REDACTED].....	120
	[REDACTED].....	121
Tabela 50.	PASI – <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> [150, 151].....	121
Tabela 51.	Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (BSA – Body Surface Area) [150, 151].....	122
Tabela 52.	Polska wersja <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych [150, 151].....	123
Tabela 53.	Ogólna charakterystyka skali/wskaźnika sPGA [153].....	124
Tabela 54.	7-stopniowa skala sPGA [154–156].....	124
	[REDACTED].....	179
Tabela 56.	Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs ETA.....	187
Tabela 57.	Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs ETA.....	189
Tabela 58.	Zmiana w jakości życia wg kwestionariusza DLQI dla porównania IXE vs ETA.....	189
Tabela 59.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania IXE vs ETA.....	190
Tabela 60.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, częste zdarzenia niepożądane raportowana dla porównania IXE vs ETA.....	191
	[REDACTED].....	198
	[REDACTED].....	201
	[REDACTED].....	202
	[REDACTED].....	205
	[REDACTED].....	206
	[REDACTED].....	207
	[REDACTED].....	208
	[REDACTED].....	208

[REDACTED]	209
[REDACTED]	209
[REDACTED]	210
Tabela 72. Długoterminowa skuteczność UST w odniesieniu do PASI90 [n/N (%)]	211
Tabela 73. Długoterminowa skuteczność UST w odniesieniu do PASI100 [n/N (%)]	211
Tabela 74. Długoterminowa skuteczność UST w odniesieniu do PASI75 [n/N (%)]	212
Tabela 75. Długoterminowa skuteczność ADA, ETA, INF oraz SEC w odniesieniu do PASI90 [n/N (%)]	213
Tabela 76. Długoterminowa skuteczność ADA, ETA, INF oraz SEC w odniesieniu do PASI100 [n/N (%)]	213
Tabela 77. Długoterminowa skuteczność ADA, ETA, INF oraz SEC w odniesieniu do PASI75 [n/N (%)]	214
Tabela 78. Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla ADA, ETA, INF oraz SEC – AE ogólne	215
Tabela 79. Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla ADA, ETA, INF oraz SEC – AE specjalnego zainteresowania	216
Tabela 80. Wynik wyszukania badań klinicznych w toku dla Iksekizumabu (clinicaltrials.gov/rejestr EMA)	217

## 15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Etapy powstawania oraz elementy analizy klinicznej – porównanie z komparatorami głównymi i dodatkowymi .....	25
 .....	26
Rysunek 3. Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI – zmiana w czasie [źródło grafiki: Reich 2017 [17]] .....	40
Rysunek 4. Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – sPGA – zmiana w czasie [źródło grafiki: Reich 2017 [17]] .....	41
Rysunek 5. Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI; A: 12-tyg. faza indukcji, B: 12-tyg. faza indukcji oraz 12-tyg. faza podtrzymująca .....	42
Rysunek 6. Kontrola objawów choroby dla IXE vs UST – sPGA; A: 12-tyg. faza indukcji, B: 12-tyg. faza indukcji oraz 12-tyg. faza podtrzymująca .....	43
Rysunek 7. Zmiana DLQI dla porównania IXE vs UST [źródło grafiki: Reich 2017 [17]] .....	44
Rysunek 8. Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs UST; A: 12-tyg. faza indukcji, B: 12-tyg. faza indukcji oraz 12-tyg. faza podtrzymująca .....	45
Rysunek 9. Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs PLC – – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI .....	47
Rysunek 10. Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs PLC – sPGA .....	48
Rysunek 11. Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs PLC .....	49
Rysunek 12. Kontrola objawów choroby – PASI – podsumowanie wyników z badań H2H dla fazy indukcji leczenia .....	54
Rysunek 13. Kontrola objawów choroby – sPGA – podsumowanie wyników z badań H2H dla fazy indukcji leczenia .....	55
Rysunek 14. Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) – podsumowanie wyników z badań H2H dla fazy indukcji leczenia .....	55
Rysunek 15. Długoterminowa skuteczność IXE stosowanego zgodnie z zarejestrowanym schematem (IXEQ2W -> IXEQ4W) – UNCOVER-1/2 .....	59
Rysunek 16. Długoterminowa skuteczność IXE stosowanego zgodnie z zarejestrowanym schematem (IXEQ2W -> IXEQ4W) – UNCOVER-3 .....	59
Rysunek 17. Długoterminowa kontrola objawów choroby wyrażona poprzez utrzymanie PASI75, PASI90, PASI100 oraz sPGA 0/1 przez 60 tyg. stosowania IXEQ2W -> IXEQ4W (UNCOVER-3; źródło rysunku: Gordon 2016, str. 351 [5]) .....	60
Rysunek 18. Długoterminowa kontrola objawów choroby wyrażona poprzez utrzymanie PASI75 przez 108 tyg. stosowania IXE (UNCOVER-3; Blauvelt 2017b [106]) .....	61
Rysunek 19. Opis skali PASI wraz z przykładowymi fotografiami obrazującymi stopień nasilenia choroby; Źródło grafiki: DermNet New Zealand, Dr Amanda Oakley, PASI score [152] .....	122
Rysunek 20. Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs ETA – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI .....	188
Rysunek 21. Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs ETA - sPGA .....	189
Rysunek 22. Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs ETA .....	190



## 16. ANEKS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]











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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

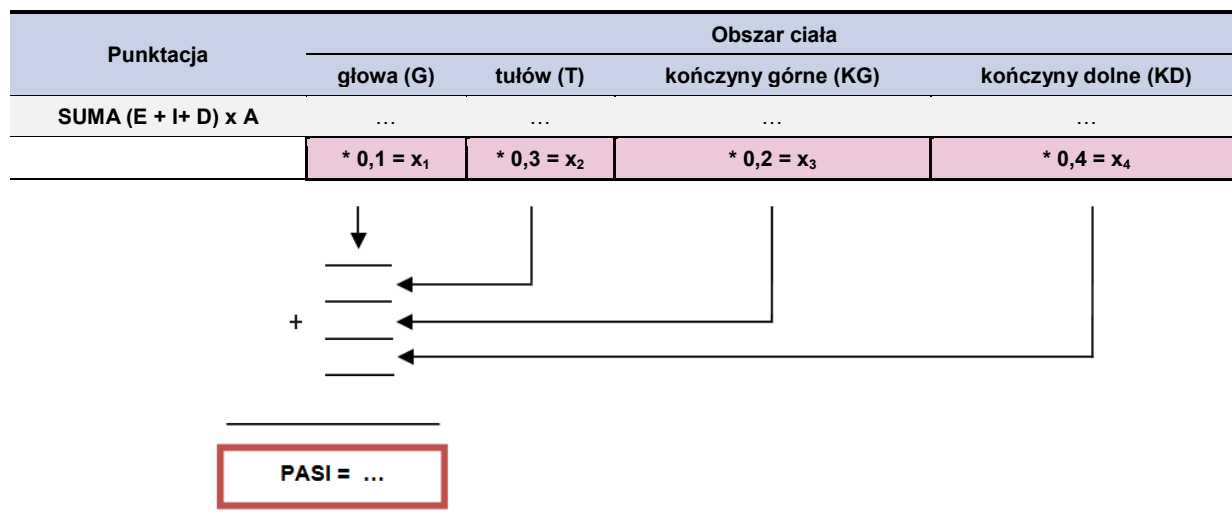
[REDACTED]

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









Rysunek 19.

Opis skali PASI wraz z przykładowymi fotografiami obrazującymi stopień nasilenia choroby; Źródło grafiki: DermNet New Zealand, Dr Amanda Oakley, PASI score [152]

Psoriasis: severity scoring





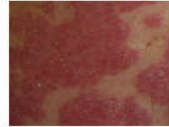










Intensity	Absent	Mild	Moderate	Severe	Very severe
Redness	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3	 Score 4
Thickness	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3	 Score 4
Scaling	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3	 Score 4

Tabela 51.

Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (BSA – Body Surface Area) [150, 151]

Okolica ciała <sup>a</sup>	Maksymalna powierzchnia [%]	BSA [%]
głowa i szyja	9	...
prawa kończyna górna	9	...
lewa kończyna górna	9	...
klatka piersiowa	9	...
brzuch	9	...
górna część pleców	9	...
dolna część pleców	9	...
prawe udo	9	...
lewe udo	9	...

Okolica ciała <sup>a</sup>	Maksymalna powierzchnia [%]	BSA [%]
prawe podudzie	9	...
lewe podudzie	9	...
zewnątrzne narządy płciowe	1	...
<b>RAZEM</b>	100	<b>BSA całkowite</b> ...

a) Pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała.

Tabela 52.

Polska wersja *Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych [150, 151]

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie, w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie w OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu proszę zaznaczyć jedną kratkę.			
• W jakim stopniu odczuwał/a Pan/i w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu był/a Pan/i zakłopotany/zakłopotana lub zażenowany/zażenowana stanem swojej skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naukę?	tak nie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• *) Jeśli odpowiedział Pan/i „nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?	bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>
• W jakim stopniu w ostatnim tygodniu leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nie dotyczy <input type="checkbox"/>

**Tabela 53.**  
Ogólna charakterystyka skali/wskaźnika sPGA [153]

Statyczna całościowa ocena lekarska ogólnego stanu zdrowia pacjenta z łuszczycą, sPGA	
zazwyczaj stosowana jako 7-punktowa/stopniowa skala ocen, w której punktacja/ocena 0 = "czysta", natomiast punktacje/oceny 1-6 oznaczają wzrastające nasilenie zmian skórnych, wymaga definicji każdego punktu;	

**Tabela 54.**  
7-stopniowa skala sPGA [154–156]

Ocena, Punktacja	Ocena/Definicja
Czysta, 0	Brak oznak łuszczycy
Prawie czysta, 1	Pomiędzy czystą a łagodną
Łagodna, 2	Delikatny wzrost wykwitów, łuska i/lub rumień
Łagodna do umiarkowanej, 3	Pomiędzy łagodną a umiarkowaną
Umiarkowana, 4	Umiarkowany wzrost wykwitów, łuska i/lub rumień
Umiarkowana do ciężkiej, 5	Wyraźny wzrost wykwitów, łuska i/lub rumień
Ciężka, 6	Bardzo wyraźny wzrost wykwitów, bardzo gruba łuska i/lub bardzo rozległy rumień

## 16.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 16.3.1. Badania dla interwencji

UNCOVER-1			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IXEQ2W i IXEQ4W w porównaniu z PLC Badanie w toku (zakończona rekrutacja). Analiza obejmująca (12 tydz. badania) i okres leczenia podtrzymującego (60 tydz. badania)			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, trwająca $\geq$ 6 mies; 3) Kwalifikacja do fototerapii lub/i terapii ogólnoustrojowej; 4) BSA $\geq$ 10; 5) $\geq$ 3 pkt. w skali sPGA (zakres 0–5); 6) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI (zakres 0-72) w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu		1) Inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy (np. łuszczycy indukowana lekami, łuszczycy kropelkowata; erythrodermia, łuszczycy krostkowa); 2) Łuszczycy nie spełnia kryterium choroby chronicznej zdefiniowanej przez badacza (pacjent doświadczył klinicznie istotnego rozbłysku łuszczycy w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania); 3) Stosowanie leków, które mogą wpływać na skuteczność terapii	
Oceniane punkty końcowe			
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sPGA w 12 tyg. leczenia ( <i>ang. coprimary endpoints</i> ) <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI90, odsetek pacjentów z PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 w skali sPGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, nasilenie świądu w skali NRS, bezpieczeństwo terapii			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	IXEQ2W	IXEQ4W	PLC
Liczba pacjentów	433	432	431
Wiek w latach, średnia (SD)	45 (12)	46 (13)	46 (13)

UNCOVER-1				
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>		67%	67%	70%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>		20 (12)	19 (12)	20 (12)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>		28 (18)	27 (16)	27 (18)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>		20 (8)	20 (7)	20 (9)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>		bd	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów z PGA <math>\geq</math> 4 (w skali 0–5)</b>		47%	54%	53%
<b>Odsetek pacjentów z łuszczycą stawową (% pacjentów)</b>		bd	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową<sup>a</sup> (%)</b>		Fototerapia: 46% Leki niebiologiczne: 57%	Fototerapia: 48% Leki niebiologiczne: 49%	Fototerapia: 43% Leki niebiologiczne: 52%
<b>Terapie stosowane w ramach klasycznej terapii ogólnoustrojowej (% pacjentów)</b>	<b>MTX</b>	bd	bd	bd
	<b>Cyklosporyna</b>	bd	bd	bd
	<b>Retinoidy</b>	bd	bd	bd
	<b>PUVA</b>	bd	bd	bd
	<b>Inne</b>	bd	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi (%)</b>		40%	39%	42%
<b>Leki stosowane w ramach terapii biologicznej (% pacjentów)</b>	<b>Adalimumab</b>	bd	bd	bd
	<b>Etanercept</b>	bd	bd	bd
	<b>Inflixymab</b>	bd	bd	bd
	<b>Ustekinumab</b>	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
<b>Schemat badania</b>	<b>IXEQ2W</b>	<b>IXEQ4W</b>	<b>PLC</b>	
	Etap indukcji: 80 mg IXE podawane podskórnie co 2 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.	Etap indukcji : 80 mg IXE podawane podskórnie co 4 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.	Etap indukcji (RCT): 80 mg PLC podawane podskórnie co 4 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tyg. podawane podskórnie co 2 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.dniu 0.	
<b>Schemat leczenia</b>	Etap ponownej randomizacji (RCT): Pacjenci z odpowiedzią na leczenie IXE w etapie indukcji – ponowna randomizacja (80 mg Q4W (IXE podawany co 4 tyg.), 80 mg Q12W (IXE podawany co 12 tyg.) lub PLC Q4W (PLC podawane co 4 tyg.) Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie w czasie ponownej randomizacji (12–60 tydz.): kontynuowanie leczenia podtrzymującego 80 mg Q4W lub w przypadku pacjentów leczonych 80 mg Q12W rozpoczęcie leczenia podtrzymującego 80 mg Q4W Zgodnie z protokołem po zakończeniu 60 tyg. badania rozpoczynała się etap przedłużenia badania (60–264 tyg.), a następnie pacjenci, którzy otrzymywali badany lek rozpoczynali trwający maksymalnie 24 tyg. okres FU (264–288 tyg.)			
<b>Okres leczenia</b>	60 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. Ponowna randomizacja: 48 tyg.)	60 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. Ponowna randomizacja: 48 tyg.)	60 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. Ponowna randomizacja: 48 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	288 tyg. (max. czas leczenia: 264 tyg. FU: 24 tyg.)	288 tyg. (max. czas leczenia: 264 tyg. FU: 24 tyg.)	288 tyg. (max. czas leczenia: 264 tyg. FU: 24 tyg.)	

UNCOVER-1		
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie leczenia miejscowego (emolienty, środki nawilżające, olejki do kąpieli, preparaty do kąpieli, płatki owsiane lub stosowany miejscowo kwas salicylowy ( $\leq 3\%$ ), kwasy alfa lub beta-hydroksylowe, kortykosteroidy lub preparaty analogowe (w tym w razie potrzeby analogi witaminy). Dozwolone stosowanie leczenia objawów AE (zgodnie z protokołem), inne leki możliwe do stosowania tylko za zgodą sponsora. Kortykosteroidy o słabej mocy mogły być stosowane w obrębie twarzy, pach oraz genitaliów. Stosowanie leczenia miejscowego możliwe do 24 tyg. przed oceną PASI i sPGA.	
Metodyka		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA	
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja centralna 1:1:1, stratyfikacja ze względu na region geograficzny (Ameryka Północna vs inne regiony), masę ciała ( $< 100$ kg lub $\geq 100$ kg) oraz ze względu na wcześniejsze leczenie ogólnie preparatami niebiologicznymi (niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja leczenia, przeciwwskazanie do $< 3$ lub $\geq 3$ klasycznej terapii ogólnej). Zastosowanie metody IVRS	
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXEQ2W: 18/433 (4%), w tym AE (10/433; 2%), decyzja pacjenta (5/433; 1%), decyzja sponsora (1/433; <math>&lt; 1\%</math>), utrata w FU (2/433; <math>&lt; 1\%</math>)</li> <li>• IXEQ4W: 24/432 (6%), w tym AE (10/432; 2%), brak skuteczności (1/433; <math>&lt; 1\%</math>), naruszenie protokołu (6/432; 1%) decyzja pacjenta (6/432; 1%), decyzja sponsora (1/432; <math>&lt; 1\%</math>)</li> <li>• PLC: 24/431 (6%), w tym AE (6/431; 1%), brak skuteczności (7/431; 2%), naruszenie protokołu (3/431; <math>&lt; 1\%</math>) decyzja pacjenta (6/432; 1%), decyzja sponsora (1/431; <math>&lt; 1\%</math>), utrata z FU (1/431; <math>&lt; 1\%</math>)</li> </ul> <p>Faza ponownej randomizacji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXEQ12W: 7/227 (3%), w tym AE (2/227; <math>&lt; 1\%</math>), decyzja pacjenta (2/227; <math>&lt; 1\%</math>), utrata w FU (3/227; 1%)</li> <li>• IXEQ4W: 13/229 (6%), w tym AE (7/229; 3%), 1% decyzja pacjenta (3/229; 1%), zgon (2/229; <math>&lt; 1\%</math>) decyzja badacza (1/229; <math>&lt; 1\%</math>)</li> <li>• PLC: 16/226 (7%), w tym AE (4/226; 2%), brak skuteczności (1/226; <math>&lt; 1\%</math>), naruszenie protokołu (1/226; <math>&lt; 1\%</math>) decyzja pacjenta (6/226; 3%), kliniczny nawrót (1/226; <math>&lt; 1\%</math>), utrata z FU (3/226; 1%)</li> </ul>	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT z uwzględnieniem wszystkich pacjentów zrandomizowanych Bp: mITT uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę IXE lub PLC	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5	
<b>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly and Co.	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	• Jakość życia - skala DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> )	

## UNCOVER-1

- Nasilenie świądu - Skala oceny nasilenia świądu NRS (ang. *itch Numeric Rating Scale*)

## UNCOVER-2

**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie wieloośrodkowe III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IXEQ4W, IXEQ2W w porównaniu z ETA100 oraz PLC u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą.**

**Badanie w toku (zakończona rekrutacja). Analiza obejmująca fazę indukcji (12 tydz. badania) i okres leczenia podtrzymującego (60 tydz. badania)**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczycza plackowata zdiagnozowana $\geq$ 6 mies. przed randomizacją; 3) BSA $\geq$ 10 (w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu); 4) Nasilenie łuszczycy ocenione na co najmniej umiarkowane (ocena na podstawie sPGA $\geq$ 3 pkt. i $\geq$ 12 pkt. w skali PASI w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu); 5) Kwalifikacja do fototerapii lub/i terapii ogólnoustrojowej;	1) Łuszczycza krostkowa, wysiewna lub erytrodemia lub łuszczycza wywołana lekami; 2) Klinicznie istotne zaostrzenie nasilenia łuszczycy w ciągu ostatnich 12 mies. przed włączeniem do badania; 3) wcześniejsze leczenie ETA; 4) leczenie terapią systemową (nie biologiczną) lub fototerapią na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) Brak możliwości uniknięcia nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne; 6) Stosowanie innej biologicznej interwencji z odpowiednim okresem „wash-out” tj. infliksymab, adalimumab, alefacept $<$ 60 dni, golimumab $<$ 90 dni, ustekinumab $<$ 8 mies.; rytuksymab lub efalizumab $<$ 12 mies. lub inną interwencję biologiczną $<$ 5 krotnego czasu półtrwania w odniesieniu do rozpoczęcia badania; 7) Wcześniejsze leczenie natalizumabem lub innym czynnikiem hamującym $\alpha$ -4-integrynę; 8) Wcześniejsze uczestnictwo lub wycofanie się z tego badania, uczestnictwo w innym badaniu oceniającym IXE lub innych agonistów IL-17; 9) Otrzymanie lub planowane otrzymanie szczepienia w okresie 12 tyg przed rozpoczęciem badania lub w trakcie badania; 10) Szczepienie <i>Bacillus Calmette-Gyuerin</i> w okresie 12 mies. przed rozpoczęciem badania; 11) Przeprowadzona poważna operacja w okresie 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 12) Choroba limfoproliferacyjna obecnie lub w wywiadzie; 13) Obecność niekontrolowanych epizodów mózgowych i sercowo-naczyniowych; 14) Niewyrównana niewydolność serca w wywiadzie; 15) Poważna, niekontrolowana choroba neuropsychiatryczna; 16) Choroba demielinizacyjna obecnie lub w wywiadzie; 17) Poważna infekcja, wymagająca hospitalizacji lub antybiotykoterapii w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; 18) Obecnie lub w wywiadzie infekcja typowa dla zakażenia osoby o obniżonej odporności; 19) Opryszczka lub inna infekcja wirusowa w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; 20) Infekcja obecnie lub w przeszłości w okresie 4 tyg. od rozpoczęcia badania; 21) Temperatura ciała $\geq$ 38°C (100,5°F) w momencie rozpoczęcia badania; 22) Dowód lub podejrzenie aktywnej lub utajonej infekcji TB; 23) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze SBP $>$ 160 mmHg lub DBP $>$ 100 mmHg; 24) Infekcja HIV; 25) Infekcja HBV; 26) Wyniki badań laboratoryjnych na początku badania przekraczające normy (liczba neutrofilii $<$ 1500/ $\mu$ l; liczba limfocytów $<$ 500/ $\mu$ l; liczba płytek krwi $<$ 100 000/ $\mu$ l, AST lub ALT $>$ 2,5xULN, całkowita liczba białych krwinek $<$ 3000/ $\mu$ l, hemoglobina $<$ 8,5 g/dl dla mężczyzn i $<$ 8,0 g/dl dla kobiet, kreatynina w osoczu $>$ 2,0 mg/dl); 27) Uznane za klinicznie istotne, nieprawidłowości w ECG; 28) Alergia na gumę lub lateks; 29) Choroba współistniejąca, która wg badacza wyklucza pacjenta z udziału w badaniu zgodnie z jego protokołem; 30) Oddawanie krwi ( $>$ 500 ml w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania) lub planowane oddawanie krwi w czasie trwania badania; 31) Kobiety w trakcie karmienia piersią; 32) Choroby współistniejące lub przeciwwskazania do stosowania ETA.

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sPGA w 12 tyg. leczenia z min. redukcją o 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych (ang. *co-primary endpoints*)

**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI90, odsetek pacjentów z PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 w skali sPGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, nasilenie świądu w skali NRS, bezpieczeństwo terapii

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IXEQ2W	IXEQ4W	ETA100	PLC
Liczba pacjentów	351	347	358	168
Wiek w latach, średnia (SD)	45 (13)	45 (14)	45 (13)	45 (12)
Odsetek mężczyzn (%)	63%	70%	66%	71%
Odsetek pacjentów rasy kaukaskiej (%)	94%	92%	94%	89%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	18 (12)	19 (13)	19 (12)	19 (13)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	25 (16)	27 (17)	25 (16)	27 (18)

UNCOVER-2					
Średni wynik w skali PASI (SD)	19 (7)	20 (7)	19 (7)	21 (8)	
Średni wynik w skali DLQI (SD)	12 (7)	12 (7)	13 (7)	13 (7)	
Odsetek pacjentów z PGA $\geq$ 4 (w skali 0–5)	49%	52%	48%	49%	
Odsetek pacjentów z łuszczycą stawową (%)	bd	bd	bd	bd	
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową <sup>a</sup> (%)	Fototerapia: 46% Leki niebiologiczne: 51%	Fototerapia: 46% Leki niebiologiczne: 51%	Fototerapia: 48% Leki niebiologiczne: 48%	Fototerapia: 44% Leki niebiologiczne: 48%	
Terapie stosowane w ramach klasycznej terapii ogólnoustrojowej	MTX <sup>a</sup>		31%		
	Cyklosporyna <sup>a</sup>		10%		
	Retinoidy <sup>a,b</sup>		13%		
	PUVA <sup>a,c</sup>		20%		
	Inne <sup>a</sup>		19%		
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi (%)	24%	25%	21%	26%	
Leki stosowane w ramach terapii biologicznej (%)**	Adalimumab	10%	9%	7%	5%
	Etanercept	0%	0%	0%	0%
	Infliksymab	5%	5%	5%	3%
	Ustekinumab	9%	10%	7%	5%
Interwencja i komparator					
Schemat badania	IXEQ2W)	IXEQ4W	ETA100	PLC	
	Etap indukcji (RCT): 80 mg IXE podawane podskórnie co 2 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.	Etap indukcji (RCT): 80 mg IXE podawane podskórnie co 4 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.	Etap indukcji (RCT): 50 mg podawane podskórnie 2 razy w tygodniu	Etap indukcji (RCT): 80 mg PLC podawane podskórnie co 4 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tyg 0. podawane podskórnie co 2 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.dniu 0.	
Schemat leczenia	Etap ponownej randomizacji (RCT): Pacjenci z odpowiedzią na leczenie IXE w etapie indukcji – ponowna randomizacja (80 mg Q4W, 80 mg Q12W lub PLC Q4W) W przypadku pacjentów leczonych ETA i PLC nie było ponownej randomizacji Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie w czasie ponownej randomizacji (12–60 tyg.): kontynuowanie leczenia podtrzymującego 80 mg Q4W lub w przypadku pacjentów leczonych 80 mg Q12W rozpoczęcie leczenia podtrzymującego 80 mg Q4W Zgodnie z protokołem po zakończeniu 60 tyg. badania rozpoczynała się etap przedłużenia badania (60–264 tyg.), a następnie pacjenci, którzy otrzymywali badany lek rozpoczynali trwający maksymalnie 24 tyg. okres FU (264–288 tyg.)				
Okres leczenia	60 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza ponownej randomizacji: 48 tyg.)	60 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza ponownej randomizacji: 48 tyg.)	60 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza ponownej randomizacji: 48 tyg.)	60 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza ponownej randomizacji: 48 tyg.)	
Okres obserwacji	288 tyg. (max. OI:264 tyg. FU: 24 tyg.)	288 tyg. (max. OI:264 tyg.)	288 tyg. (max. OI:264 tyg.)	288 tyg. (max. OI:264 tyg. FU: 24 tyg.)	



<b>UNCOVER-2</b>		
	FU: 24 tyg      FU: 24 tyg	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie leczenia miejscowego (emolienty, środki nawilżające, olejki do kąpieli, preparaty do kąpieli, płatki owsiane lub stosowany miejscowego kwas salicylowy ( $\leq 3\%$ ), kwasy alfa lub beta-hydroksylowe, kortykosteroidy lub preparaty analogowe (w tym w razie potrzeby analogi witaminy). Dozwolone stosowanie leczenia objawów AE (zgodnie z protokołem), inne leki możliwe do stosowania tylko za zgodą sponsora. Kortykosteroidy o słabej mocy mogły być stosowane w obrębie twarzy, pach oraz genitaliów. Stosowanie leczenia miejscowego możliwe do 24 tyg. przed oceną PASI i sPGA.	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA	
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja centralna 2:2:2:1, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy	
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją, zastosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy”	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXEQ2W: 9/351 (3%), w tym AE (4/351; 1%), decyzja pacjenta (2/351; &lt;1%), decyzja badacza (1/351; &lt;1%), naruszenie protokołu (2/351; &lt;1%)</li> <li>• IXEQ4W: 19/347 (5%), w tym AE (5/347; 1%), brak skuteczności (1/347; &lt;1%), naruszenie protokołu (5/347; 1%), decyzja pacjenta (6/347; 2%), utrata w FU (2/347; &lt;1%)</li> <li>• ETA100: 25/358 (7%), w tym AE (5/358; 1%), brak skuteczności (3/358; &lt;1%), naruszenie protokołu (4/358; 1%), decyzja pacjenta (8/358; 2%), utrata w FU (5/358; 1%)</li> <li>• PLC: 10/168 (6%), w tym AE (1/168; &lt;1%), brak skuteczności (3/168; 2%), naruszenie protokołu (2/168; 1%), decyzja pacjenta (2/168; 1%), decyzja badacza (1/168; &lt;1%), utrata z FU (1/168; &lt;1%)</li> </ul> <p>Faza ponownej randomizacji – zaprzestanie terapii:</p> <p>Pacjenci z odpowiedzią na IXEQ4W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXEQ12W: 4/86 (5%), w tym AE (3/86; 3%), decyzja pacjenta (1/86; 1%),</li> <li>• IXEQ4W: 11/85 (13%), w tym AE (3/85; 4%), brak skuteczności (1/85; 1%), decyzja pacjenta (3/85; 4%), decyzja badacza (1/85; 1%), utrata w FU (3/85; 4%)</li> <li>• PLC: 7/82 (9%), w tym AE (2/82; 2%), decyzja pacjenta (3/82; 4%), utrata z FU (2/82; 2%)</li> </ul> <p>Pacjenci z odpowiedzią na IXEQ2W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXEQ12W: 4/95 (4%), w tym AE (3/95; 3%), utrata w FU (1/95; 1%),</li> <li>• IXEQ4W: 4/102 (4%), w tym AE (3/102; 3%), utrata w FU (1/102; &lt;1%)</li> <li>• PLC: 4/94 (4%), w tym AE (2/94; 2%), naruszenie protokołu (1/94; 1%), utrata z FU (1/94; 1%)</li> </ul>	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Non-inferiority/Superiority*</i>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT z uwzględnieniem wszystkich pacjentów zrandomizowanych Bp: mITT uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku lub PLC	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5	
<b>Ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego wg Cochrane</b>	Proces randomizacji	Niskie
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niskie
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Dania, Japonia, Kanada, Niemcy, Polska, Rumunia, USA, Węgry, Wielka Brytania)	

## UNCOVER-2

Sponsor badania

Eli Lilly and Co.

Metody oceny stosowane w badaniu

- Jakość życia - skala DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*)
- Nasilenie świądu - Skala oceny nasilenia świądu NRS (ang. *itch Numeric Rating Scale*)

a) Podano łączny odsetek dla wszystkich pacjentów włączonych do badania, niezależnie od ramienia. (IXEQ2W, IXEQ4W, ETA, PLC)  
b) Acytretyna.

c) Ponadto 32% pacjentów stosowało UVB, u 2% pacjentów brak był informacji o stosowanej metodzie fototerapii.

\*Superiority lub non-inferiority względem ETA.

\*\*Inne stosowane leki biologiczne: efilizumab, alefacept, golimumab.

## UNCOVER-3

**Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie wielośrodkowe III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IXE Q4W, IXEQ2W w porównaniu z ETA100 oraz PLC u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą.**

**Badanie w toku (zakończona rekrutacja). Analiza obejmująca fazę indukcji (12 tydz. badania) i okres leczenia podtrzymującego (60 tydz. badania)**

Kryteria włączenia

Kryteria wykluczenia

- 1) Wiek  $\geq$  18 lat;  
2) Łuszczycza plackowata zdiagnozowana  $\geq$  6 mies. przed randomizacją;  
3) BSA  $\geq$  10 (w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu);  
4) Nasilenie łuszczycy ocenione na co najmniej umiarkowane (ocena na podstawie sPGA  $\geq$  3 pkt. i  $\geq$  12 pkt. w skali PASI w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu);  
5) Kwalifikacja do fototerapii lub/i terapii ogólnoustrojowej;
- 1) Łuszczycza krostkowa, wysiewna lub erytrodemia lub łuszczycza wywołana lekami, 2) Klinicznie istotne zaostrzenie nasilenia łuszczycy w ciągu ostatnich 12 mies. przed włączeniem do badania, 3) wcześniejsze leczenie ETA; 4) leczenie terapią systemową (nie biologiczną) lub fototerapią na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) Brak możliwości uniknięcia nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne; 6) Stosowanie innej biologicznej interwencji z odpowiednim okresem „wash-out” tj. infliksymab, adalimumab, alefacept <60 dni, golimumab <90 dni, ustekinumab <8 mies.; rytuksymab lub efilizumab <12 mies. lub inną interwencję biologiczną <5-krotnego czasu półtrwania w odniesieniu do rozpoczęcia badania; 7) Wcześniejsze leczenie natalizumabem lub innym czynnikiem hamującym  $\alpha$ -4-integrynę; 8) Wcześniejsze uczestnictwo lub wycofanie się z tego badania, uczestnictwo w innym badaniu oceniającym IXE lub innych agonistów IL-17; 9) Otrzymanie lub planowane otrzymanie szczepienia w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania lub w trakcie badania; 10) Szczepienie *Bacillus Calmette-Gyuerin* w okresie 12 mies. przed rozpoczęciem badania; 11) Przeprowadzona poważna operacja w okresie 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 12) Choroba limfoproliferacyjna (obecnie lub w wywiadzie); 13) Obecność niekontrolowanych epizodów mózgowych i epizodów sercowo-naczyniowych; 14) Niewyrównana niewydolność serca w wywiadzie; 15) Poważna, niekontrolowana choroba neuropsychiatryczna; 16) Choroba demielinizacyjna obecnie lub w wywiadzie; 17) Poważna infekcja, wymagająca hospitalizacji lub antybiotykoterapii w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; 18) Obecnie lub w wywiadzie infekcja typowa dla zakażenia osoby o obniżonej odporności; 19) Opryszczka lub inna infekcja wirusowa w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; 20) Infekcja obecnie lub w przeszłości w okresie 4 tyg. od rozpoczęcia badania; 21) Temperatura ciała  $\geq$  38°C (100,5°F) w momencie rozpoczęcia badania; 22) Dowód lub podejrzenie aktywnej lub utajonej infekcji TB; 23) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze SBP > 160 mmHg lub DBP > 100 mmHg; 24) Infekcja HIV; 25) Infekcja HBV; 26) Wyniki badań laboratoryjnych na początku badania przekraczające normy (liczba neutrofilii < 1500/ $\mu$ l; liczba limfocytów < 500/ $\mu$ l; liczba płytek krwi < 100 000/ $\mu$ l, AST lub ALT > 2,5xULN, całkowita liczba białych krwinek < 3000/ $\mu$ l, hemoglobina < 8,5 g/dl dla mężczyzn i < 8,0 g/dl dla kobiet, kreatynina w osoczu > 2,0 mg/dl); 27) Uznane za klinicznie istotne, nieprawidłowości w ECG; 28) Alergia na gumę lub lateks; 29) Choroba współistniejąca, która wg badacza wyklucza pacjenta z udziału w badaniu zgodnie z jego protokołem; 30) Oddawanie krwi (> 500 ml w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania) lub planowane oddawanie krwi w czasie trwania badania; 31) Kobiety w trakcie karmienia piersią; 32) Choroby współistniejące lub przeciwwskazania do stosowania ETA.

## Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sPGA w 12 tyg. leczenia z min. redukcją o 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych (ang. *coprimary endpoints*)

**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI90, odsetek pacjentów z PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 w skali sPGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, nasilenie świądu w skali NRS, bezpieczeństwo terapii

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IXEQ2W	IXEQ4W	ETA100	PLC
Liczba pacjentów	385	386	382	193
Wiek w latach, średnia (SD)	46 (13)	46 (13)	46 (14)	46 (12)
Odsetek mężczyzn (%)	66%	67%	70%	71%
Średni czas trwania choroby w	18 (12)	18 (12)	18 (12)	18 (13)

UNCOVER-3					
latach (SD)					
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	28 (17)	28 (16)	28 (17)	29 (17)	
Średni wynik w skali PASI (SD)	21 (8)	21 (8)	21 (8)	21 (8)	
Średni wynik w skali DLQI (SD)	12 (7)	12 (7)	12 (7)	13 (7)	
Odsetek pacjentów z łuszczycą stawową (%)	bd	bd	bd	bd	
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową (%)	Fototerapia: 39% Leki niebiologiczne: 43%	Fototerapia: 40% Leki niebiologiczne: 48%	Fototerapia: 41% Leki niebiologiczne: 47%	Fototerapia: 31% Leki niebiologiczne: 44%	
Terapie stosowane w ramach klasycznej terapii ogólnoustrojowej (%)	MTX		25%		
	Cyklosporyna		5%		
	Retinoidy		8%		
	PUVA		16%		
	Inne		23%		
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi (%)	15%	15%	16%	17%	
Leki stosowane w ramach terapii biologicznej (%)**	Adalimumab	6%	5%	6%	7%
	Etanercept	0%	0%	1%	0%
	Infliksymab	2%	2%	2%	1%
	Ustekinumab	5%	7%	5%	5%
Interwencja i komparator					
Schemat badania	IXEQ2W	IXEQ4W	ETA100	PLC	
	Etap indukcji (RCT): 80 mg IXE podawane podskórnice co 2 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tyg. 0.	Etap indukcji (RCT): 80 mg IXE podawane podskórnice co 4 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.	Etap indukcji (RCT): 50 mg podawane podskórnice 2 razy w tygodniu	Etap indukcji (RCT): 80 mg PLC podawane podskórnice co 4 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tyg. podawane podskórnice co 2 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0.dniu 0.	
Schemat leczenia	Etap przedłużenia/podtrzymania terapii (brak RCT): Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 12-tyg. okres indukcji rozpoczęli leczenie 80 mg IXE podawane podskórnice co 4 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tygodniu 0, pacjenci którzy otrzymywali wcześniej ETA byli poddani 4-tygodniowemu okresowi „wash-out” po czym w 16. tyg. leczenia rozpoczęli terapię 80 mg IXE podawane podskórnice co 4 tyg.. Cały czas trwania terapii wynosił 264 tygodnie, w tym: 12 tyg. terapii indukcyjnej, następnie 48 tyg. leczenia podtrzymującego podawanego z utrzymaniem podwójnego zaślepienia ( <i>double-blind treatment period</i> ), a potem 204 tygodnie otwartej terapii podtrzymującej (łącznie 252 tygodnie leczenia podtrzymującego). Zgodnie z protokołem po zakończeniu 264 tyg. (12 + 252tyg.) pacjenci, którzy otrzymywali badany lek rozpoczęli trwający maksymalnie 24 tyg. okres FU (264–288 tyg.)				
Okres leczenia	264 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza przedłużenia: 252 tyg.)	264 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza przedłużenia: 252 tyg.)	264 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza przedłużenia: 252 tyg.)	264 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. faza przedłużenia: 252 tyg.)	

UNCOVER-3			
<b>Okres obserwacji</b>	288 tyg. (max. OI: 264 tyg., FU: 24 tyg.)	288 tyg. (max. OI: 264 tyg. FU: 24 tyg)	288 tyg. (max. OI: 264 tyg. FU: 24 tyg)
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie leczenia miejscowego (emolienty, środki nawilżające, olejki do kąpieli, preparaty do kąpieli, płatki owsiane lub stosowany miejscowego kwas salicylowy ( $\leq 3\%$ ), kwasy alfa lub beta-hydroksylowe, kortykosteroidy lub preparaty analogowe (w tym w razie potrzeby analogi witaminy). W czasie etapu przedłużenia badania możliwe stosowanie większej ilości innych rodzajów leczenia miejscowego w tym szamponów kortykosteroidowych, smoły węglowej oraz pozostałych rodzajów analogów witaminy D3. Dozwolone stosowanie leczenia objawów AE (zgodnie z protokołem). Kortykosteroidy o słabej mocy mogły być stosowane w obrębie twarzy, pach oraz genitaliów. Stosowanie leczenia miejscowego możliwe do 24 tyg. przed oceną PASI i sPGA.		
Metodyka			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA		
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja centralna 2:2:2:1, stratyfikacja ze względu ośrodki, zastosowanie metody IVRS		
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją, zastosowanie metody „double dummy”		
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXE Q2W: 22/385 (6%), w tym zgon (0/385; 0%), AE (8/385; 2%), brak skuteczności (1/385; &lt;1%), naruszenie protokołu (7/385; 2%), decyzja pacjenta (4/385; 1%), decyzja badacza (2/385; &lt;1%), utrata z FU (0/385; 0%)</li> <li>• IXE Q4W: 26/386 (5%), w tym zgon (0/386; 0%), AE (9/386; 2%), brak skuteczności (2/386; &lt;1%), naruszenie protokołu (8/386; 2%) decyzja pacjenta (4/386; 1%), decyzja badacza (1/386; &lt;1%), utrata w FU (2/386; &lt;1%)</li> <li>• ETA100: 13/382 (3%), w tym zgon 90/382; 0%), AE (4/382; 1%), brak skuteczności (0/382; 0%), naruszenie protokołu (3/382; &lt;1%), decyzja pacjenta (2/382; &lt;1%), decyzja badacza (2/382; &lt;1%) utrata w FU (2/382; &lt;1%)</li> <li>• PLC: 10/193 (5%), w tym zgon (0/193; 0%), AE (2/193; &lt;1%), brak skuteczności (0/193; 0%), naruszenie protokołu (1/193; &lt;1%), decyzja pacjenta (3/193; 2%), decyzja badacza (1/193; &lt;1%), utrata z FU (3/193; 2%)</li> </ul> <p>Faza przedłużenia – zaprzestanie terapii:</p> <p>Pacjenci z grupy przyjmującej w etapie indukcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXE Q2W: 37/363 (10%), w tym zgon (1/363; &lt;1%), AE (14/363; 4%), brak skuteczności (6/363; 2%), kliniczny nawrót (2/363; &lt;1%), decyzja pacjenta (9/363; 2%), decyzja badacz (1/363; &lt;1%) naruszenie protokołu (3/363; &lt;1%), utrata w FU (1/363; &lt;1%)</li> <li>• IXE Q4W: 48/360 (13%), w tym zgon (1/360; &lt;1%), AE (21/360; 6%), brak skuteczności (10/360; 3%), kliniczny nawrót (1/360; &lt;1%), decyzja pacjenta (8/360; 2%), utrata w FU (7/360; 2%)</li> <li>• ETA100: 52/369 (14%), w tym AE (17/369; 5%), brak skuteczności (14/369; 4%), kliniczny nawrót (1/369; &lt;1%), decyzja pacjenta (12/369; 3%), decyzja badacza (1/369; &lt;1%), naruszenie protokołu (4/369; 1%), utrata w FU (3/369; &lt;1%)</li> <li>• PLC: 21/183 (11%), w tym zgon (1/183; &lt;1%) AE (8/183; 4%), brak skuteczności (5/183; 3%), kliniczny nawrót (1/183; &lt;1%), decyzja pacjenta (3/183; 2%), decyzja badacza (2/183; 1%), utrata z FU (1/183; &lt;1%)</li> </ul>		
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Non-inferiority/Superiority*		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT z uwzględnieniem wszystkich pacjentów zrandomizowanych Bp: mITT uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku lub PLC		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	5/5		
<b>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane</b>	Proces randomizacji	Niskie	
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie	
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie	
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie	
	Kompletność danych	Niskie	

UNCOVER-3	
	Selektywne raportowanie wyników
	Niskie
	Inne
	Niskie
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Bułgaria, Chile, Czechy, Francja, Hiszpania, Holandia, Kanada, Meksyk, Niemcy, Polska, Rosja, Rumunia, USA, Węgry)
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly and Co.
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia - skala DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)</li> <li>• Nasilenie świądu - Skala oceny nasilenia świądu NRS (<i>itch Numeric Rating Scale</i>)</li> </ul>

a) Podano łączny odsetek dla wszystkich pacjentów włączonych do badania, niezależnie od ramienia (IXEQ2W, IXEQ4W, ETA, PLC)

b) Acytretyna.

c) Ponadto 25% pacjentów stosowało UVB, u 3% pacjentów brak był informacji o stosowanej metodzie fototerapii.

\**Superiority* lub *non-inferiority* względem ETA

\*\*Inne stosowane leki biologiczne: efalizumab, alefacept, golimumab

IXORA-S	
<b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepięone badanie wieloośrodkowe III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IXEQ2W w porównaniu z UST</b>	
<b>Badanie w toku (zakończona rekrutacja). Analiza śródkresowa obejmuje wyniki po zakończeniu 12-tygodniowej fazy indukcji (brak informacji o punkcie odciążenia danych)</b>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Łuszczycą plackowatą zdiagnozowaną $\geq 6$ mies. przed randomizacją; 3) $\geq 10$ pkt. w skali PASI; 4) Nietolerancja, przeciwskazania lub niepowodzenie leczenia $\geq 1$ rodzaju klasycznej terapii ogólnej (z zastosowaniem np. MTX, cyklosporyny lub fototerapii)	1) Dominująca łuszczycą krostkowa, wysiewna lub erytrodemia 2) Łuszczycą wywołaną lekami w wywiadzie; 3) Brak możliwości uniknięcia nadmiernej ekspozycji na promienie słoneczne w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; 4) Stosowanie leczenia klasycznego ogólnego lub fototerapii w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania lub stosowanie leczenia miejscowego w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; 5) Stosowanie innej biologicznej interwencji z odpowiednim okresem „wash-out” tj. etanercept $< 28$ dni, infliksymab, adalimumab, alefacept $< 60$ dni, golimumab $< 90$ dni, ustekinumab $< 8$ mies.; rytuksymab $< 12$ mies. lub inną interwencję biologiczną $< 5$ krotnego czasu półtrwania w odniesieniu do rozpoczęcia badania; 6) Wcześniejsze stosowanie ustekinumabu lub istnienie przeciwwskazań do ustekinumabu; 7) Wcześniejsze uczestnictwo lub wycofanie się z tego badania, uczestnictwo w innym badaniu oceniającym IXE lub innych agonistów IL-17; 8) Otrzymanie lub planowane otrzymanie szczepienia w okresie 12 tyg przed rozpoczęciem badania lub w trakcie badania; 9) Szczepienie <i>Bacillus Calmette-Gyuerin</i> w okresie 12 mies. przed rozpoczęciem badania; 10) Alergia lub nadwrażliwość na lateks; 11) Przeprowadzona poważna operacja w okresie 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; 12) Choroba nowotworowa w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 13) Poważna niekontrolowana choroba; 14) Poważna infekcja, w okresie 12 tyg. przed rozpoczęciem badania lub poważne zakażenie kości i stawów w ciągu 24 tyg. przed rozpoczęciem badania;
Oceniane punkty końcowe	

**I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI90 w 12. tyg. leczenia

**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI50, odsetek pacjentów z PASI75 i z PAS100 odsetek pacjentów z wyn kiem 0 oraz 0 lub 1 w skali sPGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, nasilenie świądu w skali NRS, ból skóry w skali VAS, bezpieczeństwo terapii

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IXEQ2W	UST45 ( $\leq 100$ kg) / UST90 ( $> 100$ kg)
<b>Liczba pacjentów</b>	136	166
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	42,7 (12,7)	44 (13,3)
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	66%	68%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	bd	bd
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	bd	bd
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	19,9 (8,2)	19,8 (9)

<b>IXORA-S</b>			
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	11,1 (7,2)	12,0 (7,3)	
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	bd	bd	
<b>Terapie stosowane w ramach klasycznej terapii ogólnoustrojowej (%)</b>	<b>MTX</b>	bd	bd
	<b>Cyklosporyna</b>	bd	bd
	<b>Retinoidy</b>	bd	bd
	<b>PUVA</b>	bd	bd
	<b>Inne</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi (%)</b>	bd	bd	
<b>Leki stosowane w ramach terapii biologicznej (%)</b>	<b>Adalimumab</b>	bd	bd
	<b>Etanercept</b>	bd	bd
	<b>Infliksymab</b>	bd	bd
	<b>Ustekinumab</b>	bd	bd
<b>Interwencja i komparator</b>			
<b>Schemat badania</b>	<b>IXEQ2W</b>	<b>UST45 (≤100 kg) / UST90 (&gt;100 kg)</b>	
<b>Schemat leczenia</b>	Etap indukcji (RCT): 80 mg IXE podawane podskórnie co 2 tyg. po zastosowaniu dawki 160 mg w tyg. 0.  Etap leczenia podtrzymującego: 80 mg IXE podawane podskórnie co 4 tyg.	Etap indukcji (RCT): Dawka UST uzależniona od masy ciała pacjentów: 45 mg dla pacjentów ≤100 kg, 90 mg dla pacjentów >100 kg, podawana podskórnie w tyg. 0 i 4  Etap leczenia podtrzymującego: Dawka UST uzależniona od masy ciała pacjentów: 45 mg dla pacjentów ≤100 kg, 90 mg dla pacjentów >100 kg, podawana podskórnie w tyg.: 16, 28. i 40	
<b>Okres leczenia</b>	52 tyg (faza indukcji: 12 tyg., faza podtrzymania: 40 tyg.)	52 tyg (faza indukcji: 12 tyg. Faza podtrzymania: 40 tyg.)	
<b>Okres obserwacji*</b>	64 tyg.(OI:52 tyg., FU:12 tyg.)	64 tyg.(OI:52 tyg., FU:12 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	bd		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA		
<b>Metoda randomizacji</b>	TAK (brak opisu metody)		
<b>Zaślepienie</b>	Informacja o zaślepieniu, brak opisu metody		
<b>Utrata z badania n (%)</b>	bd		
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	bd		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority/Noninferiority</i>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT (PASI90) Bp: ITT		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5		
<b>Ocena ryzyka wystąpienia błędu</b>	Proces randomizacji	Niejasne	

IXORA-S		
systematycznego wg Cochrane	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niejasne
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	Niejasne
	Inne	Niejasne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Holandia, Francja, Hiszpania, Kanada, Niemcy, Polska, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy)	
Sponsor badania	Eli Lilly and Co.	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia - skala DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)</li> <li>• Nasilenie świądu - Skala oceny nasilenia świądu NRS (ang. <i>itch Numeric Rating Scale</i>)</li> </ul>	

\*Brak informacji o maksymalnym czasie leczenia.

### 16.3.2. Badania dla komparatorów

CHAMPION (Saurat 2008)		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ADA* w porównaniu z PLC.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, trwająca $\geq$ 12 mies., w tym choroba stabilna przez $\geq$ 2 mies. 3) BSA $\geq$ 10%; 4) $\geq$ 10 pkt. w skali PASI (zakres 0–72); 5) Kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii; 6) Aktywna łuszczycą mimo leczenia miejscowego; 7) Brak wcześniejszej terapii anti-TNF- $\alpha$ i MTX; 8) Dopuszczano pacjentów z potwierdzonym utajonym zakażeniem gruźlicą, którzy przeszli odpowiednie leczenie profilaktyczne; 9) Wymagane stosowanie środków zapobiegania ciąży u kobiet w wieku rozrodczym i u wszystkich mężczyzn; 10) Możliwość samodzielnego aplikowania zastrzyków podskórnych lub możliwość podania leku przez wykwalifikowany personel	1) Poważne schorzenia hematologiczne, choroby nerek, choroby wątroby (w tym nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych); 2) Choroby demielinizacyjne, nowotwory lub inne schorzenia limfoproliferacyjne (z wyjątkiem skutecznie leczonego, nieprzerzutowego raka płaskonabłonkowego skóry lub raka podstawnomórkowy skóry i/lub rak szyjki macicy <i>in situ</i> wywiadzie); 3) Niedobór odporności; 4) Stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub fototerapii w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) Stosowanie klasycznej terapii ogólnoustrojowej w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 6) Stosowanie leków biologicznych w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania,	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 16 tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia mierzona w skali DLQI, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ADA	PLC
Liczba pacjentów	108	53
Wiek w latach, średnia (SD)	42,9 (12,6)	40,7 (11,4)
Odsetek mężczyzn [%]	65%	66%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	17,9 (10,1)	18,8 (8,7)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	34% (19,9)	28% (16,1)
Średni wynik w skali PASI (SD)	20,2 (7,5)	19,2 (6,9)

<b>CHAMPION (Saurat 2008)</b>		
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	11,8 (6,6)	11,7 (7,0)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>		
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	82% <sup>b</sup>	90% <sup>b</sup>
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	bd	bd
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	ADA w dawce 80 mg (2 razy po 40 mg) podawany podskórnie w 0. tyg. leczenia a następnie 40 mg co 2 tyg. (EOW) leczenia	Identyczne z interwencją PLC podawane podskórnie (dwa zastrzyki) w 0. tyg. leczenia a następnie jeden zastrzyk co dwa tygodnie (EOW) leczenia
<b>Okres leczenia</b>	16 tyg. (faza indukcji: 16 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	26 tyg. (OI: 16 tyg.; FU: 10 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Każdy z pacjentów otrzymywał kwas foliowy w dawce ok. 50 mg QW). Dozwolone stosowanie szamponów bez zawartości kortykosteroidów, słabych emolientów, miejscowych kortykosteroidów o słabej mocy w obrębie dłoni, stóp, twarzy, pachwin oraz pod piersiami (stosowanie na 24 godziny przed wizytą kontrolną)	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Metoda centralna, komputerowa, blokowa (2:2:1), metodą IVRS. Stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy	
<b>Zaślepienie</b>	Informacja o podwójnym zaślepieniu. Zaślepieniu podlegali pacjenci, personel i osoby oceniające wyniki. PLC identyczne z interwencją.	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA40: 4/108 (4%), w tym AE (1/108; &lt;1%), wycofanie zgody pacjenta (2/108; 2%), inna przyczyna (1/108; &lt;1%)</li> <li>• PLC: 5/53 (9%), w tym AE (1/53; 2%), brak skuteczności (4/53; 7%)</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Abbott Laboratories (Abbott Park, IL, U.S.A.)	
IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. <i>Interactive voice response systems</i> ).		
a) W ramach badania CHAMPION dokonano porównania ADA vs MTX vs PLC, jednakże ze względu na przedmiot niniejszej analizy opisano dwa ramiona tj. ADA vs PLC.		
b) Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię i/lub terapię ogólnoustrojową.		
<b>EXPRESS (Reich 2005, Reich 2006, Reich 2007)</b>		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INF w porównaniu z PLC</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanym do ciężkiego trwająca ≥6 mies.; 2) Kwalifikacja do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej; 3) ≥12 pkt. w skali PASI (zakres 0-72); 4) BSA ≥ 10%; 5) Terapia ogólnoustrojowa i fototerapia zakończona w 1. mies. przed badaniem; 6) Leczenie miejscowe zakończone 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.	1) Ryzyko wystąpienia poważnych infekcji, choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica w wywiadzie; 2) Uprzednia terapia INF i innymi lekami anty-TNF- $\alpha$	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 10. tyg. leczenia		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, ocena nasilenia choroby za pomocą skali NAPSII odpowiedź na leczenie w NAPSII, jakość życia oceniana skalą DLQI i kwestionariuszem SF-36; ocena produktywności pacjenta za pomocą skali VAS, bezpieczeństwo terapii		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>INF</b>	<b>PLC</b>



<b>EXPRESS (Reich 2005, Reich 2006, Reich 2007)</b>		
<b>Liczba pacjentów</b>	301	77
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	42,6 (11,7)	43,8 (12,6)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	69%	79%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	19,1 (11,0)	17,3 (11,1)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	34% (19)	36% (18)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	22,9 (9,3)	22,8 (8,7)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	12,7 (7,0)	11,8 (7,5)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	43% (PUVA)	46% (PUVA)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową [%]</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	bd	bd
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	INF w dawce 5 mg/kg podawany dożylnie w 0., 2., 6. tyg. leczenia, a następnie co 8 tyg. do 46 tyg. leczenia	PLC podawany dożylnie w 0., 2., 6., 14., 22. tyg. leczenia
<b>Okres leczenia</b>	46 tyg. (faza indukcji: 10 tyg., faza podtrzymania: 14 tyg., cross-over w 24 tyg. dla grupy PLC (pacjenci z grupy PLC przeszli na INF (5 mg/kg) w 24, 26, 30 tyg. a następnie co 8. tyg. do 46 tyg. leczenia))	
<b>Okres obserwacji</b>	66 tyg <sup>a</sup> . (OI: 46 tyg.; FU: 20 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie leczenia miejscowego w postaci 2,5% hydrokortyzonu lub zamiennika w obrębie twarzy i/lub krocza, po 10 tyg. leczenia	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja 4:1, metoda minimalizacyjna z zastosowaniem rzutu monetą ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy; alokacja za pomocą metody IVRS.	
<b>Zaślepienie</b>	Informacja o podwójnym zaślepieniu, zaślepieniu podlegali pacjenci, personel i osoby oceniające wyniki, PLC identyczne z interwencją	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Faza indukcji – nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF: 3/301 (&lt;1%) – brak opisu przyczyny</li> <li>• PLC: 0/77 (0%)</li> </ul> <p>Faza indukcji (10 tyg.) i faza podtrzymania (do 24 tyg.) – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF: 32/301 (11%), w tym AE (20/301; 7%), niezadowolająca skuteczność (2/301; &lt;1%), zgon (1/301; &lt;1%), inna przyczyna (9/301; 3%).</li> <li>• PLC: 9/77 (12%), w tym AE (3/77; 4%), niezadowolająca skuteczność (5/77; 6%), inne przyczyna (1/77; 1%)</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Centocor, and Schearing Plough.	

IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. *Interactive voice response systems*).

a) W 66 tyg. badania, u części pacjentów (n = 169) przeprowadzono dodatkową analizę próbek krwi.

<b>REVEAL (Menter 2008, Revicki 2007, Armstrong 2016)</b>	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INF w porównaniu z PLC</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczycza trwająca $\geq$ 6 mies.; 3) Stabilna łuszczycza plackowata przez $\geq$ 2 mies. przed badaniem kwalifikacyjnym; 4) Stwierdzona łuszczycza plackowata o	1) Objawy neurologiczne choroby demielinizacyjnej centralnego układu nerwowego, chorób nowotworowych lub chorób limfoproliferacyjnych (inne niż skutecznie leczony

REVEAL (Menter 2008, Revicki 2007, Armstrong 2016)		
BSA $\geq 10\%$ ; 4) $\geq 12$ pkt. w skali PASI (zakres 0–72) na pierwszej wizycie kontrolnej; 5) Dopuszczono pacjentów z potwierdzonym utajonym zakażeniem gruźlicy, którzy rozpoczęli odpowiednie leczenie profilaktyczne przed podaniem leku badanego; 7) Stosowanie środków antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym	nowotwór skóry niebędący czerniakiem lub zlokalizowany <i>in situ</i> nowotwór szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej; 2) Stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub fototerapii UVB w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 3) Stosowanie PUVA lub konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 4) Stosowanie efalizumabu w ciągu 6 tyg. lub innych leków biologicznych w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 16 tyg. leczenia. i utrata odpowiedzi na leczenie po 33 tyg. leczenia i/lub przed 52. tyg. leczenia		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, ocena odczuwanego bólu wynikającego z łuszczycy i bólu stawów w skali VAS, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ADA	PLC
Liczba pacjentów	814	398
Wiek w latach, średnia (SD)	44,1 (13,2)	45,4 (13,4)
Odsetek mężczyzn [%]	67%	65%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	18,1 (11,9)	18,4 (11,9)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	25,8 (15,5)	25,6 (14,8)
Średni wynik w skali PASI (SD)	19,0 (7,1)	18,8 (7,1)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	11,3 (6,6)	11,4 (7,0)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	17%	15%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	23% <sup>a</sup>	22% <sup>a</sup>
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	12%	13%
Interwencja i komparator		
<b>Schemat leczenia</b>	ADA w dawce 80 mg (dwa razy po 40 mg) podawany podskórnie w 0. tyg. leczenia a następnie 40 mg co dwa tyg. (EOW) leczenia (tydzień 1-52).	PLC (dwa zastrzyki) podawany podskórnie w 0. tyg. leczenia a następnie jeden zastrzyk co dwa tyg. (EOW) leczenia (tydzień 1-52).
<b>Okres leczenia</b>	52 tyg.: (faza indukcji: 16 tyg. , faza podtrzymania : 17 tyg. (pacjenci z obu badanych grup, którzy w fazie indukcji uzyskali PASI75 rozpoczęli leczenie ADA, pacjenci, którzy nie uzyskali PASI75 rozpoczęli w 17 tyg, fazę przedłużenia z zastosowaniem ADA, która trwała do 52. tyg.), faza utraty odpowiedniej odpowiedzi: 19 tyg. (pacjenci z fazy podtrzymania stosujący ADA, u których uzyskano PASI75 w 33 tyg. zostali ponownie zrandomizowani i kontynuowali leczenie z zastosowaniem ADA lub PLC, pacjenci, którzy w fazie podtrzymania nie uzyskali PASI75 rozpoczęli przedłużenie badania z zastosowaniem ADA, które trwało do 52. tyg badania)	
<b>Okres obserwacji</b>	62 tyg. (OI: 52 tyg., FU: 10 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie kortykosteroidy o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie dłoni, stóp, twarzy oraz sąsiadujących obszarów skóry	
Metodyka		
<b>Metoda randomizacji</b>	Brak opisu metody randomizacji; alokacja metodą IVRS. Stratyfikacja 2:1 (faza indukcji) oraz w fazie utraty odpowiedniej odpowiedzi (1:1) dla pacjentów z terapią aktywną w fazie indukcji	
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją.	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • ADA (40): 31/814 (4%), w tym AE (10/814; 1%), wycofanie zgody pacjenta (6/814; <1%),	

**REVEAL (Menter 2008, Revicki 2007, Armstrong 2016)**

utrata w FU (6/814; <1%), brak skuteczności (2/814; <1%), inna przyczyna (7/814; <1%)  
 • PLC: 43/398 (11%), w tym AE (4/398; 1%), wycofanie zgody pacjenta (9/398; 2%), utrata w FU (8/398; 2%), brak skuteczności (17/398; 4%), inna przyczyna (5/398; 1%)

**Testowana hipoteza wyjściowa***Superiority***Sponsor badania**

AbbVie Inc.

IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. *Interactive voice response systems*).

a) Terapia lekami niebiologicznymi.

**Yang 2012**

**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo INF w porównaniu z PLC w populacji chińskiej**

**Kryteria włączenia**

1) Wiek 18–65 lat; 2) Łuszczycza trwająca  $\geq 6$  mies.;  
 3) Brak odpowiedzi na konwencjonalną terapię ogólnoustrojową (w tym na: cyklosporynę, MTX, acytretynę) jako wcześniejsze leczenie; 4) Łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z oceną  $\geq 12$  pkt. w skali PASI (Zakres 0-72) i BSA  $\geq 10\%$

**Kryteria wykluczenia**

1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Przewlekła choroba zakaźna lub zakażenia oportunistyczne; 3) Poważna infekcja w ciągu 2 mies. przed kwalifikacją; 4) Gruźlica (aktywna lub utajona) w wywiadzie; 5) Ciąża lub ciąża planowana w ciągu 12 mies. od rozmowy kwalif. kującej do badania; 6) Choroba limfoproliferacyjna; 7) Aktywna choroba nowotworowa lub historia choroby nowotworowej w ciągu 5 lat. (z wyjątkiem podstawnomórkowego nowotworu skóry, który wcześniej wycięto bez objawów nawrotu)

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 w 10 tyg. leczenia**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, bezpieczeństwo terapii**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	INF	PLC
<b>Liczba pacjentów</b>	84	45
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	39,4 (12,3)	40,1 (11,1)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	71%	78%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	16,0 (10,8)	16,0 (8,9)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	bd	bd
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	23,9 (10,7)	25,3 (12,7)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	14,4 (6,2)	14,4 (6,3)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	bd	bd
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	INF w dawce 5 mg/kg podawany dożylnie w dniu rozpoczęcia terapii (tydzień 0.) i w 2., 6. tyg. leczenia a następnie co 8. tyg. w 14-22 tyg. leczenia.	PLC podawane dożylnie (tydzień 0) i w 2., 6. tyg. leczenia a następnie co 8. tyg. w 14-22 tyg. leczenia.
<b>Okres leczenia</b>	22 tyg. (faza indukcji: 10 tyg., faza podtrzymania: 12 tyg. (pacjenci z grupy PLC otrzymali INF (5 mg/kg) w tyg. 10, 12 i 16),	
<b>Okres obserwacji</b>	26 tyg. (OI: 22 tyg.; FU: 4 tyg.)	

Yang 2012	
Kointerwencje	bd
Metodyka	
Metoda randomizacji	Informacja o randomizacji (2:1), brak opisu metody randomizacji
Zaślepienie	Informacja o podwójnym zaślepieniu. PLC identyczne z interwencją
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF: 4/84 (1%), ze względu na AE</li> <li>• PLC: 1/45 (2%), ze względu na AE</li> </ul>
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Sponsor badania	bd

PEARL (Tsai 2011)		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 w porównaniu z PLC w tajwańskiej i koreańskiej populacji		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 20 lat; 2) Populacja koreańska/tajwańska; 3) Łuszczycy plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; 4) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI (Zakres 0–72); 5) BSA $\geq$ 10%; 6) Kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii; 7) Dopuszczono do badania pacjentów z gruźlicą utajoną o ile gruźlica aktywna była wykluczona i zastosowano odpowiednie leczenie dla gruźlicy utajonej albo przed albo równocześnie z przyjęciem pierwszej dawki	1) Leczenie łuszczycy z zastosowaniem: terapii biologicznej w ciągu 3 mies., leków ogólnoustrojowych lub fototerapii w ciągu 4 tyg., leków miejscowych w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; 2) Przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna; 3) Choroba nowotworowa; 4) Pacjenci z niedawno zdiagnozowaną gruźlicą utajoną	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia Pozostałe PK: Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UST45	PLC
Liczba pacjentów	61	60
Wiek w latach, średnia (SD)	40,9 (12,7)	40,4 (10,1)
Odsetek mężczyzn [%]	82%	88%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	11,9 (7,5)	13,9 (7,3)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	41,8 (24,4)	35,8 (21,4)
Średni wynik w skali PASI (SD)	25,2 (11,9)	22,9 (8,6)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	16,1 (6,1)	15,2 (7,0)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	80% <sup>a</sup>	86,7% <sup>a</sup>
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową [%]	71% <sup>b</sup>	72% <sup>b</sup>
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	21%	15%
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	UST w dawce 45 mg podawany podskórnie	PLC podawany podskórnie w 0., 4. tyg.

PEARL (Tsai 2011)	
	w 0., 4., 16 tyg. leczenia leczenia
<b>Okres leczenia</b>	36 tyg. (faza indukcji: 12 tyg. (w celu zachowania zaślepienia podanie PLC dla grupy UST w postaci zastrzyku w 12 tyg. leczenia oraz cross-over w 12 tyg. dla grupy PLC (pacjenci z grupy PLC przeszli na UST (45 mg) w 12, 16 tyg.), faza podtrzymania: 24 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>	36 tyg. (OI: 16 tyg.; FU: 20 tyg.)
<b>Kointerwencje</b>	bd
Metodyka	
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja 1:1, metoda minimalizacji z zastosowaniem rzutu monetą ze stratyfikacją ze względu na stronę badania oraz masę ciała ( $\leq 65$ kg, $>65$ kg), zastosowanie metody IVRS.
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją.
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45: 4/61 (7%), w tym niespełnienie kryteriów włączenia (2/61; 3%), brak skuteczności (1/61; 2%), wycofanie zgody pacjenta (1/61; 2%)</li> <li>• PLC: 5/60 (8%), w tym AE (3/60; 5%), brak skuteczności (2/60; 3%)</li> </ul>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Sponsor badania</b>	Centocor, Inc.

IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. *Interactive voice response systems*).

a) Fototerapia z włączeniem promieniowania UVB i psoralen plus UVA.

b) Konwencjonalne środki ogólnoustrojowe z włączeniem psoralen plus UVA, MTX, aciterin i cyklosporyna.

CLEAR (Thaci 2015, Blauvelt 2017,)		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy, bez kontroli PLC w oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEC w porównaniu z UST45 (<math>\leq 100</math> kg) / UST90 (<math>&gt;100</math> kg)</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Łuszczycy plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, trwająca $\geq 6$ mies.; 3) Słaba kontrola choroby po wcześniejszym leczeniu miejscowym, fototerapia, terapia ogólnoustrojowa (konwencjonalna lub biologiczna) lub połączenie terapii; 4) BSA $\geq 10\%$ ; 5) $\geq 12$ pkt. w skali PASI (zakres 0-72); 6) 3–4 pkt. w skali IGA	1) Łuszczycy inna niż plackowata; 2) Uprzednia terapia IL-17A/IL-17 receptor A lub IL-12/IL-23; 3) Choroba nowotworowa w ciągu 5 lat; 4) Medyczne lub psychiczne warunki, które według badacza wykluczają przestrzeganie protokołu.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI90 w 16 tyg. leczenia		
<b>Pozostałe PK:</b> Jakość życia oceniana w skali HRQOL, w tym w skali DLQI, odsetek pacjentów z PASI75, PASI100, bezpieczeństwo terapii, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali IGA		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SEC	UST45 ( $<100$ kg) / UST90 ( $>100$ kg)
<b>Liczba pacjentów</b>	337	339
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	45,2 (14,0)	44,6 (13,7)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	68%	74%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	19,7 (12,9)	16,1 (11,2)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	32,6 (17,8)	32,0 (16,8)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	21,7 (8,5)	21,5 (8,1)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD) [</b>	13,4 (7,6)	13,2 (7,6)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	bd	bd

CLEAR (Thaci 2015, Blauvelt 2017,)		
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową [%]</b>	65%	66%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	14%	13%
Interwencja i komparator		
<b>Schemat leczenia</b>	SEC w dawce 300 mg podawany podskórnie w 0., 1., 2., 3. tyg. badania a następnie co 4. tyg	UST w dawce 40 mg dla 100 kg lub 90 mg dla >100 kg podawany podskórnie w 0., 4. tyg. badania a następnie co 12 tyg.
<b>Okres leczenia</b>	52 tyg. (faza indukcji: 16 tydz.; faza podtrzymania: 36 tyg.) W celu utrzymania zaślepienia zastrzyki z PLC dopasowane do schematu SEC podawane pacjentom w grupie UST.	
<b>Okres obserwacji</b>	52 tyg. (OI: 52 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Stosowanie kointerwencji takich jak terapia ogólnoustrojowa i leczenie miejscowe w terapii łuszczycy było niedozwolone z wyjątkiem leczenia w pogorszeniu łuszczycy (zastosowanie beta blokerów, blokerów kanału wapniowego, lit, jeśli przyjmowano stabilną dawkę leków przez < 4 tyg. przed zastosowaniem pierwszej dawki).	
Metodyka		
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja komputerowa 1:1, ze stratyfikacją ze względu na masę ciała ( $\leq 100$ kg, $> 100$ kg); metoda IVRS	
<b>Zaślepienie</b>	Informacja o podwójnym zaślepieniu. Zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze, personel i osoby oceniające wyniki po 16 tygodniu badania. Wyznaczony zespół badawczy wykonujący 16-tyg. analizę był niezależny. Oznaczenie dawki podawanej interwencji na etykiecie.	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SEC: 25/337 (7%), w tym AE (7/337; 2%), utrata w FU (4/337; 1%), ciąża (1/337; &lt;1%) naruszenie protokołu (3/337; &lt;1%), decyzja pacjenta lub opiekuna (10/337; 3%)</li> <li>• UST (40 i 90): 41/339 (12%), w tym AE (8/339; 2%), brak skuteczności (1/339; &lt;1%), utrata w FU (6/339; 2%), naruszenie protokołu (3/339; &lt;1%), decyzja pacjenta lub opiekuna (17/339; 5%), decyzja lekarza (1/339; &lt;1%), niezgodność leczenia w badaniu (2/339; &lt;1%), problemy techniczne (1/339; &lt;1%), zgon (1/339; &lt;1%), badanie przerwane przez organizatora (1/339; &lt;1%)</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority	
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharma AG	
IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. <i>Interactive voice response systems</i> ).		
Gottlieb 2003		
<b>Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA50 w porównaniu z PLC</b>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Aktywna i stabilna łuszczycza plackowata; 3) BSA $\geq 10\%$ ; 4) Co najmniej 1 wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia (jak metoksalen plus UVA, UVB, retinoidy doustne, cyklosporyna lub MTX)		1) Stosowanie PUVA i terapii ogólnoustrojowej w ciągu 4 tyg. od przyjęcia pierwszej dawki leku w badaniu; 2) Stosowanie UVB, miejscowych kortykosteroidów, witaminy A lub analogów witaminy D lub antralin w ciągu 2 mies. od rozpoczęcia terapii; 3) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 4) Inne schorzenia skóry; 5) Inne istotne warunki medyczne, które mogłyby wpływać na wyniki badania
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, , jakość życia oceniane za pomocą skali DLQI, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA50	PLC
<b>Liczba pacjentów</b>	57	55

Gottlieb 2003		
Wiek w latach, średnia (zakres)	48,2 (25–72)	46,5 (18–77)
Odsetek mężczyzn [%]	58%	67%
Średni czas trwania choroby w latach (SE)	23 (1,6)	20 (1,7)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SE) [%]	30 (2,3)	34 (3,0)
Średni wynik w skali PASI (SE)	17,8 (1,1)	19,5 (1,3)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową [%]	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ETA w dawce 25 mg podawany podskórnie (autoiniekcja) dwa razy w tyg. (BIW) przez 24 tyg. leczenia	PLC podawany podskórnie (autoiniekcja) dwa razy w tyg. (BIW) przez 24 tyg. leczenia
Okres leczenia	24 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., okres podtrzymania: 12tyg.)	
Okres obserwacji	24 tyg. (OI: 24 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone miejscowe stosowanie kortykosteroidów o słabej mocy, szamponów z zawartością smoły w stałej dawce w obrębie głowy, pachy oraz pachwin.	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja komputerowa, blokowa	
Zaślepienie	Informacja o podwójnym zaślepieniu. Zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze oraz personel przez cały okres badania. PLC identyczne z interwencją.	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA50: 4/57 (7%), w tym AE (2/57; 3%), brak skuteczności (3/57; 5%)</li> <li>• PLC: 15/55 (27%), w tym AE (2/55; 4%), brak skuteczności (9/55; 16%), utrata w FU (1/55; 2%), odmowa pacjenta (1/55; 2%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	Immunex Corp	

van de Kerkhof 2008	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA50 w porównaniu z PLC	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Stabilna łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w badaniach kwalifikacyjnych; 3) BSA $\geq$ 10%; 4) $\geq$ 10 pkt. w skali PASI (zakres 0–72). 5) Brak odpowiedzi, przeciwwskazanie lub nietolerancja na co najmniej 1 terapię ogólnoustrojową lub fototerapię; 6) Pacjenci nie leczeni: ETA, anty-TNF-A lub inne inhibitory TNF-A; 7) Alefacept, efalizumab, czynniki anty-CD4, interleukina-2 białka fuzyjne błonicy $\geq$ 6 mies.; 8) Terapia UVA lub UVB, PUVA, terapia ogólnoustrojowa (MTX, cyklosporyna, aceterin, fumarany) lub kortykosteroidy doustne lub pozajelitowe $\geq$ 1 mies.; 9) Kortykosteroidy o dużym stężeniu, preparaty analogowe witaminy A lub D, inhibitory kalcineuryny (pimekrolimus lub takrolimus) stosowane miejscowo $\geq$ 2 tyg.	1) Aktywna krope kowa, skórna i krostkowa łuszczycza plackowata w badaniach kwalifikacyjnych lub inne aktywne schorzenia skóry; 2) Poważna infekcja skóry w ciągu 1 mies. w badaniu kwalifikacyjnym lub badaniu kontrolnym; 3) BMI $>$ 38 kg/m <sup>2</sup>

van de Kerkhof 2008		
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA50	PLC
Liczba pacjentów	96	46
Wiek w latach, średnia (SD)	45,9 (12,8)	43,6 (12,6)
Odsetek mężczyzn [%]	61%	54%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	19,3 (11,3)	17,3 (8,2)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	26,5 (15,0)	30,9 (17,8)
Średni wynik w skali PASI (SD)	21,4 (9,3)	21,0 (8,7)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	70%	70%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową [%]	49%	47%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ETA w dawce 50 mg o podawany podskórnie (autoiniekcja) raz w tyg. (QIW) przez 12 tyg. leczenia, a następnie 50 mg do 24 tyg. leczenia	PLC osobiście podawany podskórnie (autoiniekcja) raz w tyg. (QIW) przez 12 tyg. leczenia
Okres leczenia	24 tyg. (faza indukcji: 12 tyg.; faza przedłużenia (brak zaślepienia) 12 tyg. (pacjenci z gr. PLC otrzymywali ETA w dawce 50 mg podawany raz w tyg.(QW)))	
Okres obserwacji	24 tyg. (OI: 24 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone miejscowe stosowanie kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin. Stosowanie kortykosteroidów było niedozwolone w obrębie innych obszarów ciała włącznie z rękami i stopami. Dawki kortykosteroidów były stałe przez ≤ 2 mies. przed wizytą kontrolną i do końca okresu badania.	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja 2:1, metodą komputerową ( <i>Clinical Operations Randomization Environment System</i> ), stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy	
Zaślepienie	Informacja o podwójnym zaślepieniu. Zaślepieniu podlegali pacjenci, lekarze. PLC identyczne z interwencją.	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA50: 6/96 (6%), w tym AE (3/96; 3%), brak skuteczności (2/96; 2%), inna przyczyna (1/96; 1%)</li> <li>• PLC: 10/46 (22%), w tym AE (3/46; 6%), brak skuteczności (4/46; 9%), inna przyczyna (3/46; 6%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Sponsor badania	Wyeth Pharmaceuticals	
Cai 2016		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo		



Cai 2016		
ADA w porównaniu z PLC w populacji chińskiej		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczycyca trwająca $\geq$ 6 mies. i stabilna łuszczycyca plackowata w tym choroba stabilna przez $\geq$ 2 mies. przed badaniem kwalifikacyjnym i w wywiadzie; 3) Łuszczycyca plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w wywiadzie; 4) Brak odpowiedzi lub nietolerancja na wcześniejszą terapię ogólnoustrojową; 5) BSA $\geq$ 10%; 6) $\geq$ 10 pkt. w skali PASI (zakres 0–72); 7) $\leq$ 3 pkt. w skali PGA (zakres 0–5); 9) Leczenie miejscowe, UVA, PUVA trwające $\leq$ 14 lub 28 dni przed wywiadem	1) Wcześniejsze leczenie biologiczne lub inna terapia ogólnoustrojowa przeciw łuszczycy (włącznie z ADA) w ciągu 28 dni przed wizytą kwalifikacyjną; 2) Łuszczycyca skórna, krostkowa, łuszczycyca indukowana lekami lub łuszczycyca pogorszona leczeniem lub początkowa łuszczycyca kropie kowa; 3) Inne aktywne choroby skóry i infekcje skóry; 4) Kobiety w ciąży, zamierzające zajść w ciążę podczas badania lub 150 dni po zastosowaniu ostatniej dawki w badaniu; 5) Choroba demielinizacyjna, niektóre zakażenia lub zdarzenia sercowo-naczyniowe; 6) Niektóre choroby nowotworowe; 7) Nieprawidłowe wyniki badań; 8) Aktywna gruźlica; 9) Niedobór odporności lub obniżona odporność; 10) Znaczące nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w badaniach kwalifikacyjnych	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, odsetek pacjentów z PASI90, PASI100, , jakoś ć życia oceniana skalą DLQI ,jakoś ć życia oceniana kwestionariuszem SF-36, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ADA	PLC
Liczba pacjentów	338	87
Wiek w latach, średnia (SD)	43,1 (11,9)	43,8 (12,4)
Odsetek mężczyzn [%]	75%	67%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	14,8 (10,1)	15,8 (10,3)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	42,6 (21,7)	39,3 (22,5)
Średni wynik w skali PASI (SD)	28,2 (12)	25,6 (11,0)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	14,7 (7,1)	13,4 (7,1)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową [%]	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ADA w dawce 80 mg (dwa razy 40 mg zastrzyk) podawany podskórnie w 0. tyg. leczenia a następnie 40 mg co 2 tyg. (EOW) leczenia	Identycznie wyglądające PLC podawane podskórnie (dwa zastrzyki) w 0. tyg. leczenia a następnie jeden zastrzyk co 2 tyg. (EOW) leczenia
Okres leczenia	24 tyg. (faza indukcji: 12 tyg.; faza podtrzymania: 12 tyg. (pacjenci z gr. PLC otrzymali ADA w pojedynczej dawce 80 mg w 12 tyg. leczenia; wszyscy pacjenci otrzymali ADA w dawce 40 mg co dwa tyg. (EOW) leczenia od 13 tyg.)	
Okres obserwacji	34 tyg. (OI: 24. tyg.; FU: 10. tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie kortykosteroidów doustne lub w postaci zastrzyków.	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja 4:1, metoda blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy; metoda IVRS lub IWRC.	
Zaślepienie	Informacja o podwójnym zaślepieniu. Zaślepieniu podlegali pacjenci, personel i osoby oceniające wyniki. PLC identyczne z interwencją.	

Cai 2016	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii • ADA : 5/425 (1%), w tym AE (2/338; ≤1%), wycofanie zgody (1/338; ≤1%) • PLC: 2/87 (2%), w tym wycofanie zgody (1/87; 1%)
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Sponsor badania	AbbVie Inc

IVRS/IWRC - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. *Interactive voice/web response systems*).

Bachelez 2015, Valenzuela 2016	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wielośrodkowe badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ADA, tofacytynibu w porównaniu z PLC*.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Przewlekła i stabilna łuszczycza plackowata trwająca ≥ 12 mies.; 3) Kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii; 4) ≥12 pkt. w skali PASI (zakres 0-72); 5) PGA o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; 6) BSA ≥ 10%; 7) Brak odpowiedzi, przeciwwskazanie lub nietolerancja na ≤1 konwencjonalną terapię ogólnosystemową (włącznie z terapią UVA) w leczeniu łuszczycy plackowatej; 8) Dozwolone terapie towarzyszące w leczeniu łuszczycy washout na: ≤2. tyg. dla leczenia miejscowego (za wyjątkiem nieleczniczych emolientów, kortykosteroidów o słabej sile stosowanych miejscowo tylko do dłoni, stóp, twarzy, pachwin, preparatów z kwasem salicylowym, szamponów wolnych od kortykosteroidów) oraz fototerapii UVB, ≤2. tyg. dla leczenia ogólnoustrojowego (z wyłączeniem terapii lekami biologicznymi i PUVA), ≤8. tyg. dla stosowania ADA, INF i alfaceptu, ≤12. tyg. terapię doświadczalne i UST.	1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Łuszczycza indukowana lekami; 3) Terapia ogólnoustrojowa; 4) Uprzednio leczeni lub z przeciwwskazaniem do stosowania ETA; 5) Brak odpowiedzi na inh bitor anti-TNF-A; 6) Dowody aktywnej infekcji; 7) Uprzednie badanie z udziałem tofacitinib, podawanego doustnie.; 8) Poważna infekcja w ciągu 6. mies. przed badaniem; 9) Uprzednia infekcja z terapią przeciwbakteryjną w ciągu 2. tyg. przed badaniem.

Oceniane punkty końcowe
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA w 12 tyg. leczenia
<b>Pozostałe PK:</b> PROs: jakość życia ≤5 w skali DLQI, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PtGA oraz nasilenie łuszczycy w skali ISI, odsetek pacjentów z PASI50, PASI100, bezpieczeństwo terapii, jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36, jakość życia oceniana kwestionariuszem EQoL-5D, ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza Psoriasis Quality of Life-12, ocena wykorzystania zasobów leczenia łuszczycy, satysfakcja z leczenia, farmakokinetyka

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA50	PLC
Liczba pacjentów	335	107
Wiek w latach, średnia (zakres)	42,0 (18–74)	46,0 (21–81)
Odsetek mężczyzn [%]	70%	66%
Średni czas trwania choroby w latach (zakres)	18,0 (1–62)	17,0 (1–57)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (zakres) [%]	25 (9,5–93,0)	26 (11,0–79,0)
Średni wynik w skali PASI (zakres)	19,4 (12,0–63,6)	19,5 (12,4–54,6)
Średni wynik w skali DLQI (SE)	12,7 (0,4)	12,3 (0,7)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	72%	71%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową [%]	94% <sup>a</sup>	93% <sup>a</sup>
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	11% <sup>b</sup>	11% <sup>b</sup>

Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnie 2 razy w tyg. (BIW) w interwałach 3-4 dniowych przez 12 tyg. leczenia.	PLC podawany podskórnie 2 razy w tyg. (BIW) w interwałach 3-4 dniowych przez 12 tyg. leczenia.

<b>Bachelez 2015, Valenzuela 2016</b>	
<b>Okres leczenia</b>	Faza indukcji: 12 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>	14-16 tyg. (OI: 12 tyg.; FU: 2-4 tyg.)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Metodyka</b>	
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja 3:3:3:1, metoda komputerowa, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy oraz liczbę stosowanych wcześniej nieskutecznie klasycznych terapii systemowych (<3 oraz ≥3); metoda IVRS lub IWRS
<b>Zaślepienie</b>	Informacja o podwójnym zaślepieniu. Zaślepieniu podlegali pacjenci i personel. PLC identyczny z interwencją.
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Faza indukcji – nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA50: 1/336 (&lt;1%) – naruszenie protokołu</li> <li>• PLC: 1/108 (&lt;1%) – przyczyna nieznaną</li> </ul> <p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA50: 22/335 (7%), w tym AE (11/335; 3%), brak skuteczności (2/335, &lt;1%), utrata w FU (2/335; &lt;1%), wycofanie zgody (2/335; &lt;1%), inna przyczyna (4/355; 1%)</li> <li>• PLC: 12/107 (11%), w tym AE (4/107; 4%), brak skuteczności (3/107; 3%), utrata w FU (2/107; 2%), wycofanie zgody (2/107; 2%), inna przyczyna (1/107; ; &lt;1%)</li> </ul>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Sponsor badania</b>	Pfizer Inc. Medical

IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. *Interactive voice response systems*).

\*W ramach badania dokonano porównania ADA vs tofacytinib vs PLC, jednakże ze względu na przedmiot niniejszej analizy opisano dwa ramiona tj. ETA vs PLC.

a) Terapia ogólnoustrojowa (konwencjonalna ogólnoustrojowa, biologiczna i/lub fototerapia).

b) Włącznie z pacjentami z przeciwwskazaniem do leczenia biologicznego.

<b>ACCEPT (Griffiths 2010)</b>			
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 oraz UST90 w porównaniu z ETA100</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek ≥ 18 lat, 2) Łuszczycą plackowatą, trwająca ≥6 mies.; 3) Kwalifikacja do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego; 4) ≥12 pkt. w skali PASI (Zakres 0-72); 5) ≥3 pkt. w skali PGA (zakres 0–5); 6) BSA ≥ 10%; 7) Brak odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania ≥ 1 metody konwencjonalnego leczenia ogólnoustrojowego (tj. metotreksat, cyklosporyna, PUVA); 8) Brak wcześniejszej terapii UST lub ETA		1) Inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy; 2) Łuszczycą indukowaną lekami; 3) Poważna infekcja w niedługim czasie przed przystąpieniem do badania, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna w wywiadzie, 4) Choroba nowotworowa; 5) Leczenie konwencjonalnymi lekami ogólnoustrojowymi w przebiegu 4 tyg., lekami miejscowymi w przebiegu 2 tyg., badanymi produktami leczniczymi w przebiegu 4 tyg. (lub 5 okresów półtrwania), lekami biologicznymi w przebiegu 3 mies. (lub 5 okresów półtrwania) przed przystąpieniem do badania.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, odsetek pacjentów z PASI90, nawroty choroby, bezpieczeństwo.			
<b>Charakterystyka populacji</b>			
<b>Cecha populacji</b>	<b>ETA100</b>	<b>UST45</b>	<b>UST90</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	347	209	347
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	45,7 (13,4)	45,1 (12,6)	44,8 (12,3)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	71%	64%	67%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	18,8 (12,1)	18,9 (11,8)	18,7 (11,8)

ACCEPT (Griffiths 2010)			
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	23,8 (13,9)	26,7 (17,8)	26,1 (17,6)
Średni wynik w skali PASI (SD)	18,6 (6,2)	20,5 (9,2)	19,9 (8,4)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	65%	66%	66%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	57%	62%	52%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	12%	12%	10%
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	ETA w dawce 50 mg podawane podskórnym 2 razy w tygodniu (BIW)	UST w dawce 45 mg podawany podskórnym w 0. i 4 tyg. leczenia	UST w dawce 90 mg podawany podskórnym w 0. i 4 tyg. leczenia
Okres leczenia	44 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., faza przerywania leczenia: 4 tyg., cross-over: 28 tyg. (pacjenci z grupy ETA bez odpowiedzi otrzymywali dwie dawki UST (90 mg) w tyg. 16. i 20., a pacjenci z grup UST bez odpowiedzi otrzymywali dodatkową dawkę UST (45 lub 90 mg, zależnie od wcześniejszego przydziału do grup) w tyg. 16))		
Okres obserwacji	64 tyg. (OI: 44 tyg.; FU:20 tyg)		
Kointerwencje	bd		
Metodyka			
Metoda randomizacji	Randomizacja 5:3:5, metoda adaptacyjna ze stratyfikacją ze względu na ośrodek i na masę ciała (<90 kg; ≥90 kg)		
Zaślepienie	Zaślepienie względem dawek UST. Całe badanie nie miało charakteru zaślepionego		
Utrata z badania n (%)	<p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA100: 11/351 (3%), w tym AE (5/347; 1%), utrata w FU (1/347; &lt;1%), inna przyczyna (5/347; 1%)</li> <li>• UST45: 8/209 (4%), w tym AE (2/209; &lt;1%), utrata w FU (2/209; &lt;1%), inna przyczyna (4/209; 2%)</li> <li>• UST90: 5/347 (1%), w tym AE (1/347; &lt;1%), utrata w FU (2/347; &lt;1%), inna przyczyna (2/347; &lt;1%)</li> </ul>		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Sponsor badania	Centocor Research and Development*		

\*Obecna nazwa to Janssen Biotech.

AMAGINE-2 (Lebwohl 2015)	
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 (≤100 kg) / UST90 (>100 kg) w porównaniu z PLC i brodalumabem*	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Wiek: 18–75 lat; 2) Kwalifikacja do leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, trwająca ≥ 6 mies. trwania choroby; 3) ≥12 pkt. w skali PASI (zakres 0-72); 4) ≥3 pkt. w skali sPGA (zakres 0–5; 5) BSA ≥ 10%	1) Stan medyczny, który potencjalnie może spowodować zaprzestanie udziału w badaniu lub zaburzyć jego wynik; 2) Stosowanie leków mogących zaburzyć wynik badania; 3) Gruzlica
Oceniane punkty końcowe	
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sPGA po 12 tyg. leczenia ( <i>ang. co primary endpoints</i> )	
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI100, odpowiedź PSI, bezpieczeństwo terapii	

AMAGINE-2 (Lebwohl 2015)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UST45 ( $\leq 100$ kg) / UST90 ( $> 100$ kg)	PLC
Liczba pacjentów	300	309
Wiek w latach, średnia (SD)	45 (13)	44 (13)
Odsetek mężczyzn [%]	68%	71%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	19 (13)	18 (12)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	27 (19)	28 (17)
Średni wynik w skali PASI (SD)	20,0 (8,4)	20,4 (8,2)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	28%	29%
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	UST w dawce zależnej od masy ciała 45 mg ( $\leq 100$ kg) lub w dawce 90 mg ( $> 100$ kg) podawany podskórnie w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie co 12 tyg.	PLC podawane podskórnie w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie co 12 tyg.
Okres leczenia	52 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., faza podtrzymania: 40 tyg.)	
Okres obserwacji	52 tyg. (OI: 52 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie kortykosteroidów o słabej mocy w obrębie twarzy, pach i pachwin oraz emolientów (bez beta hydroksykwasów i mocznika) oraz niesteroidowe szampony	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja 2:2:2:1 za pomocą permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na masę ciała, region geograficzny oraz wcześniejsze stosowanie leczenia biologicznego	
Zaślepienie	Zastosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy”	
Utrata z badania n (%)	<p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45 (<math>\leq 100</math> kg) / UST90 (<math>&gt; 100</math> kg): 9/300 (3%), w tym AE (2/300; &lt;1%), utrata w FU (2/300; &lt;1%), wycofanie zgody pacjenta (3/300; 1%), inna przyczyna (2/300; &lt;1%)</li> <li>• PLC: 9/309 (3%), w tym AE (0/309; 0%), utrata w FU (1/309; &lt;1%), wycofanie zgody pacjenta (5/309; 2%), inna przyczyna (3/309; &lt;1%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	AMGEN	
PSI – tzw. inwentarz nasilenia objawów łuszczycy ang. <i>Psoriasis Score Inventory</i> (zakres: 0–32)		
*Ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie przedstawiono charakterystyki pacjentów przyjmujących brodalumab.		
AMAGINE-3 (Lebwohl 2015)		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 ( $\leq 100$ kg) / UST90 ( $> 100$ kg) w porównaniu z PLC i brodalumabem*		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek: 18–75 lat; 2) Kwalifikacja do leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, trwająca $\geq 6$ mies. trwania choroby; 3) $\geq 12$ pkt. w	1) Stan medyczny, który potencjalnie może spowodować zaprzestanie udziału w badaniu lub zaburzyć jego wynik; 2) Stosowanie leków mogących zaburzyć wynik badania;	

AMAGINE-3 (Lebwohl 2015)		
skali PASI (zakres 0-72); 4) $\geq 3$ pkt. w skali sPGA (zakres 0-5; 5) BSA $\geq 10\%$		3) Gruźlica
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sPGA w 12 tyg. leczenia ( <i>ang. coprimary endpoints</i> )		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI100, odpowiedź PSI, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	UST45 ( $\leq 100$ kg) / UST90 ( $>100$ kg)	PLC
Liczba pacjentów	313	315
Wiek w latach, średnia (SD)	45 (13)	45 (13)
Odsetek mężczyzn [%]	68%	66%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	18 (12)	18 (12)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	28 (18)	28 (17)
Średni wynik w skali PASI (SD)	20,1 (8,4)	20,1 (8,4)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	24%	24%
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	UST w dawce zależnej od masy ciała 45 mg ( $\leq 100$ kg) lub w dawce 90 mg ( $>100$ kg) podawany podskórnym w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie co 12 tyg.	PLC podawane podskórnym w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie co 12 tyg.
Okres leczenia	52 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., faza podtrzymania: 40 tyg.)	
Okres obserwacji	52 tyg. (OI: 52 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie kortykosteroidów o słabej mocy w obrębie twarzy, pach i pachwin oraz emolientów (bez beta hydroksykwasów i mocznika) oraz szampony niezawierające steroidów	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja 2:2:2:1 za pomocą permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na masę ciała, region geograficzny oraz wcześniejsze stosowanie leczenia biologicznego	
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją. Zastosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy”	
Utrata z badania n (%)	<p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45 (<math>\leq 100</math> kg) / UST90 (<math>&gt;100</math> kg): 10/313 (3%), w tym AE (1/313; <math>&lt;1\%</math>), utrata w FU (2/313; <math>&lt;1\%</math>), wycofanie zgody pacjenta (3/313; <math>&lt;1\%</math>), inna przyczyna (2/313; <math>&lt;1\%</math>), ustalenie kryterium wykluczenia z badania (1/313; <math>&lt;1\%</math>)</li> <li>• PLC: 14/315 (4%), w tym AE (0/315; 0%), utrata w FU (1/315; <math>&lt;1\%</math>), wycofanie zgody pacjenta (7/315; 2%), inna przyczyna (4/309; 1%), ustalenie kryterium wykluczenia z badania (0/315; 0%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	AMGEN	

PSI – tzw. inwentarz nasilenia objawów łuszczycy *ang. Psoriasis Score Inventory* (zakres: 0–32)

\*Ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie przedstawiono charakterystyki pacjentów przyjmujących brodalimumab.

LOTUS (Zhu 2013)		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 w porównaniu z PLC w populacji chińskiej</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Pochodzenie chińskie; 3) Łuszczycyca plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zdiagnozowana $\geq$ 6 mies. przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia 3) BSA $\geq$ 10%; 4) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI 5) Brak objawów czynnej lub utajonej gruźlicy (w przypadku wykluczenia jedynie aktywnej formy choroby, niezbędne stosowanie odpowiedniego leczenia gruźlicy)		1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Gruźlica (aktywna lub utajona) w wywiadzie; 3) Objawy poważnego, postępującego lub niekontrolowanego schorzenia
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 po 12 tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>UST45</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	160	162
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	40,1 (12,4)	39,2 (12,2)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	78%	76%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	14,6 (8,9)	14,2 (8,6)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	35,1% (18,5)	35,1% (19,6)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	23,2 (9,5)	22,7 (9,5)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	13,7 (7,6)	13,1 (7,5)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	38%	37%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	39%	43%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	13%	7%
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	UST w dawce 45 mg podawany podskórnym w 0. i 4 tyg. leczenia	PLC w dawce 45 mg podawany podskórnym w 0. i 4 tyg. leczenia
<b>Okres leczenia</b>	28 tyg. (faza indukcji:12 tyg., faza podtrzymania: 16 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	36 tyg. (OI:28 tyg., FU: 8 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Brak opisu metody randomizacji	
<b>Zaślepienie</b>	Informacja o podwójnym zaślepieniu, jednak brak opisu metody zaślepienia.	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji: nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: • UST45: 0/160 (0%) • PLC: 1/162 (<1%) Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • UST45: 3/160 (2%), w tym AE (2/160; 1%), inna przyczyna (1/160; <1%) • PLC: 2/161 (1%), w tym AE (1/161; <1%), inna przyczyna (1/161; <1%)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Janssen Research & Development	

Igarashi 2012			
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II/III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 oraz UST90 w porównaniu z PLC w populacji japońskiej</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek $\geq$ 20 lat, 2) Łuszczycyca plackowata zdiagnozowana $\geq$ 6 mies. przed randomizacją; 3) BSA $\geq$ 10%; 4) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI (Zakres 0-72); 4) Kwalifikacja do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego; 5) Stosowanie antykoncepcji; 6) Zgoda na niestosowanie szczepionki przeciw gruźlicy (BCG) w trakcie leczenia oraz przez 1 rok po zakończeniu leczenia.		1) Inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy; 2) Pojawienie się łuszczycy lub zaostrzenie jej objawów pod wpływem stosowania beta blokerów, antagonistów wapnia lub środków zawierających lit; 3) Inna, aktywna choroba skóry; 4) Leczenie konwencjonalnymi lekami ogólnoustrojowymi lub fototerapia w przebiegu 4 tyg. oraz lekami miejscowymi w przebiegu 2 tyg.; 5) Poważna infekcja; 6) Choroba nowotworowa; 7) Aktywna lub utajona gruźlica (możliwy udział pacjentów z utajoną gruźlicą wykrytą podczas kwalifikacji do badania, z zastrzeżeniem stosowania leczenia na co najwyżej 3 tyg. przed rozpoczęciem badania)	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia			
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, odpowiedź na leczenie w NAPSI, jakość życia oceniana skalą DLQI, ocena odczuwanego bólu stawów w skali VAS, bezpieczeństwo terapii			
<b>Charakterystyka populacji</b>			
<b>Cecha populacji</b>	<b>UST45</b>	<b>UST90</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	64	62	32
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	45,0 (bd)	44,0 (bd)	49,0 (bd)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	83%	76%	84%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	15,8 (8,2)	17,3 (10,7)	16,0 (11,2)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	47,0% (23,7)	46,6% (19,7)	49,8% (22,5)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	30,1 (12,9)	28,7 (11,2)	30,3 (11,8)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	11,4 (6,5)	10,7 (6,4)	10,5 (6,2)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię<sup>a</sup></b>	56%	82%	63%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	73%	84%	66%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	2%	0%	0%
<b>Interwencja i komparator</b>			
<b>Schemat leczenia</b>	UST w dawce 45 mg podawany podskórnie w 0. i 4 tyg. leczenia, a następnie co 12 tyg. leczenia	UST w dawce 90 mg podawany podskórnie w 0. i 4 tyg. leczenia a następnie co 12 tyg. leczenia	PLC podawane podskórnie w 0. i 4 tyg. leczenia a następnie co 12 tyg. leczenia
<b>Okres leczenia</b>	64 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., PLC-cross-over: 52 tyg. (pacjenci z grupy PLC zostali zrandomizowani do UST (45) lub UST (90))		
<b>Okres obserwacji</b>	72 tyg (OI: 64 tyg., FU: 8 tyg.)		
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone było stosowanie leczenia miejscowego w postaci środków nawilżających oraz szamponów		
<b>Metodyka</b>			
<b>Metoda randomizacji</b>	Brak opisu metody randomizacji		
<b>Zaślepienie</b>	Informacja o podwójnym zaślepieniu. Brak opisu metody zaślepienia		
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • UST45: 0/64 (0)		



**Igarashi 2012**

- UST90: 4/62 (6%), brak opisu przyczyny
- PLC: 4/32 (13%), brak opisu przyczyny

**Testowana hipoteza wyjściowa***Superiority***Sponsor badania**

Janssen Biotech.

a) Fototerapia obejmowała PUVA, UV-A oraz wąsko zakresowe UV-B.

**Krueger 2007****Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 oraz UST90 w porównaniu z PLC\*****Kryteria włączenia**

- 1) Wiek  $\geq$  18 lat, 2) Łuszczycza plackowata trwająca  $\geq$  6 mies.;
- 3) Kwalifikacja do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego;
- 4)  $\geq$  12 pkt. w skali PASI (zakres 0-72); 5) BSA  $\geq$  10%;

**Kryteria wykluczenia**

- 1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Poważna miejscowa lub ogólna infekcja;
- 3) Aktywna lub utajona gruźlica; 4) Astma; 5) Choroba nowotworowa (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego) występująca w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania;
- 6) Wcześniejsze stosowanie inh bitorów IL-12 lub IL-23; 7) Leczenie badanymi produktami leczniczymi lub lekami biologicznymi w ciągu 1 mies. lub 5 okresów półtrwania; 8) Leczenie konwencjonalnymi lekami ogólnoustrojowymi lub fototerapią w ciągu 4 tyg. lub lekami miejscowymi w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, średnia wartość PASI, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	UST45	UST90	PLC
<b>Liczba pacjentów</b>	64	64	64
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	46 (14)	46 (13)	44 (14)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	59%	73%	72%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	19,1 (12,3)	17,9 (11,6)	16,9 (11,0)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	28,5 (16,6)	26,3 (17,6)	26,6 (18,4)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	19,0 (7,4)	18,8 (7,3)	19,9 (8,3)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	11,9 (7,0)	13,4 (7,3)	12,0 (7,2)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	bd	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	bd	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	bd	bd	bd

**Interwencja i komparator**

<b>Schemat leczenia</b>	UST w dawce 45 mg podawany podskórnie w 0., a następnie PLC w tygodniu 1., 2. i 3. W tygodniu 16. Pacjenci z wartością PGA $\geq$ 3 przyjmowali UST w dawce 45 mg (pozostali pacjenci przyjmowali PLC)	UST w dawce 90 mg podawany podskórnie w 0., a następnie PLC w tygodniu 1., 2. i 3. W tygodniu 16. Pacjenci z wartością PGA $\geq$ 3 przyjmowali UST w dawce 45 mg (pozostali pacjenci przyjmowali PLC)	PLC
<b>Okres leczenia</b>	36 tyg. (faza indukcji: 16 tyg.; faza podtrzymania: 4 tyg. faza PLC cross-over (pacjenci z grupy PLC, którzy uzyskali PGA $\geq$ 3 zostali zrandomizowani do UST45 lub UST90: 4 tyg; faza podtrzymania: 12 tyg.)		
<b>Okres obserwacji</b>	36 tyg. (OI: 36 tyg)		

<b>Krueger 2007</b>	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie miejscowych środków nawilżających i szamponów
<b>Metodyka</b>	
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja metodą adaptacyjną z minimalizacją, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy oraz masę ciała pacjenta ( $\leq 95$ kg oraz $>95$ kg)
<b>Zaślepienie</b>	Brak informacji o metodzie zaślepienia
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Faza indukcji - nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45: 1/64 (2%)</li> <li>• UST90: 1/64 (2%)</li> <li>• PLC: 0/64 (0%)</li> </ul> <p>Faza indukcji – zaprzestanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45: 7/64 (11%) – w tym, niezadowolająca skuteczność (2/64; 3%), AE (5/64; 8%)</li> <li>• UST90: 3/64 (5%) – jedynym powodem zaprzestania leczenia inne, nieokreślone przyczyny</li> <li>• PLC: 13/64 (18%) – w tym niezadowolająca skuteczność (6/64; 9%), wycofanie zgody (2/64; 3%), utrata w FU (1/64; 2%), inna przyczyna (4/64; 6%)</li> </ul>
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Sponsor badania</b>	Centocor Inc.*

\*W badaniu oceniano także UST w dawce 45 mg lub 90 mg stosowanej co 4 tyg., ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 45 mg lub 90 mg w pojedynczej dawce.

\*\*Obecna nazwa to Janssen Biotech.

<b>PHOENIX-1 (Leonardi 2008)</b>	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST45 oraz UST90 w porównaniu z PLC</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Łuszczycza plackowata trwająca $\geq 6$ mies.; 3) Kwalifikacja do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego; 4) $\geq 12$ pkt. w skali PASI (Zakres 0-72); 5) BSA $\geq 10\%$ ; 6) Brak objawów czynnej gruźlicy (w przypadku obecności utajonej formy choroby, niezbędne stosowanie odpowiedniego leczenia gruźlicy)	1) Inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy; 2) Poważna miejscowa lub ogólna infekcja; 3) Choroba nowotworowa (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego leczonego od co najmniej 5 lat; nowotworowa); 5) Wcześniejsze stosowanie inhibitorów IL-12 lub IL-23; 6) Leczenie badanymi produktami leczniczymi lub lekami biologicznymi w przebiegu 3 mies.; 7) Leczenie konwencjonalnymi lekami ogólnoustrojowymi w przebiegu 4 tyg. lub lekami miejscowymi w przebiegu 2 tyg.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia	
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii	

<b>Charakterystyka populacji</b>			
<b>Cecha populacji</b>	<b>UST45</b>	<b>UST90</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	255	256	255
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	44,8 (12,5)	46,2 (11,3)	44,8 (11,3)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	69%	68%	72%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	19,7 (11,7)	19,6 (11,1)	20,4 (11,7)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	27,2% (17,5)	25,2% (15,0)	27,7% (17,4)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	20,5 (8,6)	19,7 (7,6)	20,4 (8,6)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	11,1 (7,1)	11,6 (6,9)	11,8 (7,4)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	68%	66%	59%

PHOENIX-1 (Leonardi 2008)			
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	55%	55%	56%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	53%	51%	50%
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	UST w dawce 45 mg podawany podskórnie w 0. i 4 tyg. leczenia, a następnie co 12 tydz. leczenia	UST w dawce 90 mg podawany podskórnie w 0. i 4 tyg. leczenia a następnie co 12 tydz. leczenia	PLC
Okres leczenia	76 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., faza cross-over: 28 tyg. (pacjenci z grupy PLC zostali zrandomizowani do UST (45) lub UST (90); faza odstawienia: 36 tyg. (pacjenci z grupy UST (45) i UST (90) zostali zrandomizowani do kontynuacji leczenia UST w dawce z fazy indukcji lub PLC, natomiast pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy PLC ponownie otrzymali PLC		
Okres obserwacji	244 (OI: 76 tyg., faza przedłużenia: 168 tyg.)		
Kointerwencje	bd		
Metodyka			
Metoda randomizacji	Randomizacja 1:1:1, metoda minimalizacyjna z zastosowaniem rzutu monetą, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek, masę ciała ( $\leq 90$ kg oraz $>90$ kg) oraz liczbę stosowanych wcześniej nieskutecznie klasycznych terapii systemowych lub nietolerancja/przeciwwskazaniami do tych leków, ( $<3$ oraz $\geq 3$ ); system IVRS		
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją		
Utrata z badania n (%)	<p>Faza indukcji - nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45: 0/255 (0%)</li> <li>• UST90: 1/256 (&lt;1%)</li> <li>• PLC: 0/255 (0%)</li> </ul> <p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45: 1/255 (&lt;1% zakwalifikowano jako inna przyczyna)</li> <li>• UST90: 10/256 (4%), w tym brak skuteczności (1/256; &lt;1%), AE (2/256; &lt;1%), inna przyczyna (7/256; 3%),</li> <li>• PLC: 12/255 (5%), w tym brak skuteczności (3/255; (1%), AE (6/255, (2%), inna przyczyna (3/255; (1%)</li> </ul>		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Sponsor badania	Centcor Research and Development*		
*Obecna nazwa to Janssen Biotech. a) Po 12 tyg. fazy indukcji następowała faza placebo-cross-over (28 tyg) faza randomizowanego odstawiania (36 tyg), a następnie faza przedłużenia (do 244 tyg.)			
PHOENIX-2 (Papp 2008)			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST (45) oraz UST (90) w porównaniu z PLC			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq 18$ lat, 2) Łuszczycza plackowata trwająca $\geq 6$ mies.; 3) Kwalifikacja do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego; 4) $\geq 12$ pkt. w skali PASI (Zakres 0-72); 5) BSA $\geq 10\%$ ; 6) Brak objawów czynnej gruźlicy (w przypadku obecności utajonej formy choroby, niezbędne stosowanie odpowiedniego leczenia gruźlicy)		1) Inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy; 2) Poważna miejscowa lub ogólna infekcja; 3) Choroba nowotworowa (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego leczonego od co najmniej 5 lat; nowotworowa; 5) Wcześniejsze stosowanie inhibitorów IL-12 lub IL-23; 6) Leczenie badanymi produktami leczniczymi lub lekami biologicznymi w przeciągu 3 mies. (lub 5 okresów półtrwania); 7) Leczenie konwencjonalnymi lekami ogólnoustrojowymi lub fototerapią w przeciągu 4 tyg. lub lekami miejscowymi w przeciągu 2 tyg.	
Oceniane punkty końcowe			
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 po 12 tyg. leczenia			
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość			

<b>PHOENIX-2 (Papp 2008)</b>			
życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii			
<b>Charakterystyka populacji</b>			
Cecha populacji	UST45	UST90	PLC
Liczba pacjentów	409	411	410
Wiek w latach, średnia (SD)	45,1 (12,1)	46,6 (12,1)	47,0 (12,5)
Odsetek mężczyzn [%]	69%	67%	69%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	19,3 (11,7)	20,3 (12,3)	20,8 (12,2)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	25,9 (15,5)	27,1 (17,4)	26,1 (17,4)
Średni wynik w skali PASI (SD)	19,4 (6,8)	20,1 (7,5)	19,4 (7,5)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	12,2 (7,1)	12,6 (7,3)	12,3 (6,9)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	70%	65%	67%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	55%	55%	59%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	38%	37%	39%
<b>Interwencja i komparator</b>			
Schemat leczenia	UST w dawce 45 mg podawany podskórnie w 0. i 4 tyg. leczenia, a następnie co 12 tydz. leczenia	UST w dawce 90 mg podawany podskórnie w 0. i 4 tyg. leczenia a następnie co 12 tydz. leczenia	PLC
Okres leczenia	52 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., cross-over: 16 tyg (pacjenci z grupy PLC zostali zrandomizowani do UST (45) lub UST (90)); faza randomizowanego zwiększania dawki: 24 tyg (pacjenci z grupy UST (45) i UST (90) zostali zrandomizowani do kontynuacji leczenia (UST w dawce z etapu I) w odstępach 8- lub 12-tygodniowych, natomiast pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy PLC kontynuowali UST w dawce z cross-over w odstępach 12-tygodniowych))		
Okres obserwacji	52 tyg. (OI; 52 tyg.)		
Kointerwencje	Dozwolone było stosowanie leczenia miejscowego w postaci środków nawilżających oraz szamponów		
<b>Metodyka</b>			
Metoda randomizacji	Randomizacja 1:1:1, metoda minimalizacyjna z zastosowaniem rzutu monetą, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek, masę ciała ( $\leq 90$ kg oraz $> 90$ kg) oraz liczbę stosowanych wcześniej nieskutecznie klasycznych terapii systemowych lub nietolerancja/przeciwwskazaniami do tych leków, ( $< 3$ oraz $\geq 3$ ); metoda IVRS		
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją		
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST45: 6/409 (1%), w tym brak skuteczności (0/409; 0%), AE (2/409; <math>&lt; 1\%</math>), inna przyczyna (4/409; <math>&lt; 1\%</math>)</li> <li>• UST90: 9/411 (2%), w tym brak skuteczności (0/411; 0%), AE (5/411; 1%), zgon (1/411; <math>&lt; 1\%</math>), inna przyczyna (3/411; <math>&lt; 1\%</math>),</li> <li>• PLC: 18/410 (4%), w tym brak skuteczności (2/410; <math>&lt; 1\%</math>), AE (8/410; 2%), inna przyczyna (8/410, 2%)</li> </ul>		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
Sponsor badania	Centocor Research and Development*		

\*Obecna nazwa to Janssen Biotech.

**ERASURE (Langley 2014)**

<b>ERASURE (Langley 2014)</b>		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEC* oraz PLC</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek $\geq$ 18 lat, 2) Łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdiagnozowana $\geq$ 6 mies. przed randomizacją; 3) Słaba kontrola łuszczycy przy stosowaniu leczenia miejscowego, ogólnoustrojowego, fototerapii lub leczenia z zastosowaniem kombinacji terapii; 4) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI (Zakres 0-72); 5) BSA $\geq$ 10%;	1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Łuszczycza indukowana lekami;	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA w 12 tyg. leczenia ( <i>ang. coprimary endpoints</i> )		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI90, PASI100, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>SEC</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	245	248
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	44,9 (13,5)	45,4 (12,6)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	69%	69%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	17,4 (11,1)	17,3 (12,4)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	32,8% (19,3)	29,7% (15,9)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	22,5 (9,2)	21,4 (9,1)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	13,9 (bd)	12,0 (bd)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	52%	44%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	29%	29%
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	SEC w dawce 300 mg podawany podskórnie raz na tydzień (tydzień: 0, 1, 2, 3.), następnie co 4 tyg. (Q4W)	PLC podawany podskórnie raz na tydzień (tydzień: 0, 1, 2, 3.), następnie co 4 tyg (Q4W)
<b>Okres leczenia</b>	52 tygodnie (faza indukcji: 12 tyg; faza podtrzymania: 40 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	60 tyg (OI: 52 tyg., FU: 8 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie łagodnych emolientów niezawierających kwasu mlekowego, kwasu salicylowego, mocznika, hydroksykwasów, kwasów owocowych.	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja z zastosowaniem komputerowej metody IRT, listy randomizacyjne generowane zwalidowanym systemem, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ośrodek oraz masę ciała (<90 kg oraz $\geq$ 90 kg)	
<b>Zaślepienie</b>	Zaślepieniu podlegali pacjenci, personel i osoby oceniające wyniki. PLC identyczne z interwencją	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • SEC300: 7/245 (3%), w tym AE (3/245; 1%), brak skuteczności (1/245; <1%) • PLC: 16/248 (6%), w tym AE (4/248; 2%), utrata w FU (3/248; 1%), wycofanie zgody pacjenta (8/248; 3%), naruszenie protokołu badania (1/248; <1%)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharmaceuticals	

IRT – Interactive Response Technology

\*W badaniu oceniano SEC w dawce 300 mg i SEC w dawce 150 mg, ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg.

<b>FIXTURE (Langley 2014)</b>			
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEC* z ETA100 i PLC</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek $\geq$ 18 lat, 2) Łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, trwająca $\geq$ 6 mies.; 3) Słaba kontrola łuszczycy przy stosowaniu leczenia miejscowego, ogólnoustrojowego, fototerapii lub leczenia z zastosowaniem kombinacji terapii; 4) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI (Zakres 0-72); 5) BSA $\geq$ 10%		1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Łuszczycą indukowaną lekami	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA w 12 tyg. leczenia (ang. <i>coprimary endpoints</i> )			
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI90, PASI100, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii			
<b>Charakterystyka populacji</b>			
<b>Cecha populacji</b>	<b>SEC</b>	<b>ETA100</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	327	326	326
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	44,5 (13,2)	43,8 (13,0)	44,1 (12,6)
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	69%	71%	73%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	15,8 (12,3)	16,4 (12,0)	16,6 (11,6)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	34,3 (19,2)	33,6 (18,0)	35,2 (19,1)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	23,9 (9,9)	23,2 (9,8)	24,1 (10,5)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	13,3 (bd)	13,4 (bd)	13,4 (bd)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	bd	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	60%	63%	61%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	12%	14%	11%
<b>Interwencja i komparator</b>			
<b>Schemat leczenia</b>	SEC w dawce 300 mg podawany podskórnym raz na tydzień (QIW) w tygodniu 0, 1, 2, 3., następnie co 4 tyg.	ETA w dawce 50 mg podawane podskórnym 2 razy w tygodniu (BIW). Po 12 tyg. leczenia, podawanie 50 mg raz na tydzień (QIW)	PLC podawane podskórnym w schemacie zgodnym z SEC i ETA („double dummy”)
<b>Okres leczenia</b>	52 tyg (faza indukcji: 12 tyg.; faza podtrzymania: 40 tyg.)		
<b>Okres obserwacji</b>	60 tyg. (OI: 52 tyg. FU: 8 tyg.)		
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie łagodnych emolientów niezawierających kwasu mlekowego, kwasu salicylowego, mocznika, hydroksykwasów, kwasów owocowych.		
<b>Metodyka</b>			
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja z zastosowaniem komputerowej metody IRT, listy randomizacyjne generowane zwalidowanym systemem, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ośrodek oraz masę ciała (<90 kg oraz $\geq$ 90 kg)		
<b>Zaślepienie</b>	Zaślepieniu podlegali pacjenci, personel i osoby oceniające wyniki. PLC identyczne z interwencją (zastosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy”)		
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii:		

**FIXTURE (Langley 2014)**

- SEC300: 15/327 (5%), w tym AE (4/327; 1%), decyzja lekarza (1/327, <1%), naruszenie protokołu (5/327; 2%), wycofanie zgody pacjenta (5/327, 2%)
- ETA100: 21/326 (6%), w tym AE (6/326; 2%), brak skuteczności (2/326; <1%), naruszenie protokołu (3/326; <1%), wycofanie zgody pacjenta (5/326; 2%), inna przyczyna (5/326; 2%)
- PLC: 25/326 (8%), w tym AE (2/326; <1%), brak skuteczności (9/326; 3%), decyzja lekarza (2/326; <1%), wycofanie zgody pacjenta (10/326; 3%); inna przyczyna (2/326; <1%)

**Testowana hipoteza wyjściowa***Superiority***Sponsor badania**

Novartis Pharmaceuticals

IRT – *Interactive Response Technology*

\*W badaniu oceniano również SEC w dawce 300 mg i SEC w dawce 150 mg, ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg.

**FEATURE (Blauvelt 2015, Gottlieb 2016b)****Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEC\* w porównaniu z PLC****Kryteria włączenia****Kryteria wykluczenia**

- 1) Wiek  $\geq$  18 lat,
- 2) Łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, trwająca  $\geq$  6 mies.; 3)  $\geq$  12 pkt. w skali PASI (Zakres 0-72);
- 4) mIGA > 3 (umiarkowane nasilenie) lub mIGA > 4 (ciężkie nasilenie); 5) BSA  $\geq$  10%; 6) Słaba kontrola łuszczycy przy stosowaniu leczenia miejscowego, fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego;

- 1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Łuszczycą indukowaną lekami; 3) Stosowanie niedozwolonego leczenia; 4) Brak możliwości zmniejszenia ekspozycji na promieniowanie UV; 5) Wcześniejsze stosowanie SEC lub innego preparatu przeciwko IL-17 lub receptorowi IL-17; 6) Planowanie zastosowania żywej szczepionki w ciągu 6 tyg. przed randomizacją lub w trakcie trwania badania; 7) Stosowanie badanych produktów leczniczych w przebiegu 4 tyg. (lub 5 okresów półtrwania) przed randomizacją; 8) Aktywne schorzenie immunologiczne, które może wpłynąć na oceniane leczenie; 9) Stan zdrowia, który w opinii badacza może wpływać na obniżoną odporność pacjenta (m.in. schorzenia metaboliczne, hematologiczne, schorzenia nerek, neurologiczne, kardiologiczne, schorzenia układu pokarmowego); 10) Poważne problemy zdrowotne, np. niekontrolowane ciśnienie tętnicze; 11) Zakażenie ogólnoustrojowe w przebiegu 2 tyg. przed randomizacją; (gruźlica, zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV); 12) Choroba limfoproliferacyjna lub nowotwory złośliwe w przebiegu 5 lat przed przystąpieniem do badania (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i raka skóry, które są leczone i nie wykazują nawrotu w przebiegu 12 mies. lub rak in situ szyjki macicy lub nieinwazyjne polipy żołądka, które zostały usunięte); 13) Obecna ciężka, progresywna i niekontrolowana choroba lub jakiegokolwiek medyczne lub psychiatryczne warunki, które według badacza sprawiają, że pacjent nie może brać udziału w badaniu; 14) Nadwrażliwość na SEC lub na inny lek przeciwko IL-17 lub receptorowi IL-17; 15) Ciąża, karmienie piersią; laktacji niestosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych; 16) Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w przebiegu 6 mies. przed randomizacją; 17) Poziom kreatyniny w surowicy >2,0 mg/dL, WBC < 2 500/ $\mu$ l, PLT < 100 000/ $\mu$ l, neutrofile <1 500/ $\mu$ l lub hemoglobina <8,5 g/dL; 18) Wynik badania rentgenowskiego, tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wskazujący na procesy zapalne lub nowotworowe w ciągu 12 tyg. przed randomizacją; 19) Brak możliwości lub niechęć poddawania się wielokrotnym wienopunkcjom lub stosowania autoiniekcji za pomocą ampułkostrzykawki

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA w 12 tyg. leczenia (co-primary endpoints).**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, ocena nasilenia objawów wg skali mIGA, bezpieczeństwo terapii łatwość stosowania wstrzykiwacza do autoiniekcji oceniana wg kwestionariusza SIAQ, bezpieczeństwo terapii**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	SEC	PLC
<b>Liczba pacjentów</b>	59	59
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	45,1 (12,57)	46,5 (14,14)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	64%	66%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	18,0 (11,86)	20,2 (14,22)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	33,3 (17,98)	32,2 (17,39)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	20,7 (7,95)	21,1 (8,49)

FEATURE (Blauvelt 2015, Gottlieb 2016b)		
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	34%	49%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	39%	44%
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	SEC w dawce 300 mg podawany podskórnie (autoiniekcja podskórna) raz na tydzień (tydzień: 0, 1, 2, 3.), następnie co 4 tyg. (Q4W)	PLC podawany podskórnie (autoiniekcja) raz na tydzień (QIW) w tygodniu: 0, 1, 2, 3), a następnie co 4 tyg (Q4W)
Okres leczenia	52 tyg./208 tyg. (faza indukcji: 12 tyg; faza podtrzymania (pacjenci z grupy PLC, którzy nie uzyskali PASI75, zostali ponownie zrandomizowani do grupy SEC150 lub SEC300): 40 tyg./ faza przedłużenia (opcjonalnie dla ochotn ków): 156 tyg.)	
Okres obserwacji	60 tyg./216 tyg. (OI: 52 tyg./208 tyg.; FU: 8 tyg.)	
Kointerwencje	bd	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja 1:1 z zastosowaniem komputerowej metody IRT, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na masę ciała (<90 kg oraz ≥90 kg)	
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>•SEC300: 3/59 (5%), w tym AE (1/59; 2%), utrata w FU (2/59; 3%)</li> <li>•PLC 3/59 (5%), w tym AE (1/59; 2%), wycofanie zgody pacjenta (2/59; 3%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals	

IRT – Interactive Response Technology

\*W badaniu oceniano również SEC w dawce 300 mg i SEC w dawce 150 mg, ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg.

JUNCTURE (Paul 2015, Lacour 2017))		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEC* w porównaniu z PLC		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek ≥ 18 lat, 2) Łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, trwająca ≥6 mies.; 3) Słaba kontrola łuszczycy przy stosowaniu leczenia miejscowego, fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego; 4) ≥12 pkt. w skali PASI (zakres 0-72); 5) mIGA > 3 (umiarkowane nasilenie) lub mIGA > 4 (ciężkie nasilenie); 6) BSA ≥ 10%;	1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Łuszczycą indukowaną lekami; 3) Wcześniejsze stosowanie SEC lub innego preparatu przeciwko IL-17 lub receptorowi IL-17; 4) Infekcja ogólnoustrojowa w ciągu 2 tyg. przed randomizacją (gruźlica, zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV lub inne schorzenie powodujące niedobór odporności)	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali mIGA i poprawą ≥2 pkt. w 12 tyg. leczenia ( <i>co-primary endpoints</i> ).		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, ocena nasilenia objawów wg skali mIGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii łatwość stosowania wstrzykiwacza do autoiniekcji oceniana wg kwestionariusza SIAQ, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	SEC	PLC
Liczba pacjentów	60	61
Wiek w latach, średnia (SD)	46,6 (14,23)	43,7 (12,74)



<b>JUNCTURE (Paul 2015, Lacour 2017))</b>		
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	77%	62%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	21,0 (13,51)	19,86 (12,20)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	26,4 (12,77)	25,7 (14,70)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	18,9 (6,37)	19,4 (6,70)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	50%	48%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	25%	21%
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	SEC w dawce 300 mg podawany podskórnie (autoiniekcja podskórna) raz na tydzień (QIW) w tygodniu: 0, 1, 2, 3), następnie co 4 tyg. (Q4W)	PLC podawany podskórnie (autoiniekcja) raz na tydzień (QIW) w tygodniu: 0, 1, 2, 3), a następnie co 4 tyg. (Q4W)
<b>Okres leczenia</b>	52 tyg. (faza indukcji: 12 tyg; faza podtrzymania: 40 tyg)	
<b>Okres obserwacji</b>	60 tyg. (OI: 52 tyg.; FU: 8 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja 1:1 z zastosowaniem komputerowej metody IRT, listy randomizacyjne generowane zwalidowanym systemem	
<b>Zaślepienie</b>	Zaślepieniu podlegali pacjenci, personel i osoby oceniające wyn ki. PLC identyczne z interwencją	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SEC: 0/60 (0%),</li> <li>• PLC: 2/61 (&gt;3%), w tym AE (1/61; 2%), brak skuteczności (1/61; 2%)</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharmaceuticals	
IRT – ang. <i>Interactive Response Technology</i> *W badaniu oceniano również SEC w dawce 300 mg i SEC w dawce 150 mg, ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg.		
<b>Bagel 2012</b>		
<b>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA100 w porównaniu z PLC</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Stabilna postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; 3) BSA $\geq$ 10% od $\geq$ 6 mies.; 4) $\geq$ 10 pkt. w skali PASI i $\geq$ 30% zajęcia skóry głowy (SSA); 5) Kwalifikacja do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej	1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Istotne problemy (schorzenia) medyczne; 3) Gruźlica; 4) Choroba nowotworowa w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 5) Stosowanie miejscowej cyklosporyny, inhibitorów kalcyneuryny lub szamponów zawierających smołę węglową 2 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 6) Stosowanie podawanej dożylnie cyklosporyny, fototerapii, retinoidów, analogów witaminy A i D, antraliny, cyklofosfamid, sulfasalazyny, szamponów zawierających steroidy, anakinry lub steroidów powierzchniowych 28 dni. przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 7) Stosowanie alefaceptu, efalizumabu oraz inhibitorów anty-TNF-A oraz 3 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu; 8) Stosowanie inhibitorów IL-12/23 na 6 mies. przed rozpoczęciem udziału w badaniu.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Zmiana w skali PSSI w 12. tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI75, PASI90, ocena nasilenia objawów wg skali PGA, średnia zmiana w SSA,		

Bagel 2012		
satisfakcja z leczenia, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA100	PLC
Liczba pacjentów	62	62
Wiek w latach, średnia (SD)	39 (18–71)	42 (18–70)
Odsetek mężczyzn [%]	53,2%	58,1%
Czas trwania choroby w latach, mediana (zakres)	17,5 (1–45)	11,9 (1–49)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; mediana (zakres) [%]	15,5 (7–85)	15,0 (10–68)
Wynik w skali PASI, mediana (zakres)	15,5 (8–46)	15,2 (10–41)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnym, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg., a następnie 50 mg podawane raz w tygodniu (QIW) do 24 tyg.	PLC podawane podskórnym, 2 razy w tygodniu (BIW), w dawce 50 mg podawany podskórnym, 2 razy w tygodniu (BIW)
Okres leczenia	24 tyg. (faza indukcji: 12 tyg.; faza podtrzymania: 12 tyg.)	
Okres obserwacji	24 tyg. (OI: 24 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie stabilnej dawki miejscowych kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie pach oraz pachwin	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na BMI ( $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> oraz $>35$ kg/m <sup>2</sup> ), brak opisu metody randomizacji, zastosowanie systemu IVRS	
Zaślepienie	Informacja o zaślepieniu, brak opisu metody zaślepienia	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji i podtrzymania (24 tyg.)* – zaprzestanie terapii (podano najczęstsze przyczyny): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA100: 13/62 (21%), w tym AE (5/62; 8%), wycofanie zgody pacjenta (1/62; 2%),</li> <li>• PLC: 13/62 (21%), w tym AE (0/62; 0%), wycofanie zgody pacjenta 5/62; 8%); naruszenie protokołu badania (1/62; 2%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	Immunex	
Gottlieb 2011		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA100 w porównaniu z PLC i briakinumabem*		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Łuszczycza plackowata, zdiagnozowana	1) Wcześniejsze stosowanie terapii anti-IL-12/23p40 (w tym	

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index); PSSI – skala nasilenia zmian łuszczycowych w obrębie głowy (ang. Psoriasis Scalp and Severity Index); SSA – powierzchnia głowy zajęta przez zmiany łuszczycowe (ang. Scalp Surface Area)

\*Nie podano informacji o zaprzestaniu terapii w fazie indukcji.

**Gottlieb 2011**

≥6 mies. przed randomizacją; 3) Ustabilizowana forma choroby na co najmniej 2 mies. przed wizytą kwalifikacyjną; 4) BSA ≥10%; 5) PGA ≥ 3 (co najmniej umiarkowane nasilenie); 6) ≥12 pkt. w skali PASI

briakinumab)\*; 2) Wcześniejsze stosowanie ETA lub nadwrażliwość na ETA; 3) Brak możliwości odstawienia terapii zewnętrznej, fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, w 12 tyg. leczenia (*co-primary endpoints*).

**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, ocena nasilenia objawów wg skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	ETA100	PLC
Liczba pacjentów	141	68
Wiek w latach, średnia (SD)	43,1 (12,5)	44,0 (13,6)
Odsetek mężczyzn [%]	70%	69%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	17,0 (12,7)	19,1 (13,2)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	24,1 (15,0)	23,8 (15,5)
Średni wynik w skali PASI (SD)	18,5 (6,9)	19,4 (8,0)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	23%	29%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	26%	28%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	14%	15%

Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnie, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.	PLC podawane podskórnie 2 razy w tygodniu (BIW)
Okres leczenia	12 tyg. (faza indukcji: 12 tyg.)	
Okres obserwacji	12 tyg (OI: 12 tyg.)	
Kointerwencje	bd	

**Metodyka**

Metoda randomizacji	Informacja o randomizacji, jednak brak opisu metody
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA100: 7/141 (5%), w tym AE (4/141; 3%), utrata w FU (1/141; &lt;1%), naruszenie protokołu badania (1/141; &lt;1%), inna przyczyna (1/141; &lt;1%)</li> <li>• PLC: 5/68 (7%), w tym utrata w FU (4/68; 6%), naruszenie protokołu badania (1/68; 1%)</li> </ul>
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Sponsor badania	Abbott Laboratories

\*W badaniu oceniano również briakinumab, ale ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce nie został on uwzględniony.

**Leonardi 2003**

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA50 oraz ETA100\* w porównaniu z PLC

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
--------------------	----------------------

**Leonardi 2003**

1) Wiek  $\geq 18$  lat; 2) Stabilna postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; 3) BSA  $\geq 10\%$ ; 4)  $\geq 10$  pkt. w skali PASI

1) Inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy; 2) Inna, aktywna choroba skóry; 3) Wcześniejsze stosowanie ETA i przeciwciał anti-TNF-A; 4) Stosowanie przeciwciał anti CD4, białka fuzyjnego IL-2-DTA w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 5) Stosowanie leków biologicznych, badanych produktów leczniczych, PUVA, kortykosteroidów miejscowych, analogów witaminy A lub D lub antraliny w ciągu 2 tyg. przed przystąpieniem do badania; 6) Stosowanie antybiotyków w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia

**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, średni wyn k PASI, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	ETA50	ETA100	PLC
Liczba pacjentów	162	164	166
Wiek w latach, średnia (SD)	45,4 (1,0)	44,8 (0,8)	45,6 (1,0)
Odsetek mężczyzn [%]	67%	65%	63%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	18,5 (0,9)	18,6 (0,9)	18,4 (0,9)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	28,5 (1,6)	29,9 (1,6)	18,3 (0,6)
Średni wynik w skali PASI (SD)	18,5 (0,7)	18,4 (0,7)	18,3 (0,6)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	12,7 (0,5)	11,3 (0,5)	12,8 (0,6)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd	bd

**Interwencja i komparator**

<b>Schemat leczenia</b>	ETA w dawce 25 mg podawany podskórnie, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnie, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.	PLC podawane podskórnie 2 razy w tygodniu BIW przez 12 tyg.
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., faza podtrzymania, w której pacjenci z grupy PLC rozpoczynali leczenie ETA): 12 tyg.		
<b>Okres obserwacji</b>	24 tyg. (OI:24 tyg.)		
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie miejscowych kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin		

**Metodyka**

<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja 1:1:1 za pomocą permutowanych bloków
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Podano informację o łącznej liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli fazy indukcji: 6%
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Sponsor badania</b>	Immunex

\*W badaniu oceniano również ETA w dawce 25 mg QIW, ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie ujmowano charakterystyki tej grupy.

**LIBERATE (Reich 2016a)**

**Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA50 w porównaniu z PLC\***

LIBERATE (Reich 2016a)		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczyca plackowata trwająca $\geq$ 12 mies. przed randomizacją ( $\geq$ 12 pkt. w skali PASI); 2) BSA $\geq$ 10%; 3) PGA $\geq$ 3; 4) Niezadowolająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania co najmniej jednego konwencjonalnego leczenia ogólnoustrojowego; 5) Kwalifikacja do fototerapii lub ogólnoustrojowej terapii (w tym, z zastosowaniem ETA); 6) Brak wcześniejszego stosowania leczenia biologicznego	1) Niepowodzenie leczenia >3 terapiami ogólnoustrojowymi; 2) Choroba demielizacyjna w wywiadzie (np. stwardnienie rozsiane, zapalenie nerwu wzrokowego); 3) Zastoinowa niewydolność serca, w tym medycznie kontrolowana bezobjawowa zastoinowa niewydolność serca; 4) Inne poważne niekontrolowane choroby; 5) Poważne zakażenie; 6) Aktywna, utajona gruźlica lub historia niewyleczonej gruźlicy	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 16. tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, ocena nasilenia objawów wg skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, ocena aktywności choroby skalą VAS, ocena nasilenia choroby skalą NAPSI, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA50	PLC
Liczba pacjentów	83	84
Wiek w latach, średnia (SD)	47,0 (14,1)	43,4 (14,9)
Odsetek mężczyzn [%]	59%	70%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	18,1 (11,7)	16,6 (12,1)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	28,4% (15,7)	27,3% (16,1)
Średni wynik w skali PASI (SD)	20,3 (7,9)	19,4 (6,8)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	12,5 (7,0)	11,4 (6,3)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	70%	83%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnie, raz w tygodniu (QIW) przez 16 tyg.	PLC podawany podskórnie, raz w tygodniu (QIW) przez 16 tyg.
Okres leczenia	52 tyg. (faza indukcji: 16 tyg.; faza przedłużenia, w której pacjenci z grupy ETA rozpoczęli leczenie apremilastem: 36 tyg.)	
Okres obserwacji	52 tyg. (OI: 52 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie miejscowych kortykosteroidów o niskiej mocy (twarz, pachy, pachwiny), smoły węglowej, i/lub kwasu salicylowego (leczenie miejscowe łuszczycy głowy). Niemedyczne emolienty do stosowania na całym ciele (stosowane na 24 godziny przed wizytą kontrolną)	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Brak dokładnego opisu metody randomizacji, zastosowanie systemu IVRS	
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją, zastosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy”	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • ETA50: 2/83 (2%), w tym AE (1/83; 1%), inna przyczyna (1/83; 1%), • PLC: 9/84 (11%), w tym AE (2/84; 2%), brak skuteczności (4/84; 5%); wycofanie zgody (1/84; 1%); inna przyczyna (2/84; 2%)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	Celgene Corporation	

IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. *Interactive voice response systems*)

\*W badaniu oceniano również apremilast, ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie ujmowano charakterystyki tej grupy.

Papp 2005			
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA50 oraz ETA100 w porównaniu z PLC			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Stabilna postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; 3) BSA $\geq$ 10%; 4) $\geq$ 10 pkt. w skali PASI	1) Inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy; 2) Inna, aktywna choroba skóry; 3) Wcześniejsze stosowanie ETA i przeciwciał anti-TNF-A; 4) Stosowanie przeciwciał anti CD4, białka fuzyjnego IL-2-DTA w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 5) Stosowanie leków biologicznych, badanych produktów leczniczych, PUVA, kortykosteroidów miejscowych, analogów witaminy A lub D lub antralin w ciągu 2 tyg. przed przystąpieniem do badania; 6) Stosowanie antybiotyków w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania		
Oceniane punkty końcowe			
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 12 tyg. leczenia			
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, średni wyn k PASI, odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia mierzona skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	ETA50	ETA100	PLC
Liczba pacjentów	196	194	193
Wiek w latach, mediana (zakres)	46,0 (20,0–87,0)	44,5 (21,0–80,0)	44,0 (18,0–80,0)
Odsetek mężczyzn [%]	65%	67%	64%
Czas trwania choroby w latach mediana (zakres)	21,5 (0,8–64,6)	18,1 (0,8–60,5)	17,5 (1,4–51,2)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; mediana (zakres) [%]	23,0 (7,8–95,0)	25,0 (10,0–80,0)	20,0 (10,0–95,0)
Wynik w skali PASI, mediana (zakres)	16,9 (4,0–51,2)	16,1 (7,0–57,3)	16,0 (7,0–62,4)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd	bd
Interwencja i komparator			
Schemat leczenia	ETA w dawce 25 mg podawany podskórnym, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnym, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.	PLC podawane podskórnym, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.
Okres leczenia	24 tyg. (faza indukcji: 12 tyg., faza PLC-cross-over, w której pacjenci z grupy PLC rozpoczynali leczenie ETA): 12 tyg.		
Okres obserwacji	24 tyg. (OI:24 tyg.)		
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie miejscowych kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin oraz smoły węglowej i emolientów niezawierających steroidów		
Metodyka			
Metoda randomizacji	Randomizacja 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze stosowanie terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii, alokacja systemem IVRS		
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją		

**Papp 2005****Utrata z badania n (%)**

Faza indukcji – zaprzestanie terapii:

- ETA100: 4/194 (2%), w tym AE (2/194; 1%), brak skuteczności (1/194; <1%), wycofanie zgody pacjenta (1/194; <1%),
- ETA50: 5/196 (3%), w tym AE (3/196; 2%), brak skuteczności (1/196; <1%), wycofanie zgody pacjenta (1/196; <1%)
- PLC: 15/193 (8%), w tym AE (2/193; 1%), brak skuteczności (4/193; 2%); wycofanie zgody (4/193; 2%); utrata w FU (4/193; 2%), naruszenie protokołu (1/193; <1%)

Testowana hipoteza wyjściowa

Superiority

Sponsor badania

Immunex

IVRS - interaktywny system odpowiedzi głosowych, (ang. *Interactive voice response systems*)**PRISTINE (Strohal 2013)****Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA50 w porównaniu z ETA100****Kryteria włączenia**

1) Wiek  $\geq$  18 lat; 2) Stabilna łuszczycza plackowata;  
3) BSA  $\geq$  10%; 4)  $\geq$ 10 pkt. w skali PASI; 5) Brak odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do klasycznego leczenia ogólnoustrojowego (MTX, cyklosporyna, PUVA)

**Kryteria wykluczenia**

1) Inne choroby skóry, które mogą wpłynąć na wynik badania,  
2) Choroby reumatologiczne takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, układowe zapalenie naczyń, twardzica; 3) Poważne zakażenie na 1 mies. przed rozpoczęciem badania; 4) Gruźlica;

**Oceniane punkty końcowe****I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75 w 24. tyg. leczenia**Pozostałe PK:** Ocena nasilenia objawów wg skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, , bezpieczeństwo terapii**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	ETA50	ETA100
Liczba pacjentów	137	136
Wiek w latach, średnia (SD)	43,9 (12,7)	44,0 (12,7)
Odsetek mężczyzn [%]	74%	65%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	16,6 (10,7)	18,1 (10,4)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	32,9 (21,1)	33,0 (19,4)
Średni wynik w skali PASI (SD)	20,9 (9,4)	21,4 (9,4)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	15,0 (8,0)	14,1 (7,3)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd

**Interwencja i komparator**

<b>Schemat leczenia</b>	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnym raz w tygodniu (QIW) przez 24 tygodnie	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnym dwa razy w tygodniu (BIW) przez pierwsze 12 tyg. , a następnie raz w tygodniu (QIW)
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg. (faza indukcji: 12 tyg.; faza przedłużenia, 12 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	26 tyg (OI: 24 tyg., FU:2 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Do 12. tyg. dozwolone stosowanie stabilnej dawki miejscowych kortykosteroidów o niskiej mocy w obrębie głowy, pach oraz pachwin. Po 12 tyg. stosowanie terapii miejscowej dozwolone bez dodatkowych ograniczeń (włączając kortykosteroidy o dużej, analogi witaminy D (lub kombinację powyższych) oraz antralinę)	

PRISTINE (Strohal 2013)		
Metodyka		
Metoda randomizacji	Brak opisu metody randomizacji	
Zaślepienie	Brak opisu metody zaślepienia	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • ETA50: 10/137 (9%), w tym AE (3/137; 2%), prośba pacjenta (5/137; 4%), niezadowolająca skuteczność (1/137; <1%) • ETA100: 12/136 (11%), w tym AE (6/136; 4%), naruszenie protokołu (1/136; <1%), niezadowolająca skuteczność (1/136; <1%); wycofanie przez sponsora (2/136; 2%)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	Pfizer	
Strober 2011		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETA100 w porównaniu z PLC*		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczycy plackowata, trwająca $\geq$ 6 mies.; 3) Ustabilizowana forma choroby na co najmniej 2 mies. przed wizytą kwalifikacyjną; 4) BSA $\geq$ 10%; 5) PGA $\geq$ 3 (co najmniej umiarkowane nasilenie); 6) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI	1) Wcześniejsze stosowanie terapii anty-IL-12/23p40 (w tym briakinumab)*; 2) Wcześniejsze stosowanie ETA lub nadwrażliwość na ETA; 3) Brak możliwości odstawienia terapii miejscowej, fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 oraz odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA. w 12 tyg. leczenia ( <i>co-primary endpoints</i> ). <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, ocena nasilenia objawów wg skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ETA100	PLC
Liczba pacjentów	139	72
Wiek w latach, średnia (SD)	45,2 (14,8)	45,0 (13,9)
Odsetek mężczyzn [%]	61%	64%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	15,2 (12,1)	15,5 (11,7)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	24,7 (13,9)	22,1 (13,4)
Średni wynik w skali PASI (SD)	18,5 (6,0)	18,3 (6,4)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	19%	17%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	32%	28%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	8%	4%
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnym, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.	PLC podawane podskórnym (BIW)
Okres leczenia	12 tyg. (faza indukcji: 12 tyg.)	
Okres obserwacji	bd	



Strober 2011	
Kointerwencje	bd
Metodyka	
Metoda randomizacji	Informacja o randomizacji, jednak brak opisu metody
Zaślepienie	PLC identyczne z interwencją, zastosowanie metody podwójnego pozorowania „double dummy”
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETA100: 12/139 (9%), w tym AE (3/139; 2%), wycofanie zgody pacjenta (3/139; 2%), utrata z FU (1/139; &lt;1%), naruszenie protokołu (4/139, 3%), inna przyczyna (1/139; &lt;1%)</li> <li>• PLC: 6/72 (8%), w tym AE (2/72; 3%); utrata w FU (1/72; 1%), naruszenie protokołu badania (2/72; 3%), inna przyczyna (1/72; 1%)</li> </ul>
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Sponsor badania	Abbott Laboratories

\*W badaniu oceniano również briakinumab, ale ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce nie został on uwzględniony.

## Badanie INF vs ETA

PIECE (de Vries 2016)		
Wieloośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INF w porównaniu z ETA100		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek:18–75 lat; 2) Łuszczycy plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ( $\geq 10$ pkt. w skali PASI i/lub/BSA $\geq 10\%$ i/lub ( $\geq 8$ pkt. w skali PASI i wyn k wskaźnika Skindex-29 $\geq 35$ ); 3) Brak odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania fototerapii, MTX, cyklosporyną; 4) Brak stosowania leków miejscowych i fototerapii na 2 tyg. i leczenia ogólnoustrojowego na 4 tyg.	1) Cięża (w tym planowanie ciąży), 2) Karmienie piersią; 3) Choroba nowotworowa w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania; 4) Aktywne, przewlekłe zakażenie, w tym gruźlica; 5) choroba demielizacyjna; 6) Zastoinowa niewydolność serca; 7) Alergia lub nadwrażliwość na stosowane leki; 8) Stosowanie żywej szczepionki w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 9) Ciężka niewydolność wątroby (2-krotnie przekroczone parametry laboratoryjne) oraz ciężka niewydolność nerek (1,5-krotnie przekroczone parametry laboratoryjne); 10) Wcześniejsze leczenie INF i ETA i zaprzestanie stosowanie tego leczenia ze względu na brak skuteczności (po co najmniej 12 mies. leczeniu i/lub min. 3 infuzjach); 11) Przeciwwskazania do stosowania INF i ETA;	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów z PASI75 w 24. tyg. leczenia Pozostałe PK: Odsetek pacjentów z PASI75 w 6. i 12. tyg. leczenia, , ocena nasilenia objawów wg skali PGA, jakość życia oceniana kwestionariuszem Skindex-17 i SF-36), ocena satysfakcji z leczenia, czas trwania remisji, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INF	ETA100
Liczba pacjentów	25	23
Wiek w latach, średnia (SD)	45,9 (13,9)	42,4 (13,2)
Odsetek mężczyzn [%]	72%	56%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	21,5 (12,9)	17,9 (10,6)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	28,1 (21,5)	22,1 (13,4)
Średni wynik w skali PASI (SD)	17,8 (9,7)	15,9 (5,1)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd

PIECE (de Vries 2016)		
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	INF w dawce 5 mg/kg podawany dożylnie w tygodniu 0. 2 i 6., a następnie co 8 tyg.	ETA w dawce 50 mg podawany podskórnie, 2 razy w tygodniu (BIW) przez 12 tyg.
Okres leczenia	48 tyg. (faza indukcji (w 12. tyg. w przypadku niezadowolającej skuteczności możliwy cross-over pacjentów do drugiej grupy: 24 tyg.; faza podtrzymania: 24 tyg.)	
Okres obserwacji	48 tyg. (OI: 48 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie kortykosteroidów o niskiej mocy w obrębie rąk i genitaliów oraz stosowanie maści i nawilżacz z zawartością deksametazonu w obrębie głowy	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja blokowa, sekwencja przydziału do grup generowana za pomocą narzędzia <i>the TEN-ALEA Clinical Trial Data Management System</i>	
Zaślepienie	Zaślepieniu podlegały osoby oceniające wyniki (pacjenci nie byli zaślepieni względem otrzymywanego leczenia)	
Utrata z badania n (%)	<p>Faza indukcji – nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF:0/25 (0%)</li> <li>• ETA100:2/25 (8%) – wykluczenie po randomizacji (ze względu na nie spełnienie kryteriów włączenia do badania)</li> </ul> <p>Faza indukcji – zaprzestanie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF:1/25 (4%) – przypadek AE</li> <li>• ETA100: 2/23 (9%) – w tym AE (1/23; 4%), strach przed podskórnymi iniekcjami (1/23; 4%)</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> (INF nad ETA)	
Sponsor badania	Netherlands Organization for Scientific Research-Medical Sciences	

EXPRESS II (Menter 2007)		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INF* w porównaniu z PLC		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii; 2) $\geq 12$ pkt. w skali PASI; 3) BSA $\geq 10\%$	1) Poważne zakażenie, choroba limfoproliferacyjna lub gruźlica w wywiadzie;	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 10 tyg. leczenia		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali PGA, jakość życia w skali DLQI, odsetek pacjentów z PASI50; PASI90, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INF	PLC
Liczba pacjentów	314	208
Wiek w latach, średnia (SD)	44,5 (13,0)	44,4 (12,5)
Odsetek mężczyzn (%)	65%	69%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	19,1 (11,7)	17,8 (10,8)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	28,7 (16,4)	28,4 (17,6)
Średni wynik w skali PASI (SD)	20,4 (7,5)	19,8 (7,7)

EXPRESS II (Menter 2007)		
Średni wynik w skali DLQI (SD)	13,1 (7,0)	13,4 (7,3)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	14%	13%
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	INF w dawce 5 mg/kg podawany dożylnie w tygodniu 0., 2 i 6.	PLC podawane podskórnie w tygodniu 0., 2. i 6.
Okres leczenia	50 tyg (faza indukcji: 10 tyg.; faza podtrzymania: 40 tyg.)	
Okres obserwacji	50 tyg. (OI:50 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie miejscowych kortykosteroidów o niskiej mocy w obrębie twarzy i pachwin po 10 tyg. badania oraz stabilnych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja poprzez ClinPhone, przydzielanie pacjentów według minimalizującego algorytmu, system IVRS	
Zaślepienie	Zaślepieniu podlegali pacjenci i lekarze, niezależna apteka przygotowująca leki	
Utrata z badania n (%)	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • INF: 17/314 (5%) – w tym, niezadowolająca skuteczność terapii (0/314; 0%), AE (12/314; 4%), inna przyczyna (4/314; 1%), utrata w FU (1/314; <1%) • PLC: 24/208 (12%) – w tym, niezadowolająca skuteczność terapii (10/208; 5%), AE (4/208; 2%), inna przyczyna (9/208 (5%), utrata w FU (1/208; <1%)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	Centocor Inc**	

\*W badaniu oceniano również INF w dawce 5 mg/kg i INF w dawce 3 mg/kg, ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg/kg.

\*\* Obecna nazwa to Janssen Biotech.

Chaudhari 2001		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II/III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INF* w porównaniu z PLC		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Dorośli pacjenci; 2) BSA $\geq$ 5%; 3) Dobry stan ogólny zdrowia; 4) Łuszczycza plackowata trwająca $\geq$ 6 mies.; 5) Nieskuteczne leczenie kortykosteroidami stosowanymi miejscowo; 6) Prawidłowy, radiograficzny obraz klatki piersiowej w przebiegu mies. od otrzymania pierwszej dawki leku	1) Stosowanie leczenia miejscowego w ciągu 2 tyg. przed przystąpieniem do badania; 2) Stosowanie leczenia ogólnoustrojowego w przebiegu 28 dni przed przystąpieniem do badania; 3) Stosowanie leczenia z zastosowaniem przeciwciał anti-TNF- $\alpha$ , ludzkich lub mysich immunoglobulin, białek fuzyjnych z receptorem TNF- $\alpha$ lub innych zaprojektowanych inżynieryjnie białek fuzyjnych; 4) Pozytywny wyn k testu HIV, zakażenie HBV i HCV; 5) Nadużywanie alkoholu i leków; 6) Poważne zakażenia, w tym zapalenie wątroby, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w przebiegu 3 mies. od rozpoczęcia badania; 7) Aktywna gruźlica w przebiegu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 8) Choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat przed rozpoczęciem badania; 9) Limfadenopatia, splenomegalia; 10) Nieprawidłowości laboratoryjne	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: Ocena nasilenia objawów wg skali PGA w 10. tyg. badania		
Pozostałe PK: Odsetek pacjentów z PASI75, średni wynik PASI, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	INF	PLC
Liczba pacjentów	11	11

Chaudhari 2001		
Wiek w latach, średnia (SD)	51 (14)	45 (12)
Odsetek mężczyzn (%)	64%	73%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	bd	bd
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	bd	bd
Średni wynik w skali PASI (SD)	22,1 (11,5)	20,3 (5,5)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	INF w dawce 5 mg/kg podawany dożylnie w tygodniu 0. 2 i 6.	PLC podawane dożylnie w 0., 2 i 6. tygodniu
Okres leczenia	16 tyg. (faza indukcji: 10 tyg.; faza PLC-cross-over: 6 tyg, w której nieodpowiadający na leczenie pacjenci z grupy PLC otrzymywali INF	
Okres obserwacji	16 tyg. (OI:16 tyg.)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie emolientów i szamponów ze smołą węglową i kwasem salicylowym	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Randomizacja blokowa	
Zaślepienie	Zaślepieniu podlegali pacjenci i lekarze <sup>a</sup> , zaślepieniu nie podlegali farmaceuci przygotowujący leki, PLC identyczne z interwencją	
Utrata z badania n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</li> <li>INF: 1/11 (9%) – przyczyną zaprzestania terapii było AE,</li> <li>PLC: 1/11 (9%) – przyczyną zaprzestania terapii było wycofanie zgody przez pacjenta</li> </ul>	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Sponsor badania	Centocor Inc**	
<p>*W badaniu oceniano również INF w dawce 5 mg/kg i INF w dawce 10 mg/kg, ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg/kg.</p> <p>**Obecna nazwa to Janssen Biotech.</p> <p>a) Zaślepienie pacjenta i lekarzy w czasie pierwszych 10 tyg. leczenia.</p>		
SPIRIT (Gottlieb 2004)		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INF* w porównaniu z PLC		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczycza plackowata trwająca $\geq$ 6 mies.; 3) Wcześniej stosowane leczenie PUVA lub leczenie ogólnoustrojowe; 4) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI; 5) BSA $\geq$ 10%	1) Inna niż plackowata forma łuszczycy; 2) Przewlekła choroba zakaźna lub oportunistyczne zakażenie; 3) Poważne zakażenie przebyte w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania; 4) Aktywna lub utajona gruźlica; 5) Ciąża lub planowanie ciąży w ciągu 12 mies. od rozpoczęcia badania; 6) Przebyta choroba limfoproliferacyjna; 7) Choroba nowotworowa (obecna lub przebyta w ciągu 5 lat od rozpoczęcia badania, wyjątek rak podstawnomórkowy bez objawów nawrotu)	
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 10. tyg. leczenia</li> <li><b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90; mediana PASI, ocena nasilenia objawów wg skali PGA, bezpieczeństwo terapii</li> </ul>		

<b>SPiRiT (Gottlieb 2004)</b>		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>INF</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	99	51
<b>Wiek w latach, mediana (IQR)</b>	44 (34–53)	45 (30–52)
<b>Odsetek mężczyzn (%)</b>	74%	61%
<b>Czas trwania choroby w latach, mediana (IQR)</b>	16 (10–25)	16 (6–22)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA, mediana (IQR)</b>	25 (20–40)	26 (19–51)
<b>Wynik w skali PASI, mediana (IQR)</b>	20 (14–28)	18 (15–27)
<b>Wynik w skali DLQI, mediana (IQR)</b>	12 (8–17)	14 (9–18)
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	68%	67%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	89%	82%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	33%	31%
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	INF w dawce 5 mg/kg podawany dożylnie w tygodniu 0, 2 i 6. <sup>a</sup> PLC podawane dożylnie w tygodniu 0, 2 i 6. <sup>a</sup>	
<b>Okres leczenia</b>	26 tyg. (faza indukcji: 10 tyg.; faza podtrzymania: 16 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	30 tyg. (OI: 26 tyg.; FU: 4 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie emolientów i szamponów ze smołą węglową i kwasem salicylowym	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja metodą adaptacyjną, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy	
<b>Zaślepienie</b>	Zaślepieniu podlegali pacjenci i lekarze, zaślepieniu nie podlegali pracownicy niezależnej apteki przygotowujący leki, PLC identyczne z interwencją	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF: 18/99 (18%) – w tym AE (3/99; 3%), brak skuteczności (5/99; 5%), inna przyczyna (10/99; 10%),</li> <li>• PLC: 37/51 (73%) – w tym AE (1/51; 2%); brak skuteczności (26/51; 51%); inna przyczyna (10/51; 20%)</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Centocor Inc**	

IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)

\*W badaniu oceniano również INF w dawce 5 mg/kg i INF w dawce 3 mg/kg, ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce uwzględniono pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg/kg.

\*\*Obecna nazwa to Janssen Biotech.

a) W 26. tyg. leczenia pacjenci z PGA  $\geq$  3 mogli otrzymać dodatkową dawkę leczenia, które stosowali.

<b>Torii 2010</b>	
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania INF w porównaniu z PLC</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
1) Dorośli pacjenci; 2) Łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, trwająca $\geq$ 6 mies.; 3) Kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii; 4) $\geq$ 12 pkt. w skali PASI; 5) BSA $\geq$ 10%	1) Poważne zakażenie, choroba limfoproliferacyjna lub gruźlica w wywiadzie

Torii 2010		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 w 10 tyg. leczenia</li> <li>• <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI90; PASI100, ocena nasilenia objawów wg skali PGA i NAPSII, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>INF</b>	<b>PLC</b>
Liczba pacjentów	35	19
Wiek w latach, średnia (SD)	46,9 (13,0)	43,3 (12,3)
Odsetek mężczyzn (%)	63%	74%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	14,2 (8,9)	11,1 (6,5)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	45,6 (21,4)	50,2 (27,3)
Średni wynik w skali PASI (SD)	31,9 (12,8)	33,1 (15,6)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	12,7 (6,8)	10,5 (6,8)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	63%	74%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	94%	95%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	INF w dawce 5 mg/kg podawany dożylnie w tygodniu 0. 2 i 6., następnie co 8 tyg. <sup>a</sup> przyjmowany do 64. tyg.	PLC podawany dożylnie w tygodniu 0. 2 i 6.
<b>Okres leczenia</b>	78 tyg. (faza indukcji: 14 tyg.; faza podtrzymania (w trakcie tej fazy pacjenci stosujący w fazie indukcji PLC rozpoczęli w 16. tyg. leczenie INF): 64 tyg. )	
<b>Okres obserwacji</b>	78 tyg. (OI: 78 tyg)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie kortykosteroidów o umiarkowanej lub słabej mocy w obrębie głowy, twarzy i pachwin	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Brak opisu metody randomizacji	
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF: 3/35 (9%) – w tym niezadowolająca skuteczność (2/35; 6%), AE (1/35; 3%)</li> <li>• PLC: 4/19 (21%) – w tym niezadowolająca skuteczność (0/19; 0%), AE (1/19; 5%), wycofanie zgody pacjenta (3/19; 16%)</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Mitsubishi Tanabe Pharma	
a) Leczenie co 8 tyg., obejmowało niezaślepioną fazę podtrzymania.		
<b>Asahina 2010</b>		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II/III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ADA w porównaniu z PLC w populacji japońskiej</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek ≥ 20 lat; 2) Łuszczycza plackowata zdiagnozowana ≥6 mies. przed randomizacją o nasileniu od	1) Wcześniejsze stosowanie terapii anty-IL-12; 2) choroby lub infekcje skórne; 3) Toczeń rumieniowaty układowy, twardzina lub reumatoidalne zapalenie stawów; 4) Choroba demielizacyjna, nowotworowa, chłoniaki, białaczki, gruźlica lub choroba	

**Asahina 2010**

umiarkowanego do silnego; 3) Stabilna postać choroby $\geq 2$ mies. przed randomizacją; 4) $\geq 12$ pkt. w skali PASI; 5) BSA $\geq 10\%$	limfoproliferacyjna w wywiadzie; 5) Zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV, aktywną chorobą zakaźną, chorobą upośledzającą układ odpornościowy lub klinicznie istotne nieprawidłowości hematologiczne, nerek lub wątroby; 6) Stosowanie miejscowych kortykosteroidów lub fototerapii w przebiegu 2 tyg. przed przystąpieniem do badania; 7) Stosowanie klasycznej terapii ogólnoustrojowej (w tym fototerapii PUVA.) w przebiegu 28 dni przed rozpoczęciem badania
---	---

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** Odsetek pacjentów z PASI75. w 16 tyg. leczenia  
**Pozostałe PK:** Odsetek pacjentów z PASI50, PASI90, PASI100, ocena nasilenia objawów wg skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji	ADA	PLC
Liczba pacjentów	43	46
Wiek w latach, średnia (SD)	44,2 (14,32)	43,9 (10,75)
Odsetek mężczyzn [%]	81%	89%
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	14,0 (7,36)	11,6 (7,45)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]	48,3 (19,57)	46,7 (19,98)
Średni wynik w skali PASI (SD)	30,24 (10,946)	29,10 (11,767)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	8,5 (bd)	8,4 (bd)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	23%	41%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	42%	37%
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd

**Interwencja i komparator**

<b>Schemat leczenia</b>	ADA podawany podskórnym w inicjalnej dawce 80 mg w tygodniu 0., (2 x 40 mg) następnie 40 mg EOW zaczynając od tygodnia 2.	PLC
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg <sup>a</sup> /52 tyg. (faza indukcji: 16 tyg. faza podtrzymania: 8 tyg.) opcjonalnie po fazie podtrzymania faza przedłużenia: 28 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	24 tyg (OI: 24 tyg.)/52 tyg (opcjonalnie z fazą przedłużenia)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone stosowanie miejscowych kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej mocy (dłonie, stopy, twarz, skóra głowy oraz pachwin)	

**Metodyka**

<b>Metoda randomizacji</b>	Informacja o randomizacji, jednak brak opisu metody
<b>Zaślepienie</b>	PLC identyczne z interwencją
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji i podtrzymania (24 tyg.) – zaprzestanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA: 8/43 (19%), w tym AE (5/43; 12%), inna przyczyna (3/43; 7%),</li> <li>• PLC: 6/46 (13%), w tym AE (5/46; 11%); inna przyczyna (1/36; 2%)</li> </ul>

**Testowana hipoteza wyjściowa***Superiority***Sponsor badania**

Abbott Laboratories

\*W badaniu oceniano również ale ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce nie został on uwzględniony.  
a) Zaślepienie obejmowało 24 tyg. leczenia.

**Bissonette 2013****Jednośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zaślepienie, badanie kliniczne fazy II oceniające wpływ stosowania ADA**

<b>Bissonette 2013</b>		
<b>na zapalenie tętnic w porównaniu z PLC</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<p>1) Wiek: 18–80 lat; 2) Łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego; 3) BSA <math>\geq</math> 5 4) Kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej; 5) Miażdżycę naczyń wieńcowych wywiadzie (definicja: co najmniej 1 zwężenie średnicy światła tętnicy <math>\geq</math>50% zobrazowane angiografii wieńcowej, zawał mięśnia sercowego, przeprowadzona rewaskularyzacja wieńcowa, zaburzenia w obrazie serca uzyskanego z zastosowaniem znakowania radionuklidami, zaburzenia zobrazowane elektrokardiograficznie); 6) Występowanie co najmniej 3 czynników ryzyka miażdżycy wieńcowej do, których należą (palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie, dyslipidemia, otyłość, mikroalbuminuria, wiek &gt;50 lat, pierwszy stopień objawów miażdżycy &lt;65 lat), 7) Potwierdzenie parametrów związanych z miażdżycą tętnicy szyjnej (TBR <math>\geq</math> 1,6 mierzony wychwytem F-fludeooksyglukooy); 8) Pacjenci przyjmujący leki na dusznicę bolesną, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, lub inny czynnik ryzyka, musieli przyjmować stabilne dawki leków dawce przez <math>\geq</math>8 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia.</p>	<p>1) Zawał serca lub hospitalizacja (związana z problemami kardiologicznymi) w ciągu 12 tygodni przed badaniem; 2) Stosowanie terapii ogólnoustrojowej (niebiologicznej) w na &lt;30 dni przed rozpoczęciem badania; 3) Stosowanie biologicznego leczenia &lt;90 dni przed rozpoczęciem badania; 4) Stosowanie fototerapii lub leczenia biologicznego na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania</p>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Zmiany w parametrze TBR, określającym nasilenie zmian miażdżycowych w aorcie w 16. tyg. leczenia		
<b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75, zmiany w stężeniu białka C-reaktywnego bezpieczeństwo terapii		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>ADA</b>	<b>PLC</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	20	10
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	56,05 (10,95)	57,40 (7,60)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	85%	60%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	bd	bd
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	12,15 (10,16)	13,30 (8,10)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	11,58 (5,27)	13,13 (5,68)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	bd	bd
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	ADA podawany podskórnie w inicjalnej dawce 80 mg w tygodniu 0., następnie 40 mg EOW zaczynając od tygodnia 1.	PLC
<b>Okres leczenia</b>	16 tyg. (faza indukcji: 16 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	16 tyg.	
<b>Kointerwencje</b>	W grupie PLC dozwolone stosowanie dowolnego leczenia miejscowego oraz fototerapii (UVB)	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Randomizacja komputerowa (2:1)	
<b>Zaślepienie</b>	Zaślepieniu podlegali lekarze i personel zajmujący się obrazowaniem i tętnic	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	<p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA: 1/20 (5%) – zgon z powodu zawału mięśnia sercowego</li> <li>• PLC: 0/10 (0%)</li> </ul>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Abbott Laboratories	

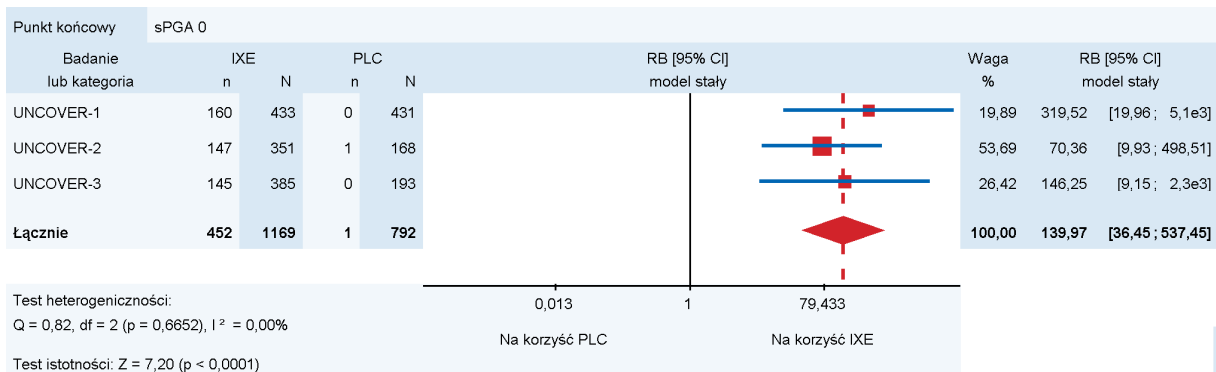
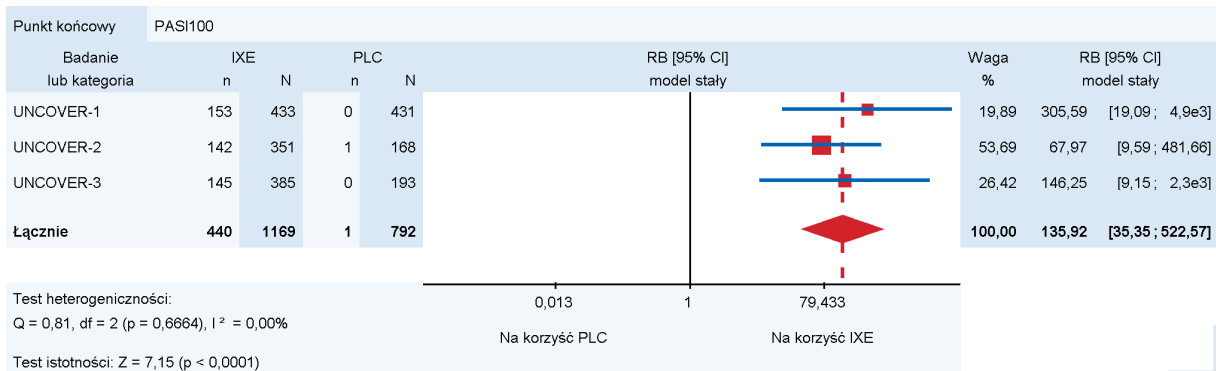
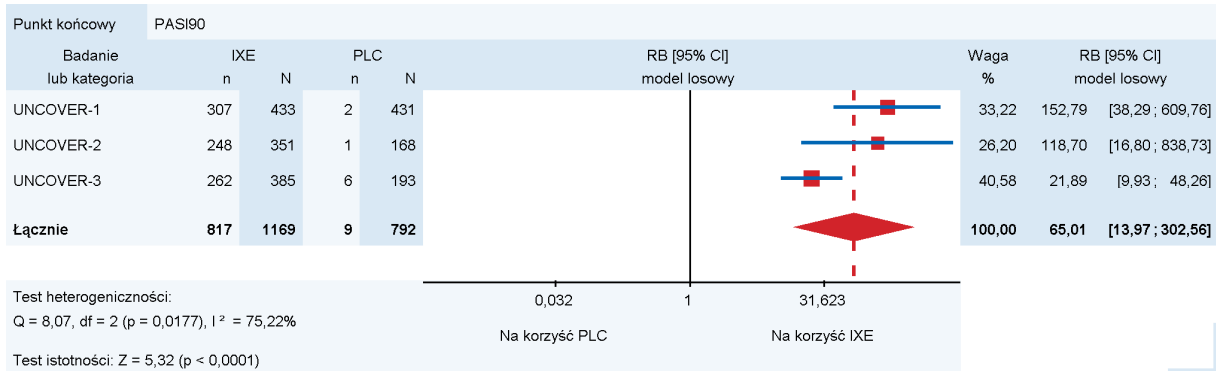
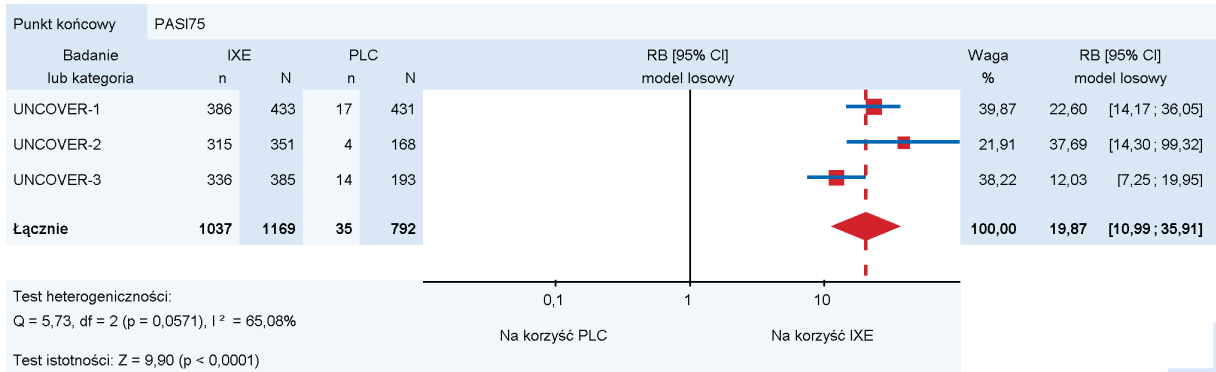


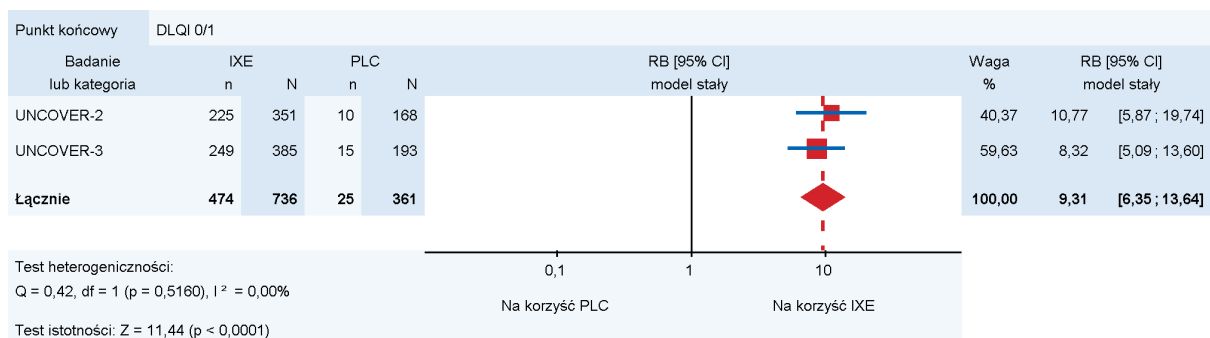
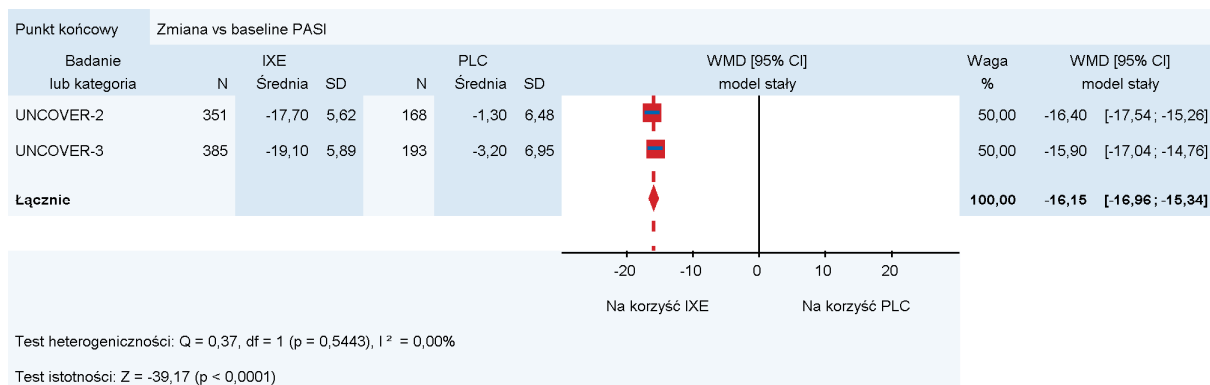
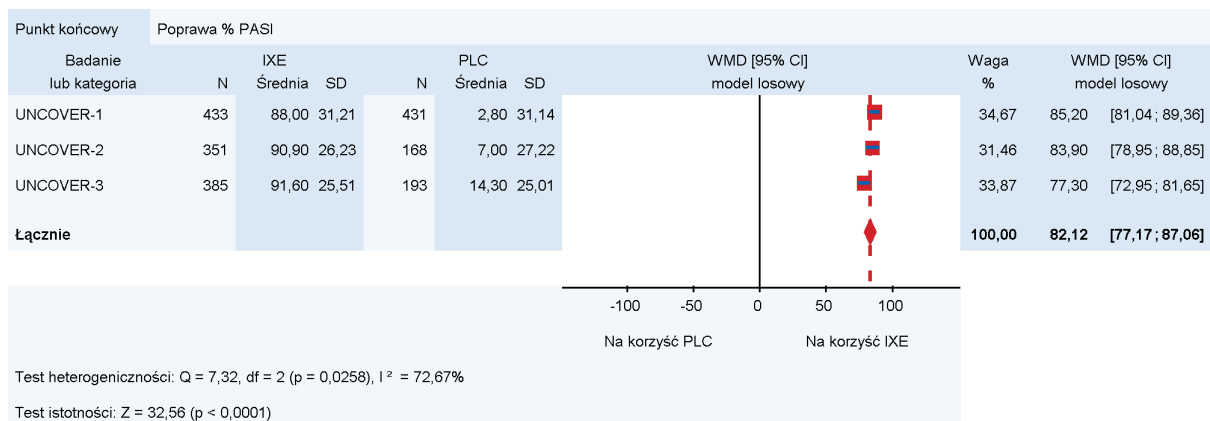
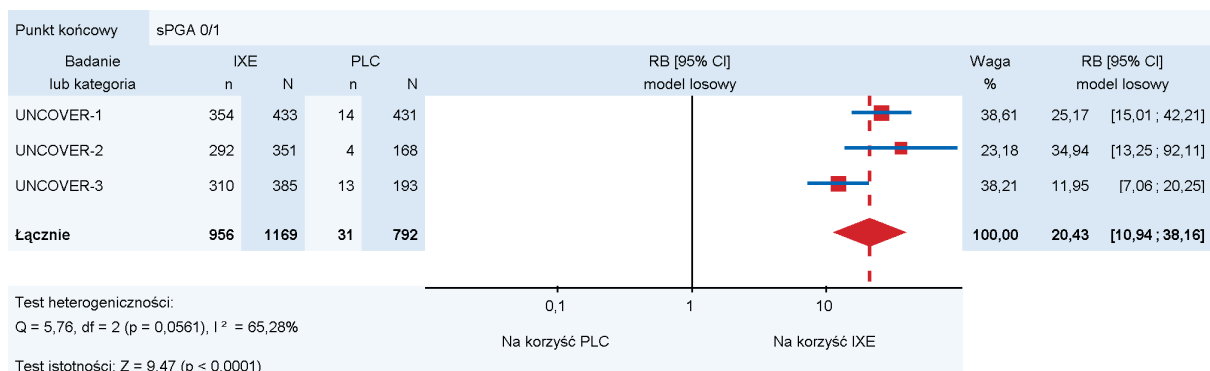
M02-528 (Gordon 2006)		
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ADA* w porównaniu z PLC		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Łuszczyca o nasileniu od umiarkowanego do silnego; 3) BSA $\geq$ 5% (od co najmniej 1 roku) 4) Nieskuteczność leczenia lekami miejscowymi	1) Objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną; 2) Choroba nowotworowa lub limfoproliferacyjna w wywiadzie ( z wyjątkiem chorób innych niż czerniak oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i> ; 3) Stosowanie miejscowych kortykosteroidów ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; 4) Stosowanie konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 5) Stosowanie leków biologicznych w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania	
Oceniane punkty końcowe		
<b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75 po 12 tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Ocena nasilenia objawów wg skali PGA, jakość życia oceniana skalą DLQI, kwestionariuszem SF-36 oraz eQ-5D, bezpieczeństwo terapii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ADA	PLC
Liczba pacjentów	45	52
Wiek w latach, średnia (zakres)	46 (20–71)	43 (20–70)
Odsetek mężczyzn [%]	71%	65%
Średni czas trwania choroby w latach (zakres)	21 (1,3–57,9)	19 (1,0–39,9)
Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (zakres) [%]	29 (6–58)	28 (7–75)
Średni wynik w skali PASI (zakres)	16,7 (5,4–39,0)	16,0 (5,5–40,4)
Średni wynik w skali DLQI (SD)	13,3 (bd)	12,2 (bd)
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową	bd	bd
Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi	bd	bd
Interwencja i komparator		
Schemat leczenia	ADA podawany podskórnie w inicjalnej dawce 80 mg w tygodniu 0., (2 x 40 mg) następnie 40 mg EOW zaczynając od tygodnia 2.	PLC podawane podskórnie, raz na tydzień (QIW) począwszy od tygodnia 0.
Okres leczenia	12 tyg. (faza indukcji: 12 tyg.; faza przedłużenia <sup>a</sup> : 38 tyg.)	
Okres obserwacji	60 tyg (OI: 60 tyg..)	
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie kortykosteroidów o niskiej lub umiarkowanej mocy w obrębie dłoni, stóp, twarzy oraz pachwin	
Metodyka		
Metoda randomizacji	Informacja o randomizacji, jednak brak opisu metody	
Zaślepienie	Brak opisu metody zaślepienia	
Utrata z badania n (%)	<p>Faza indukcji – nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA: 1/46 (2%), wycofanie zgody pacjenta</li> <li>• PLC: 0/52 (0%),</li> </ul> <p>Faza indukcji – zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA: 2/45 (4%) – wszystkie przypadki z powodu AE</li> <li>• PLC: 2/52 (4%) – w tym AE (1/52; 2%), wycofanie zgody (1/52; 2%)</li> </ul>	

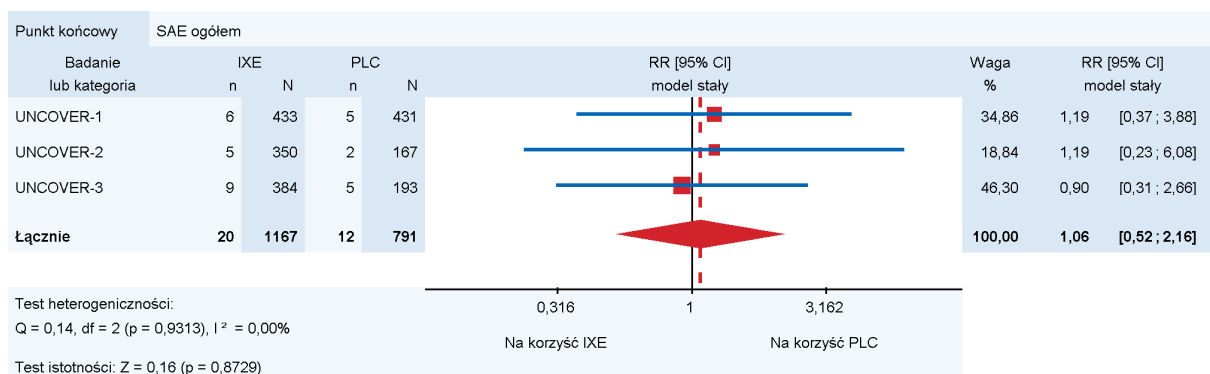
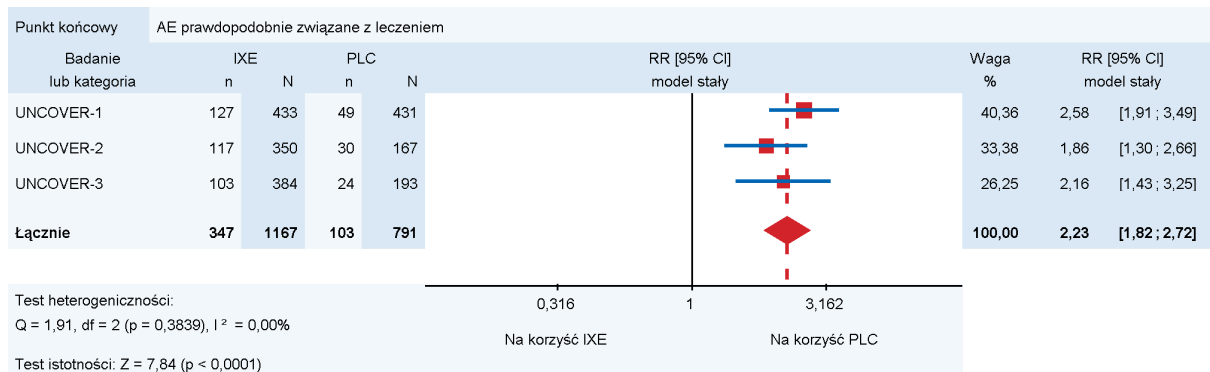
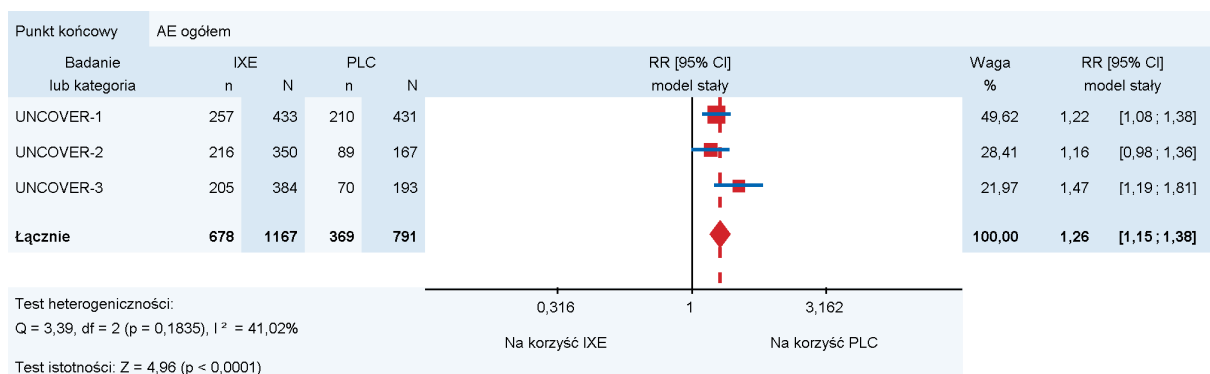
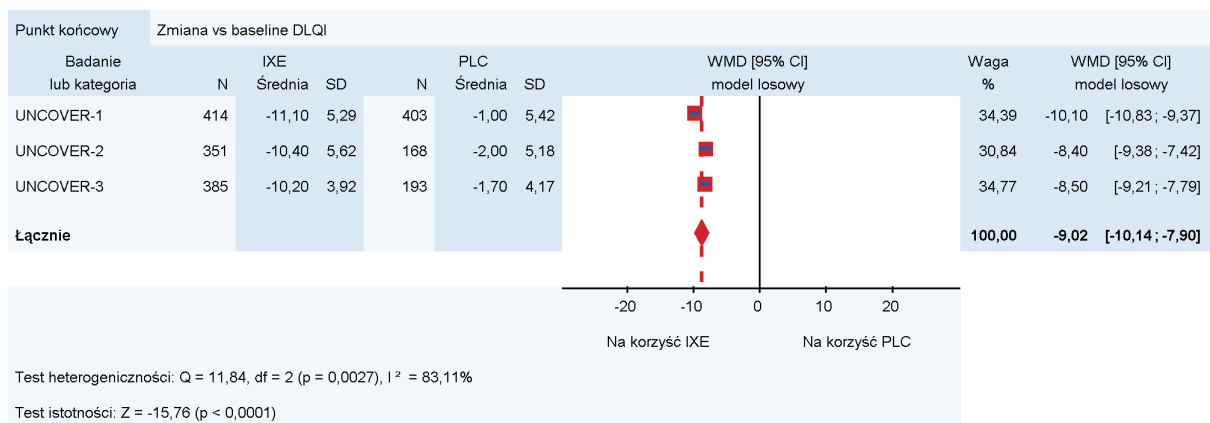
<b>M02-528 (Gordon 2006)</b>		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>	
<b>Sponsor badania</b>	Abbott Laboratories	
*W badaniu oceniano również ADA w dawce 40 mg QIW, ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie ujmowano charakterystyki tej grupy. a) Faza przedłużenia miała od 24 tyg. charakter otwarty.		
<b>X-PLORE (Gordon 2015)</b>		
<b>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ADA w porównaniu z PLC*</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1) Wiek $\geq 18$ lat; 2) Łuszczycy plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, trwająca $\geq 6$ mies.; 3) BSA $\geq 5$ 4) $\geq 3$ pkt. w skali PGA (zakres 0–5); 5) $\geq 12$ pkt. w skali PASI (zakres 0–72);	1) Wcześniejsze stosowanie ADA lub guselkumabu	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowy PK:</b> Ocena nasilenia objawów wg skali PGA (0 lub 1) w 16. tyg. leczenia <b>Pozostałe PK:</b> Odsetek pacjentów z PASI75, PASI90, PASI100, jakość życia oceniana skalą DLQI, bezpieczeństwo terapii		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
Cecha populacji	ADA	PLC
<b>Liczba pacjentów</b>	43	42
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	50,0 (bd)	46,5 (bd)
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	70%	67%
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	18,0 (13,30)	19,3 (12,79)
<b>Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe BSA; średnia (SD) [%]</b>	26,8 (16,80)	27,5 (19,26)
<b>Średni wynik w skali PASI (SD)</b>	20,2 (7,58)	21,8 (9,98)
<b>Średni wynik w skali DLQI (SD)</b>	bd	bd
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej fototerapię</b>	56%	50%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej klasyczną terapię ogólnoustrojową</b>	40%	50%
<b>Odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi</b>	60%	36%
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	ADA podawany podskórnie w inicjalnej dawce 80 mg w tygodniu 0., (2 x 40 mg) następnie 40 mg EOW zaczynając od tygodnia 2.	PLC podawane podskórnie (bd o dokładnym schemacie podawania)
<b>Okres leczenia</b>	40 tyg. (faza indukcji: 16 tyg. faza podtrzymania: 24 tyg.)	
<b>Okres obserwacji</b>	52 tyg. (OI:40 tyg, FU:12 tyg.)	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone kortykosteroidy o niskiej mocy w obrębie twarzy oraz pachwin, emolienty oraz szampony z zawartością smoły węglowej lub kwasu salicylowego	
<b>Metodyka</b>		
<b>Metoda randomizacji</b>	Informacja o randomizacji, jednak brak opisu metody	
<b>Zaślepienie</b>	Ramię ADA nie było zaślepienie (badacz oceniający wyniki był zaślepiony)	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Faza indukcji – zaprzestanie terapii: • ADA: 4/43 (9%) – w tym, AE (3/43; 7%); utrata w FU (1/43; 2%) • PLC: 3/42 (7%) – w tym, AE (2/42; 5%), utrata w FU (1/42; 2%)	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Niejasne ( <i>Superiority</i> : guselkumab vs PLC)	

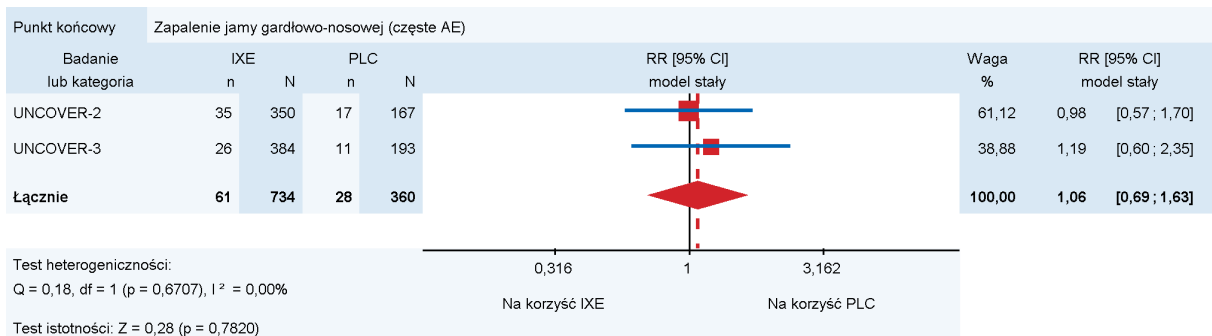
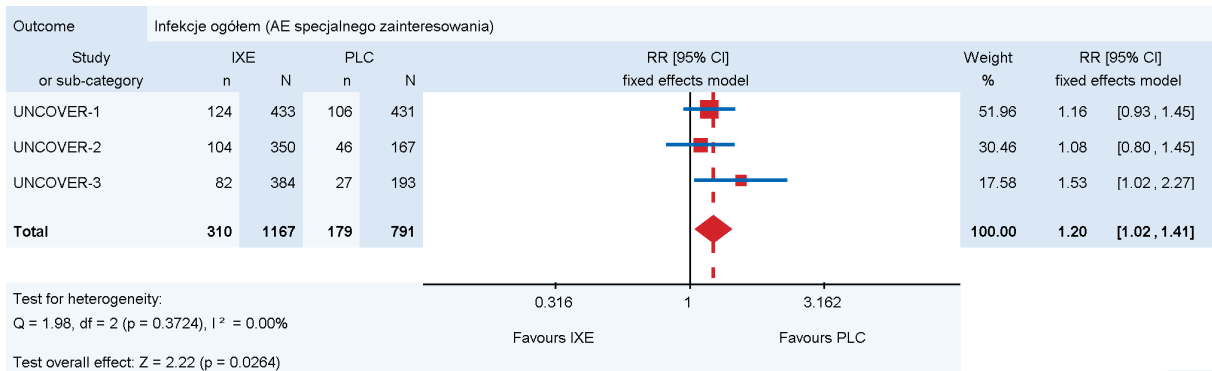
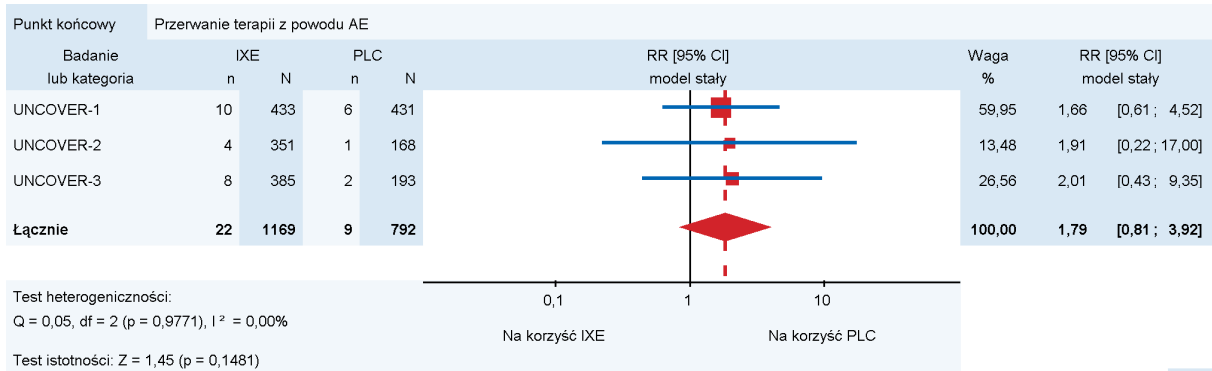
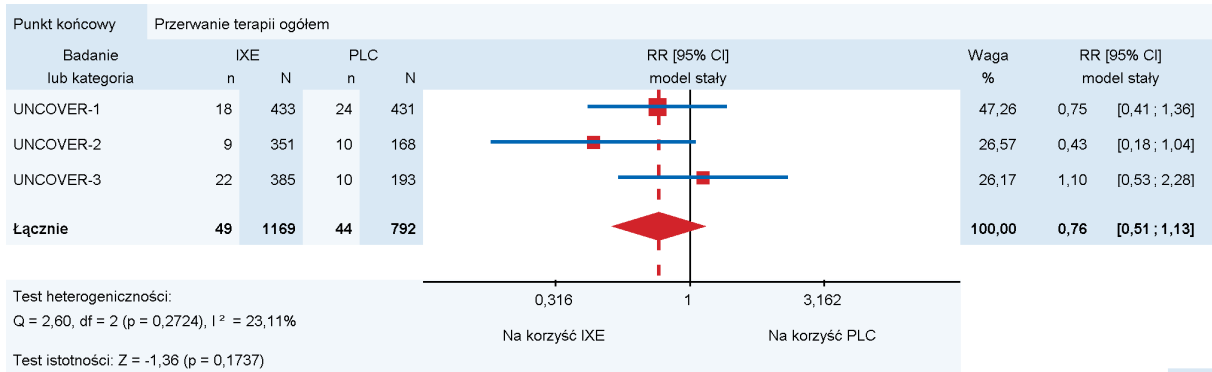




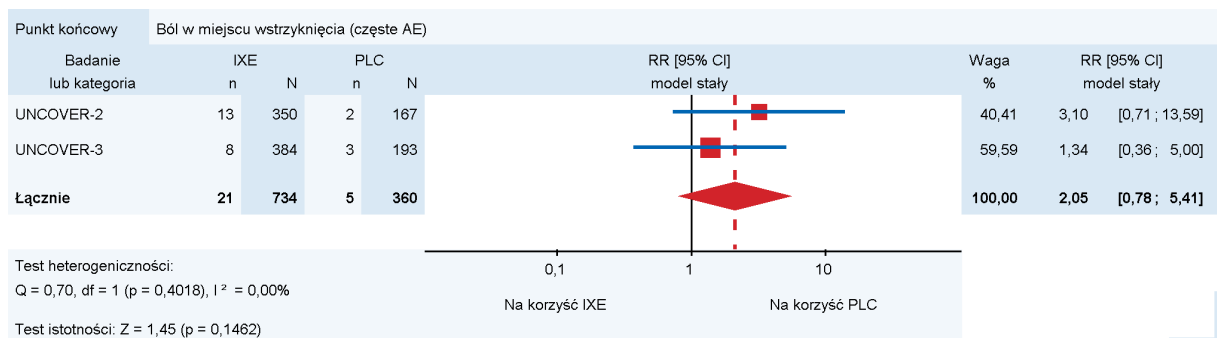
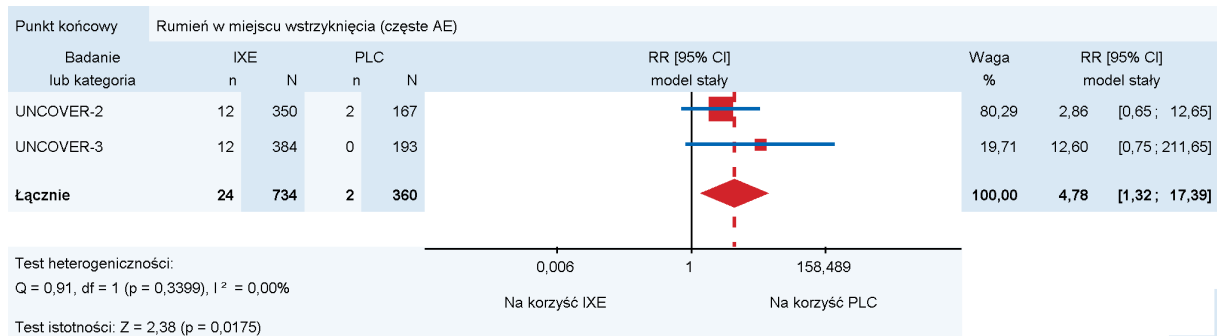
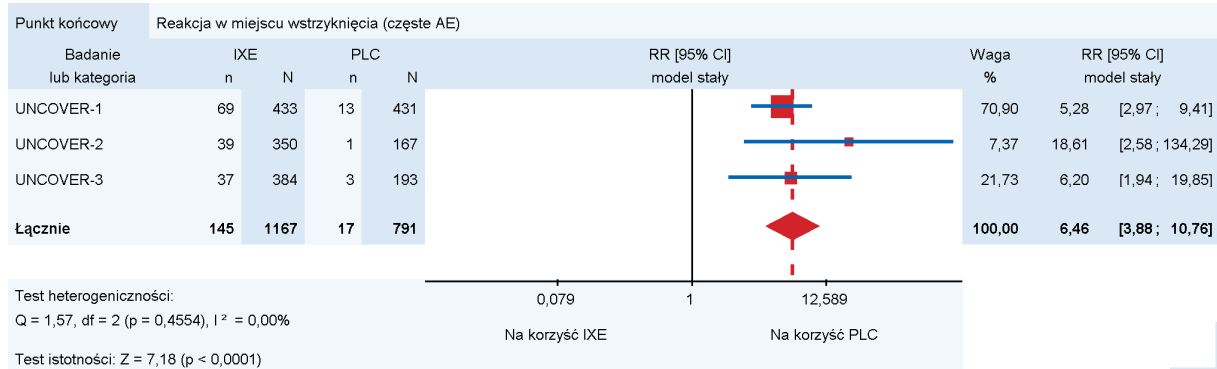
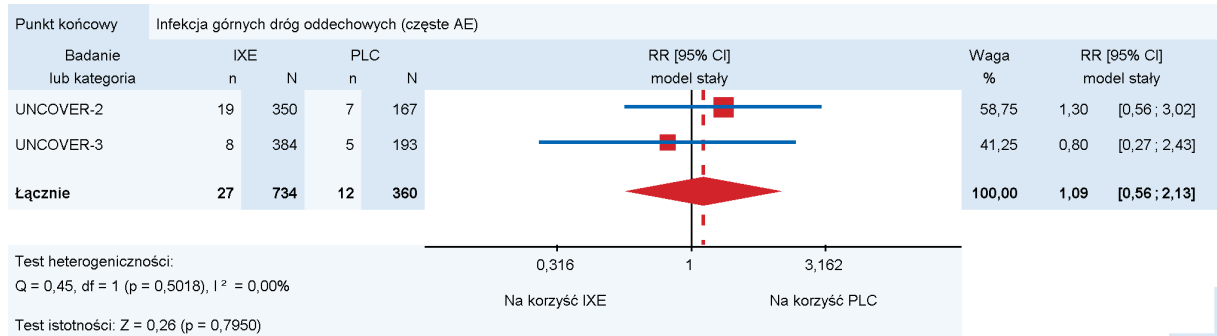


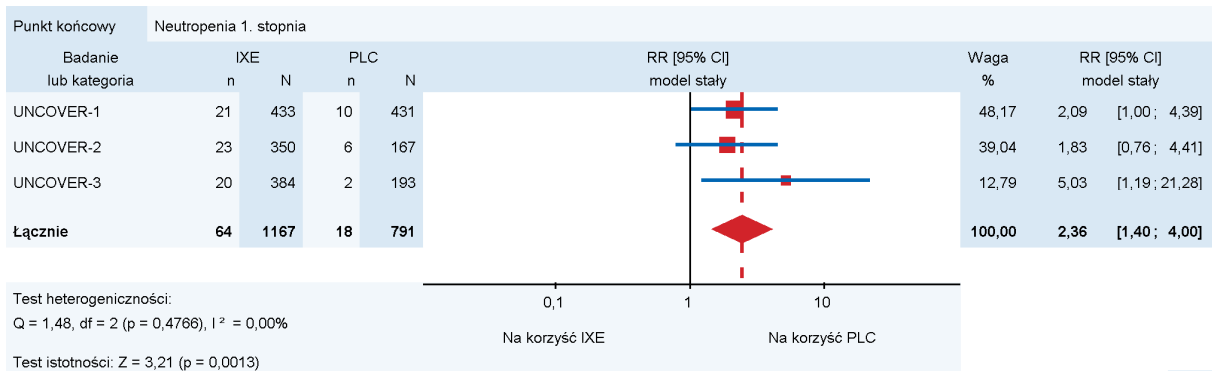
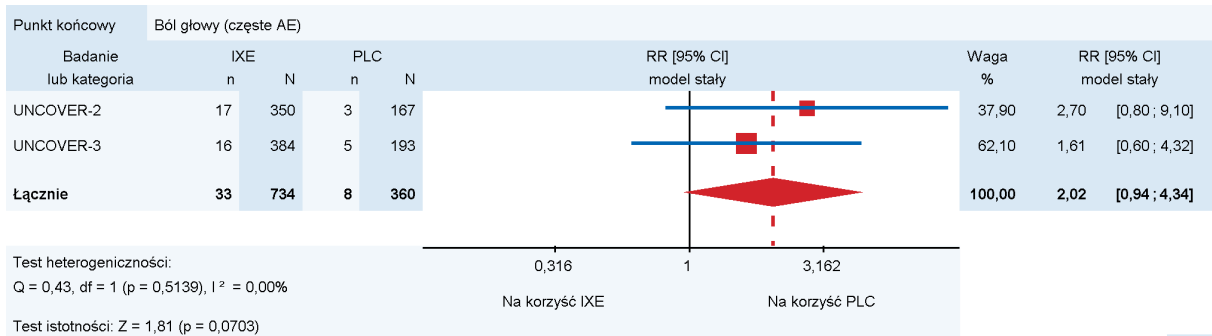
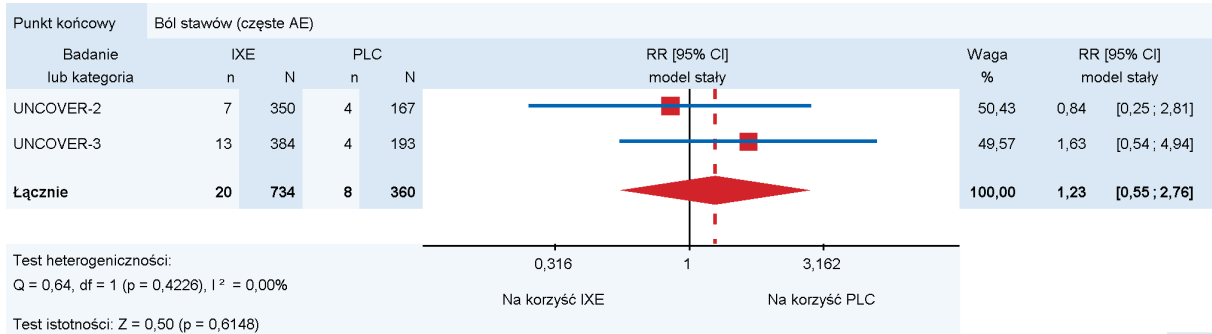
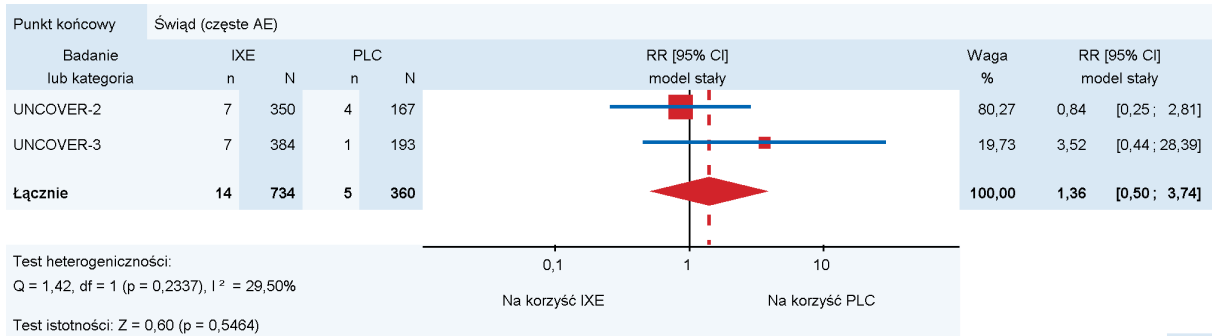


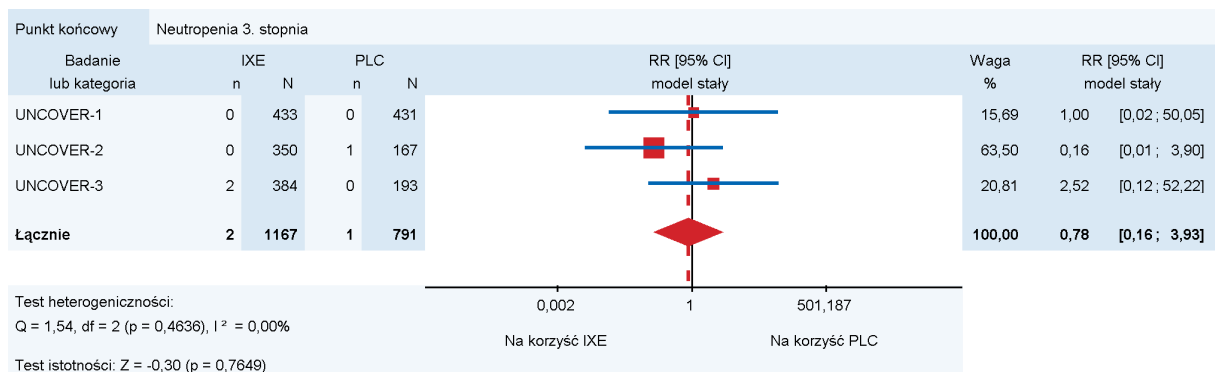
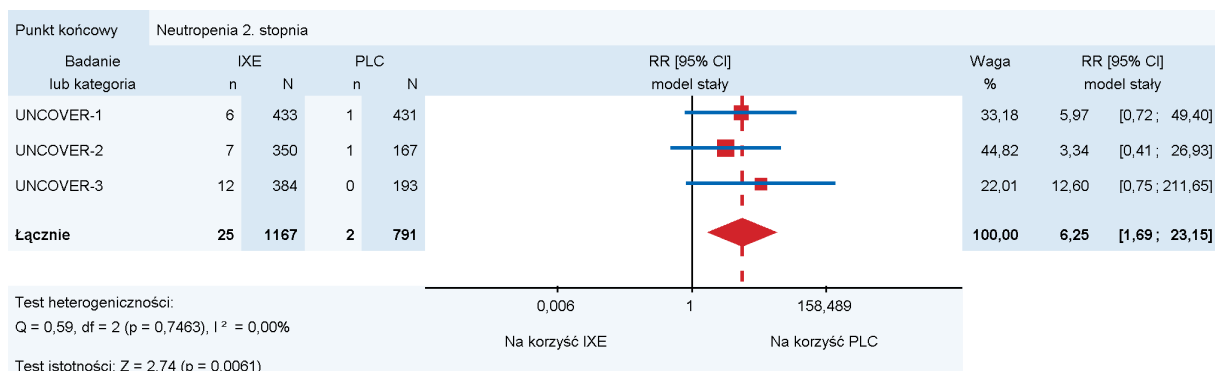












## 16.5. Porównanie bezpośrednio IXE vs ETA

### 16.5.1. Kontrola objawów choroby

Tabela 56.  
Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs ETA

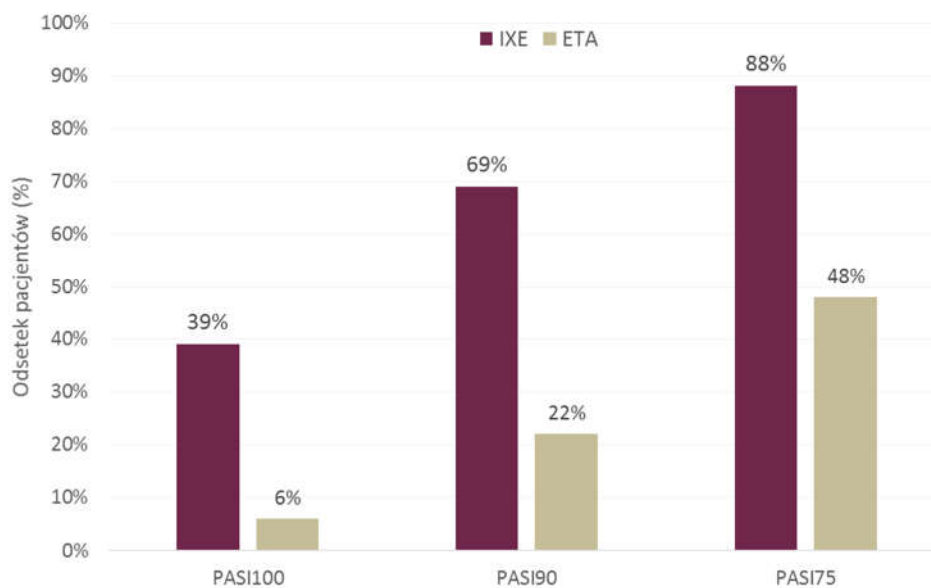
Badanie	OI [tyg.]	IXE	ETA	IXE vs ETA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p/TH*
<b>PASI90</b>						
UNCOVER-2	12	248/351 (71%)	67/358 (19%)	3,78 [3,01; 4,73]	2 [2; 3]	<0,0001
UNCOVER-3	12	262/385 (68%)	98/382 (26%)	2,65 [2,21; 3,19]	3 [3; 3]	<0,0001
Metaanaliza	12	510/736 (69%)	165/740 (22%)	3,14 [2,22; 4,45] <sup>R</sup>	3 [2; 3] <sup>R</sup>	0,02
<b>PASI100</b>						
UNCOVER-2	12	142/351 (41%)	19/358 (5%)	7,62 [4,83; 12,02]	3 [3; 4]	<0,0001
UNCOVER-3	12	145/385 (38%)	28/382 (7%)	5,14 [3,52; 7,51]	4 [3; 5]	<0,0001
Metaanaliza	12	287/736 (39%)	47/740 (6%)	6,13 [4,59; 8,21]	4 [3; 4]	0,19
<b>PASI75</b>						
UNCOVER-2	12	315/351 (90%)	149/358 (42%)	2,16 [1,90; 2,45]	3 [2; 3]	<0,0001
UNCOVER-3	12	336/385 (87%)	204/382 (53%)	1,63 [1,48; 1,81]	3 [3; 4]	<0,0001
Metaanaliza	12	651/736 (88%)	353/740 (48%)	1,87 [1,42; 2,46] <sup>R</sup>	3 [2; 4] <sup>R</sup>	<0,01

Badanie	OI [tyg.]	IXE	ETA	IXE vs ETA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p/TH*
<b>sPGA 0</b>						
<b>UNCOVER-2</b>	12	147/351 ( <b>42%</b> )	21/358 (6%)	<b>7,14 [4,63; 11,01]</b>	<b>3 [3; 4]</b>	<0,0001
<b>UNCOVER-3</b>	12	155/385 ( <b>40%</b> )	33/382 (9%)	<b>4,66 [3,29; 6,60]</b>	<b>4 [3; 4]</b>	<0,0001
<b>Metaanaliza</b>	12	302/736 ( <b>41%</b> )	54/740 (7%)	<b>5,62 [4,28; 7,36]</b>	<b>3 [3; 4]</b>	0,13
<b>sPGA 0/1</b>						
<b>UNCOVER-2</b>	12	292/351 ( <b>83%</b> )	129/358 (36%)	<b>2,31 [2,00; 2,67]</b>	<b>3 [2; 3]</b>	<0,0001
<b>UNCOVER-3</b>	12	310/385 ( <b>81%</b> )	159/382 (42%)	<b>1,93 [1,70; 2,20]</b>	<b>3 [3; 4]</b>	<0,0001
<b>Metaanaliza</b>	12	602/736 ( <b>82%</b> )	288/740 (39%)	<b>2,11 [1,77; 2,50]<sup>R</sup></b>	<b>3 [2; 3]<sup>R</sup></b>	0,07

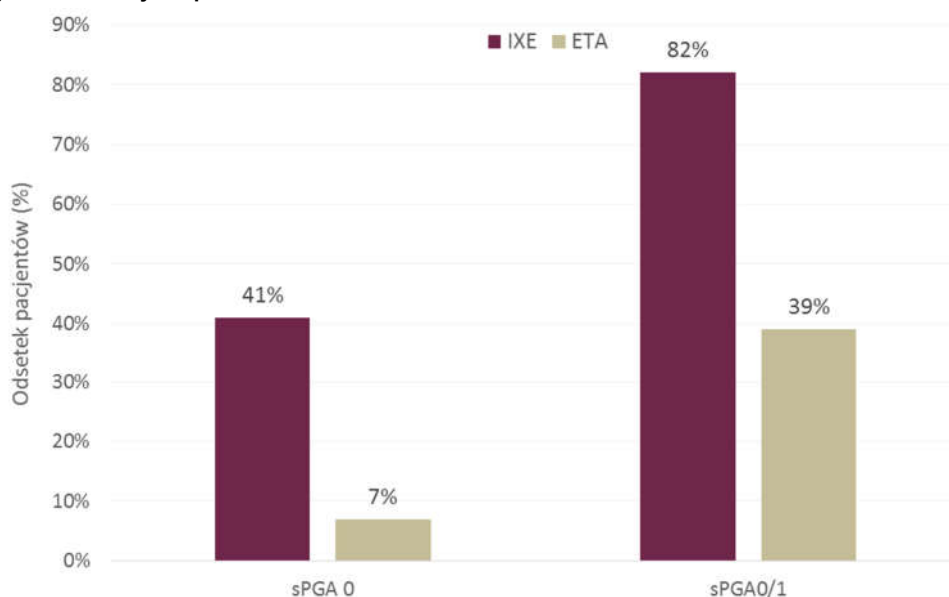
\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

<sup>R</sup> Model losowy (der Simonian&Laird)

**Rysunek 20.**  
Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs ETA – odsetek pacjentów uzyskujących poprawę zgodnie z PASI



**Rysunek 21.**  
Kontrola objawów choroby dla porównania IXE vs ETA - sPGA



## 16.5.2. Jakość życia

Tabela 57.

Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs ETA

Badanie	OI [tyg.]	IXE	ETA	IXE vs ETA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p/TH*
<b>DLQI 0/1 (brak wpływu na jakość życia pacjenta)</b>						
UNCOVER-2	12	225/351 (64%)	121/358 (34%)	1,90 [1,61; 2,24]	4 [3; 5]	<0,0001
UNCOVER-3	12	249/385 (65%)	167/382 (44%)	1,48 [1,29; 1,69]	5 [4; 8]	<0,0001
Metaanaliza	12	474/736 (64%)	288/740 (39%)	1,67 [1,31; 2,13]	4 [3; 7]	0,02

\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

Tabela 58.

Zmiana w jakości życia wg kwestionariusza DLQI dla porównania IXE vs ETA

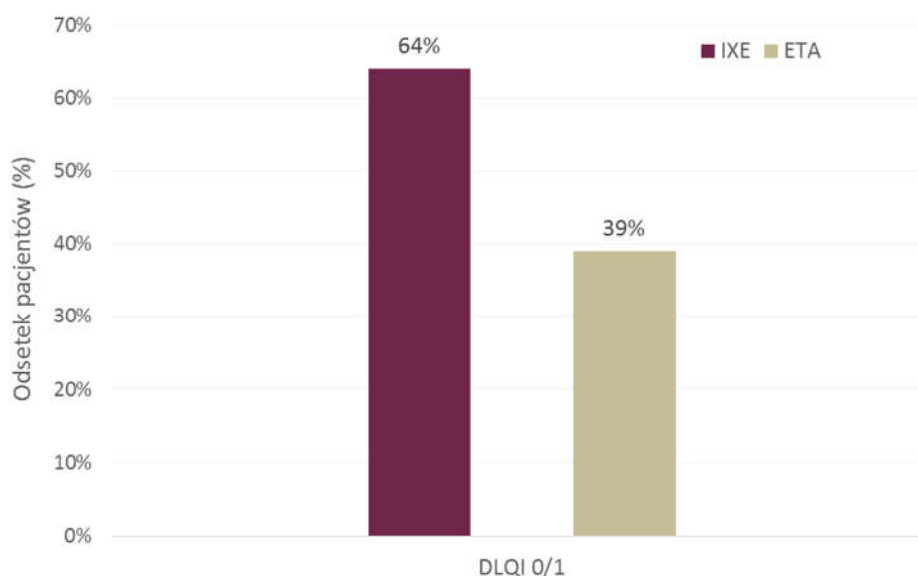
Badanie	OI [tyg.]	IXE		ETA		IXE vs ETA	p/TH*
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD/WMD [95% CI]	
<b>Zmiana vs baseline DLQI</b>							
UNCOVER-2	12	351	-10,4 (0,3)	358	-7,7 (0,3)	-2,7 [-3,4; -2,0] <sup>‡</sup> -2,70 [-3,53; -1,87]	<0,0001
UNCOVER-3	12	385	-10,2 (0,2)	382	-8,0 (0,2)	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>‡</sup> -2,20 [-2,75; -1,65]	<0,0001
Metaanaliza	12	736	bd	740	bd	WMD = -2,35 [-2,82; -1,89]	0,33

\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

<sup>‡</sup> Wynik raportowany przez autorów badania

## Rysunek 22.

Odsetek pacjentów uzyskujących wynik wg kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak wpływu na jakość życia pacjenta) dla porównania IXE vs ETA



## 16.5.3. Profil bezpieczeństwa

Tabela 59.

Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania IXE vs ETA

Badanie	OI [tyg.]	IXE	ETA	IXE vs ETA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	p/TH*
<b>AE ogółem</b>						
UNCOVER-2	12	216/350 (62%)	211/357 (59%)	1,04 [0,93; 1,18]	0,03 [-0,05; 0,10]	bd
UNCOVER-3	12	205/384 (53%)	187/382 (49%)	1,09 [0,95; 1,25]	0,04 [-0,03; 0,12]	bd
Metaanaliza	12	421/734 (57%)	398/739 (54%)	1,07 [0,97; 1,17]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,64
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	424/734 (58%)	399/739 (54%)	1,07 [0,98; 1,17]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
<b>AE prawdopodobnie związane z leczeniem</b>						
Analiza zbiorcza <sup>‡b</sup>	12	220/734 (30%)	176/739 (24%)	<b>1,26 [1,06; 1,49]</b>	<b>NNH = 16 [9; 61]</b>	IS
<b>SAE ogółem</b>						
UNCOVER-2	12	5/350 (1%)	8/357 (2%)	0,64 [0,21; 1,93]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
UNCOVER-3	12	9/384 (2%)	5/382 (1%)	1,79 [0,61; 5,29]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	12	14/734 (2%)	13/739 (2%)	1,08 [0,51; 2,29]	0,001 [-0,01; 0,02]	0,19
Analiza zbiorcza <sup>‡a</sup>	12	14/734 (2%)	14/739 (2%)	1,01 [0,48; 2,10]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
<b>Przerwanie terapii ogółem</b>						
UNCOVER-2	12	9/351 (3%)	25/358 (7%)	<b>0,37 [0,17; 0,78]</b>	<b>NNT = 23 [14; 77]</b>	bd
UNCOVER-3	12	22/385 (6%)	13/382 (3%)	1,68 [0,86; 3,28]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd

Badanie	OI [tyg.]	IXE	ETA	IXE vs ETA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	p/TH*
Metaanaliza	12	31/736 (4%)	38/740 (5%)	0,79 [0,18; 3,52] <sup>R</sup>	-0,01 [-0,08; 0,06] <sup>R</sup>	<0,01
<b>Przerwanie terapii z powodu AE</b>						
UNCOVER-2	12	4/351 (1%)	5/358 (1%)	0,82 [0,22; 3,01]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
UNCOVER-3	12	8/385 (2%)	4/382 (1%)	1,98 [0,60; 6,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	12	12/736 (2%)	9/740 (1%)	1,34 [0,57; 3,16]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,32
Analiza zbiorcza <sup>ab</sup>	12	15/734 (2%)	9/739 (1%)	1,68 [0,74; 3,81]	0,01 [-0,005; 0,02]	NS
<b>Zgony</b>						
UNCOVER-2	12	0/350 (0%)	0/357 (0%)	ND	ND	ND
UNCOVER-3	12	0/384 (0%)	0/382 (0%)	ND	ND	ND
Metaanaliza	12	0/734 (0%)	0/739 (0%)	ND	ND	ND
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	0/734 (0%)	0/739 (0%)	ND	ND	ND

\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

‡ Skumulowane dane dla UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (kumulacja dokonana przez autorów publikacji do badań)

<sup>R</sup> Model losowy (metoda der Simonian&Laird)

a) Ciężkie zdarzenia niepożądane niezakończone zgonem.

b) Dane pochodzące z raportu EMA.

Tabela 60.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, częste zdarzenia niepożądane raportowana dla porównania IXE vs ETA

Badanie	OI [tyg.]	IXE	ETA	IXE vs ETA		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	p/TH*
<b>Infekcje ogółem (AE specjalnego zainteresowania)</b>						
UNCOVER-2	12	104/350 (30%)	98/357 (28%)	1,08 [0,86; 1,37]	0,02 [-0,04; 0,09]	bd
UNCOVER-3	12	82/384 (21%)	59/382 (15%)	<b>1,38 [1,02; 1,87]</b>	<b>NNH = 16 [8; 228]</b>	bd
Metaanaliza	12	186/734 (25%)	157/739 (21%)	1,20 [0,99; 1,44]	0,04 [-0,00; 0,08]	0,21
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	190/734 (26%)	159/739 (22%)	<b>1,20 [1,001; 1,45]</b>	<b>NNH = 22 [11; 3127]</b>	bd
<b>Zapalenie jamy gardłowo-nosowej (częste AE)</b>						
UNCOVER-2	12	35/350 (10%)	36/357 (10%)	0,99 [0,64; 1,54]	-0,001 [-0,05; 0,04]	bd
UNCOVER-3	12	26/384 (7%)	19/382 (5%)	1,36 [0,77; 2,42]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd
Metaanaliza	12	61/734 (8%)	55/739 (7%)	1,12 [0,79; 1,59]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,39
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	61/734 (8%)	55/739 (7%)	1,12 [0,79; 1,58]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych (częste AE)</b>						
UNCOVER-2	12	19/350 (5%)	26/357 (7%)	0,75 [0,42; 1,32]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
UNCOVER-3	12	8/384 (2%)	8/382 (2%)	0,99 [0,38; 2,62]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
Metaanaliza	12	27/734 (4%)	34/739 (5%)	0,80 [0,49; 1,32]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,62
Analiza zbiorcza <sup>‡</sup>	12	27/734 (4%)	34/739 (5%)	0,80 [0,49; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (częste AE)</b>						
UNCOVER-2	12	39/350 (11%)	39/357 (11%)	1,02 [0,67; 1,55]	0,002 [-0,04; 0,05]	bd
UNCOVER-3	12	37/384 (10%)	41/382 (11%)	0,90 [0,59; 1,37]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd

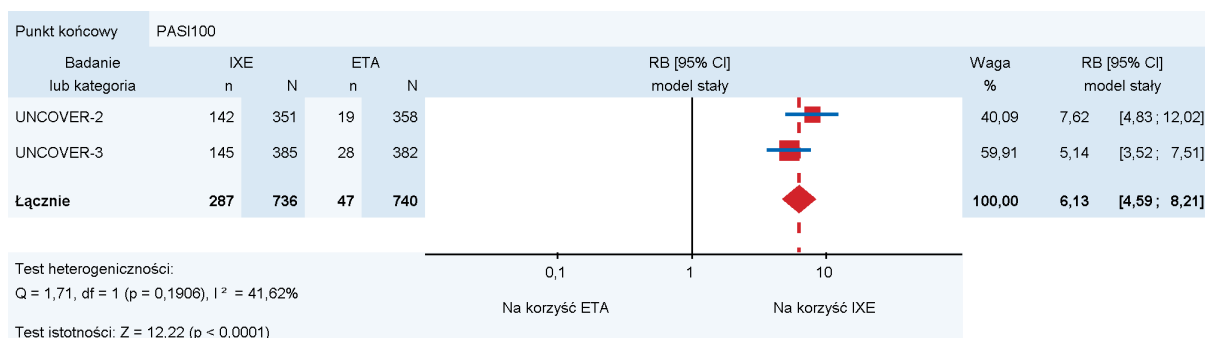
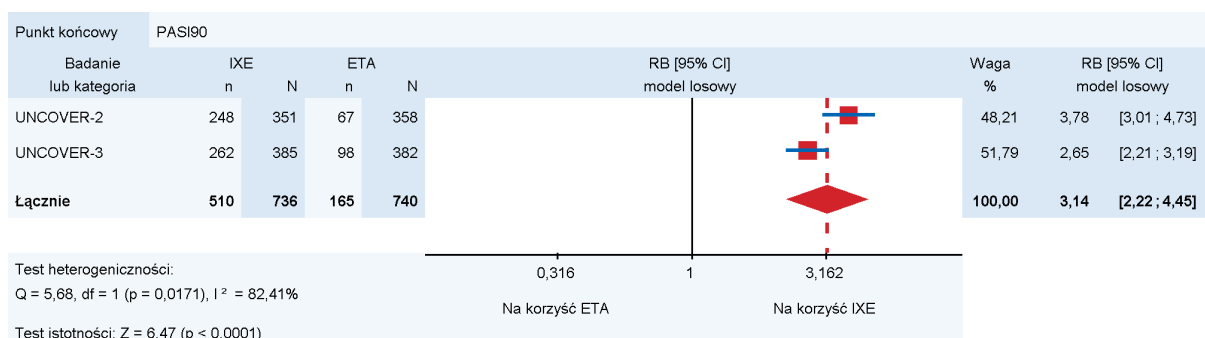
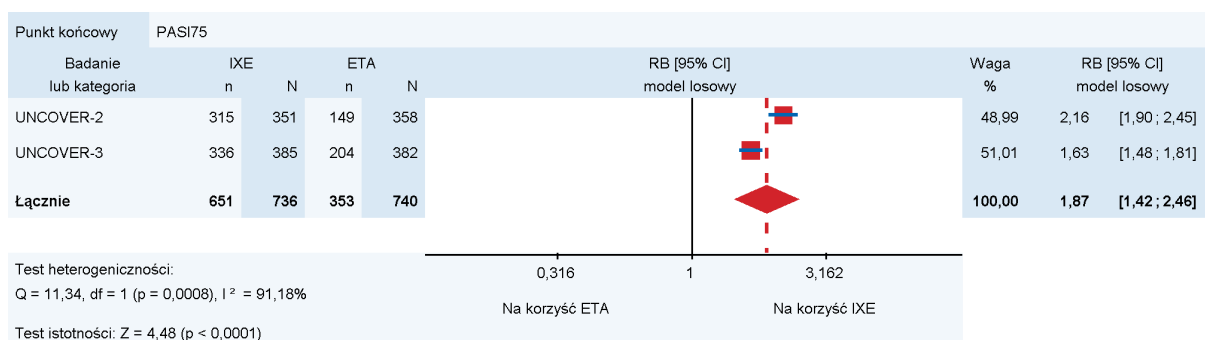
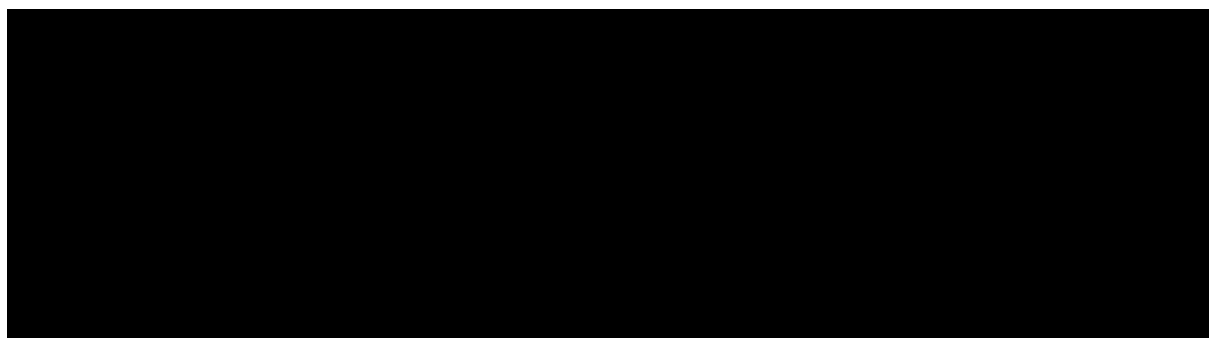
Badanie	OI [tyg.]	IXE		ETA		IXE vs ETA	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	p/TH*	
<b>Metaanaliza</b>	12	76/734 (10%)	80/739 (11%)	0,96 [0,71; 1,29]	-0,005 [-0,04; 0,03]	0,67	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	76/734 (10%)	80/739 (11%)	0,96 [0,71; 1,29]	-0,005 [-0,04; 0,03]	bd	
<b>Rumień w miejscu wstrzyknięcia (częste AE)</b>							
<b>UNCOVER-2</b>	12	12/350 (3%)	18/357 (5%)	0,68 [0,33; 1,39]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	12/384 (3%)	11/382 (3%)	1,09 [0,48; 2,43]	0,002 [-0,02; 0,03]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	24/734 (3%)	29/739 (4%)	0,83 [0,49; 1,42]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,4	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	24/734 (3%)	29/739 (4%)	0,83 [0,49; 1,42]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	
<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia (częste AE)</b>							
<b>UNCOVER-2</b>	12	13/350 (4%)	4/357 (1%)	<b>3,32 [1,09; 10,07]</b>	<b>NNH = 38 [20; 301]</b>	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	8/384 (2%)	5/382 (1%)	1,59 [0,53; 4,82]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	21/734 (3%)	9/739 (1%)	<b>2,35 [1,09; 5,10]</b>	<b>NNH = 60 [32; 488]</b>	0,36	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	21/734 (3%)	9/739 (1%)	<b>2,35 [1,08; 5,09]</b>	<b>NNH = 60 [32; 497]</b>	bd	
<b>Świąd (częste AE)</b>							
<b>UNCOVER-2</b>	12	7/350 (2%)	4/357 (1%)	1,79 [0,53; 6,04]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	7/384 (2%)	4/382 (1%)	1,74 [0,51; 5,90]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	14/734 (2%)	8/739 (1%)	1,76 [0,74; 4,18]	0,01 [-0,004; 0,02]	0,98	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	14/734 (2%)	8/739 (1%)	1,76 [0,74; 4,17]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd	
<b>Ból stawów (częste AE)</b>							
<b>UNCOVER-2</b>	12	7/350 (2%)	10/357 (3%)	1,85 [0,75; 4,58]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	13/384 (3%)	7/382 (2%)	0,71 [0,27; 1,85]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	20/734 (3%)	17/739 (2%)	1,18 [0,62; 2,25]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,16	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	20/734 (3%)	17/739 (2%)	1,18 [0,63; 2,24]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	
<b>Ból głowy (częste AE)</b>							
<b>UNCOVER-2</b>	12	17/350 (5%)	20/357 (6%)	0,87 [0,46; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd	
<b>UNCOVER-3</b>	12	16/384 (4%)	11/382 (3%)	1,45 [0,68; 3,08]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd	
<b>Metaanaliza</b>	12	33/734 (5%)	31/739 (4%)	1,07 [0,67; 1,74]	0,003 [-0,02; 0,02]	0,31	
<b>Analiza zbiorcza<sup>‡</sup></b>	12	33/734 (5%)	31/739 (4%)	1,07 [0,66; 1,73]	0,003 [-0,02; 0,02]	bd	

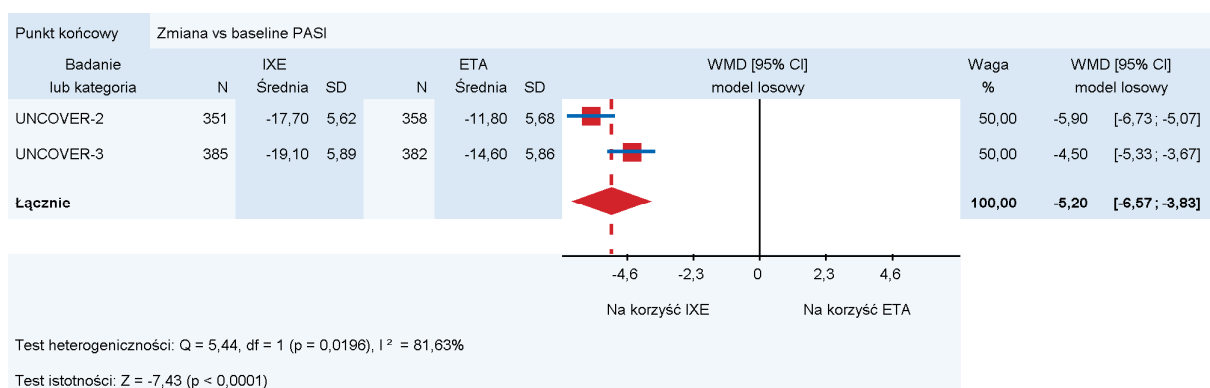
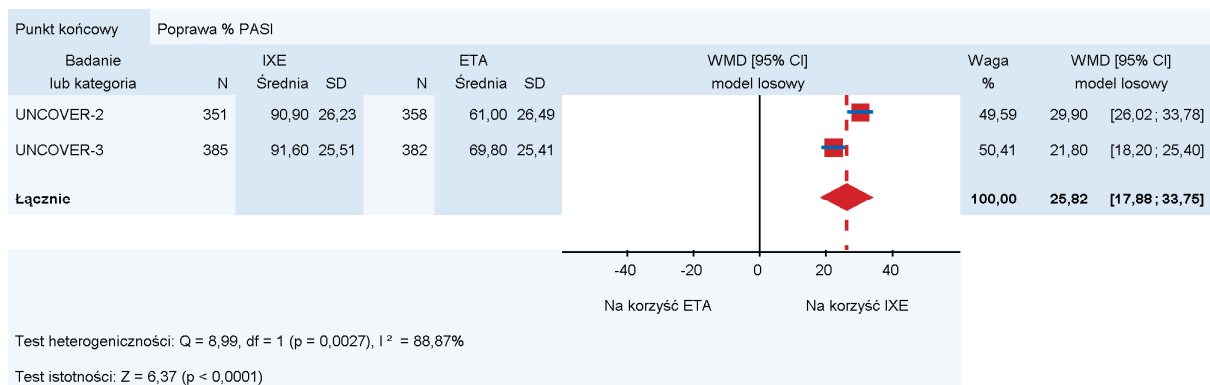
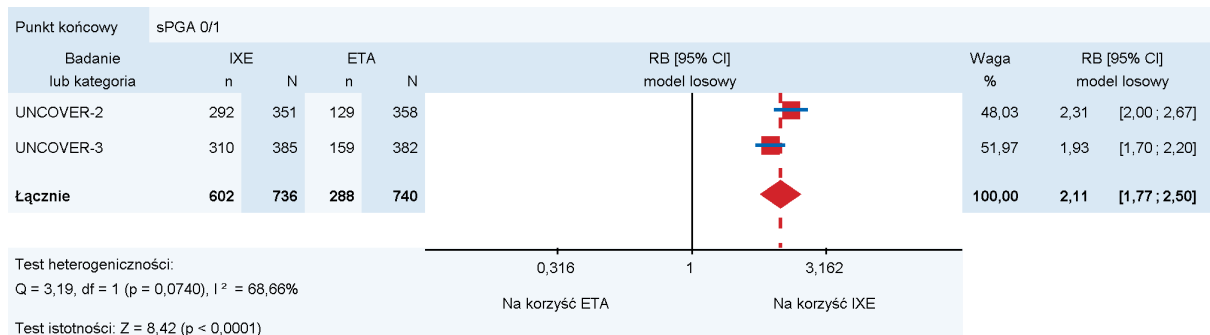
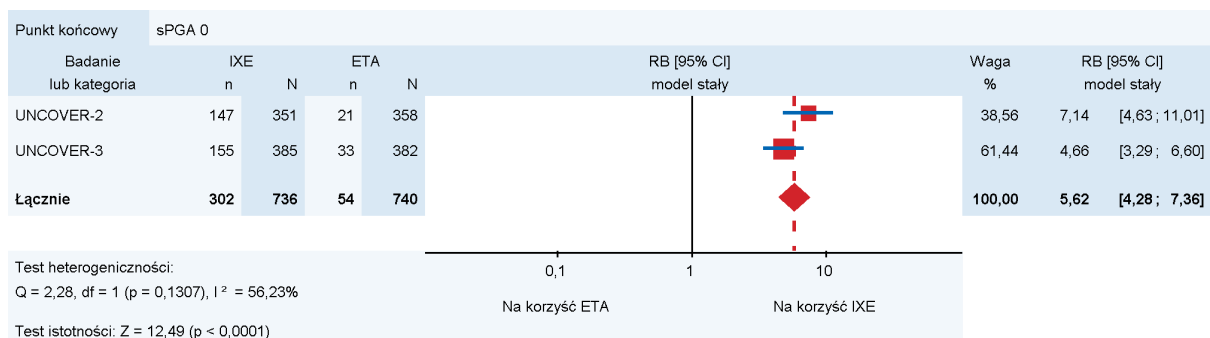
\* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

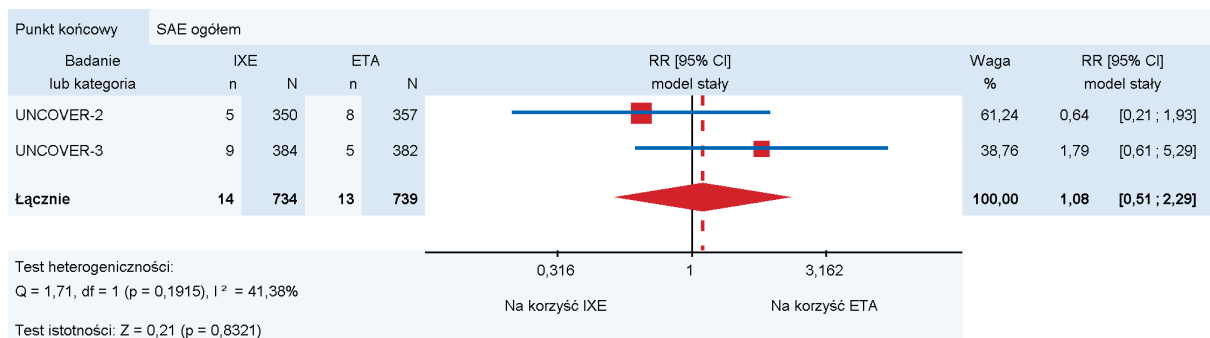
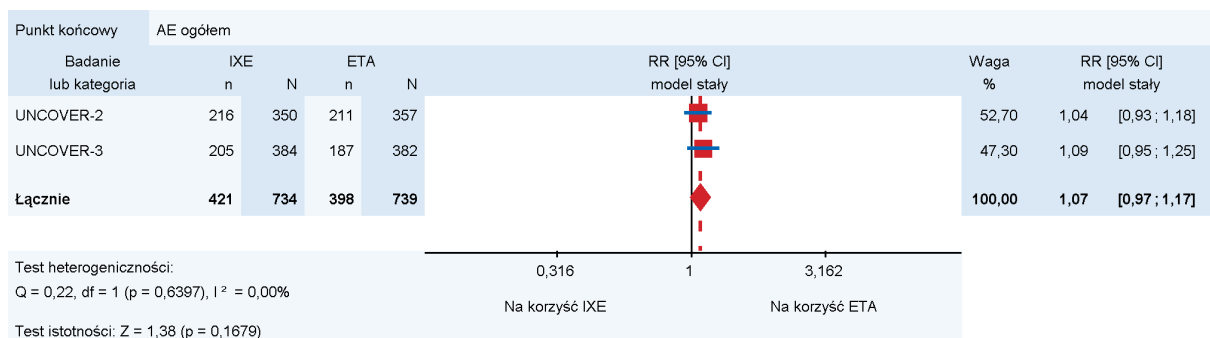
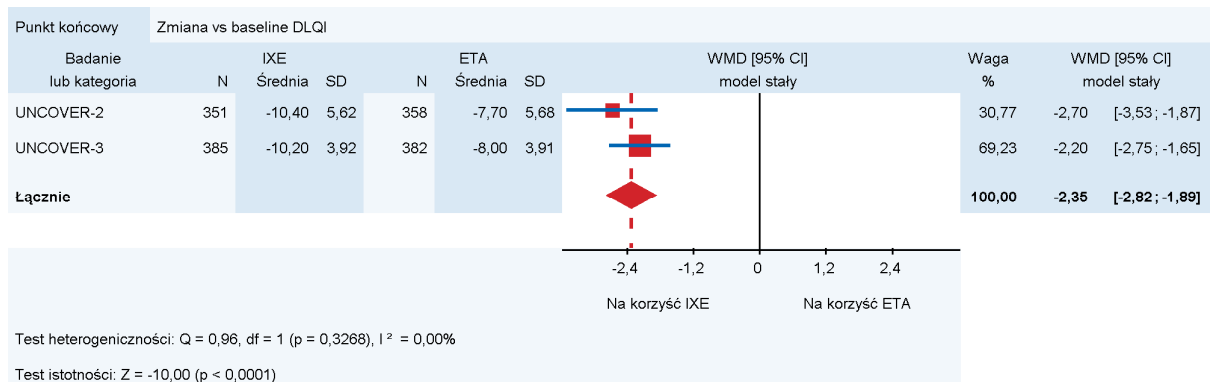
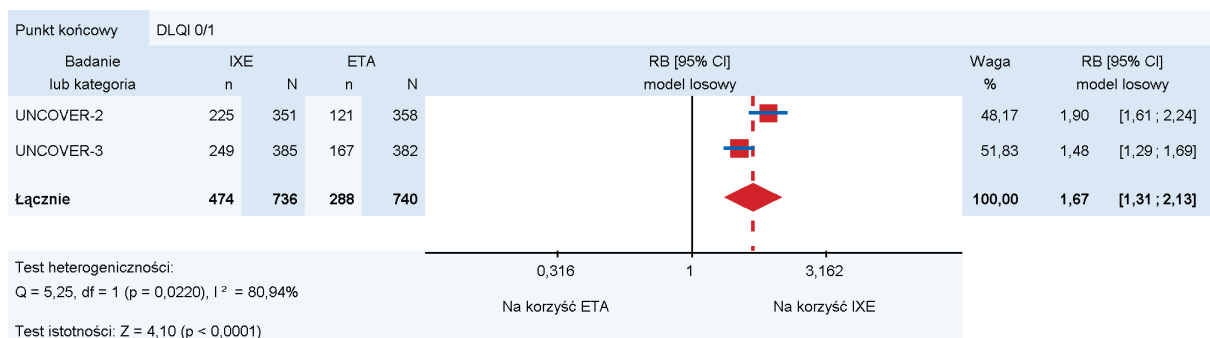
‡ Skumulowane dane dla UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (kumulacja dokonana przez autorów publikacji do badań)

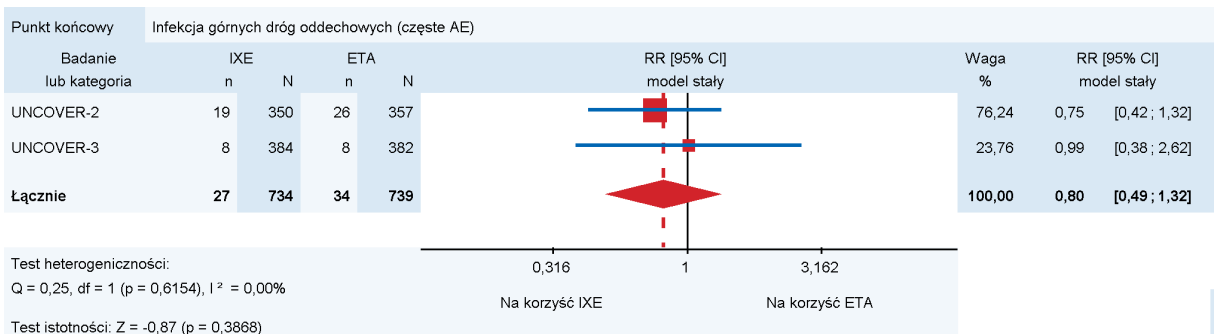
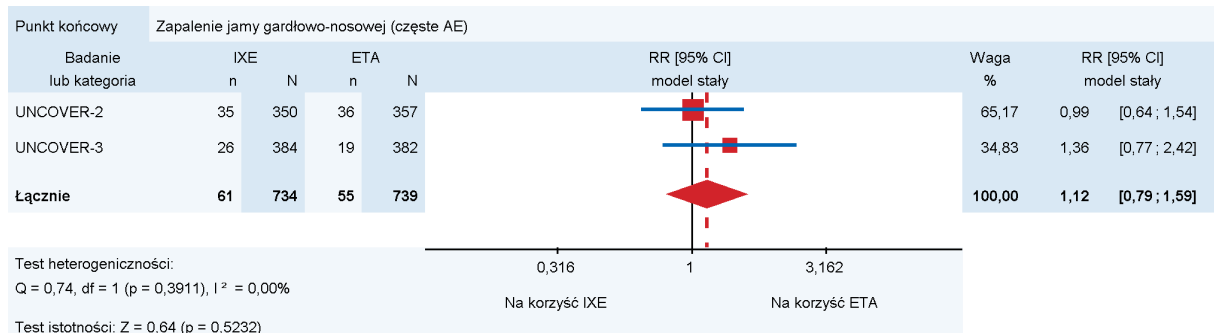
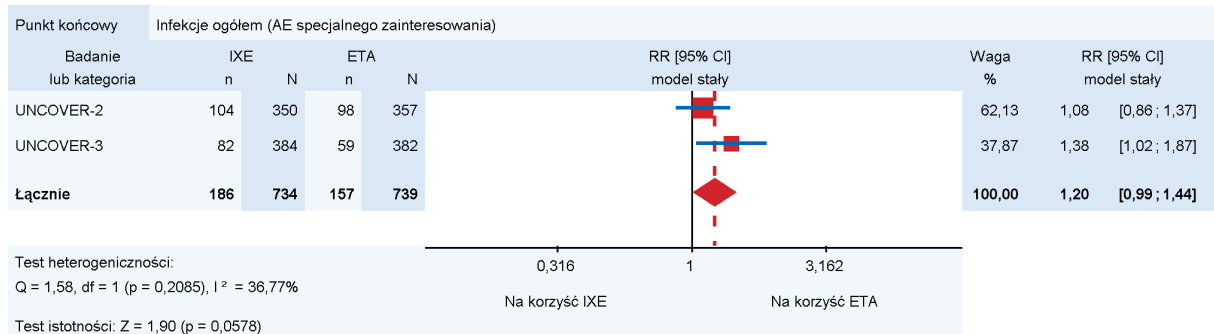
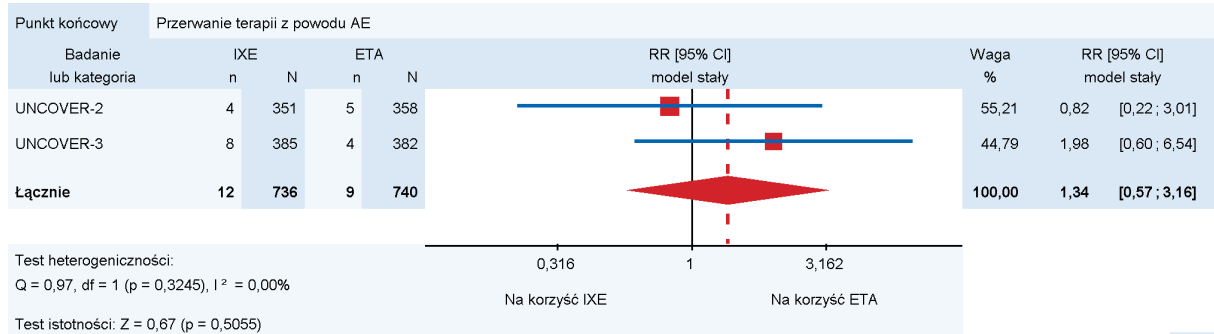
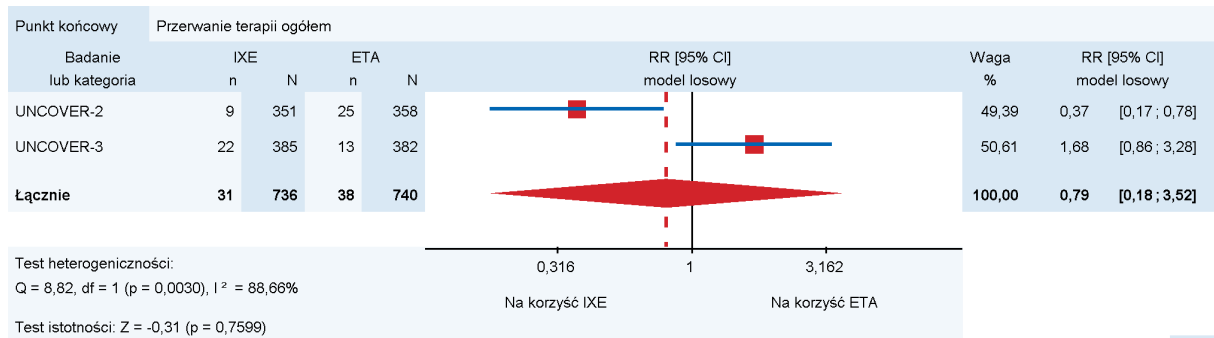


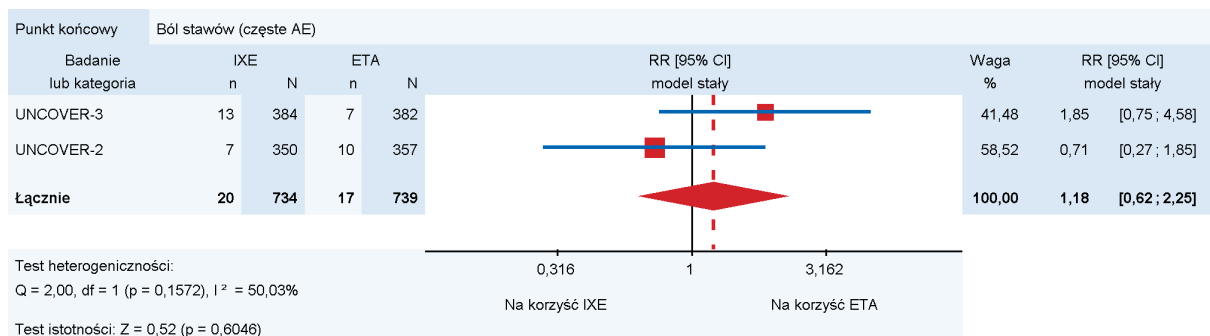
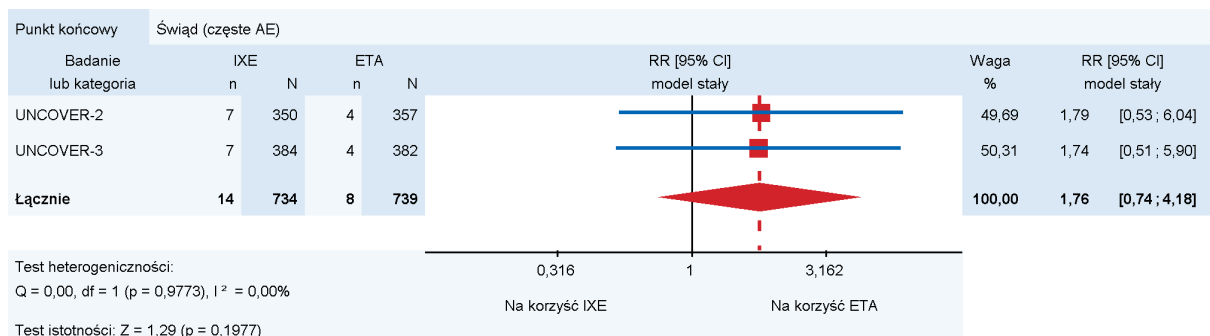
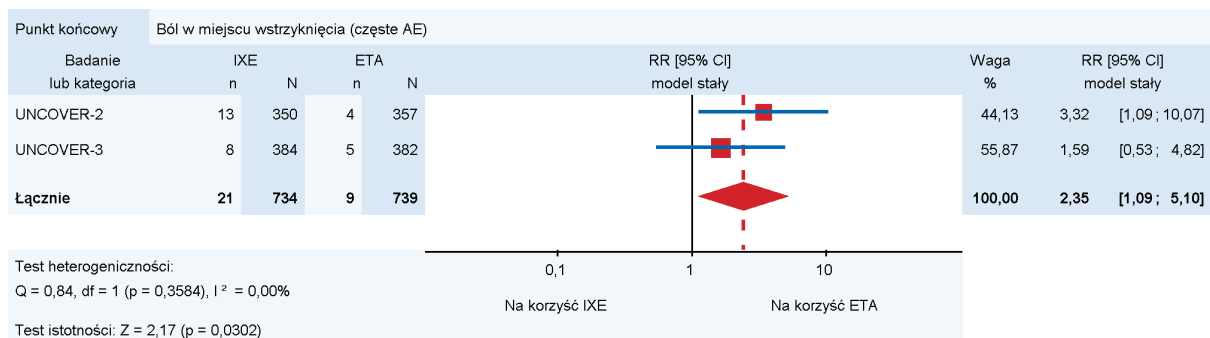
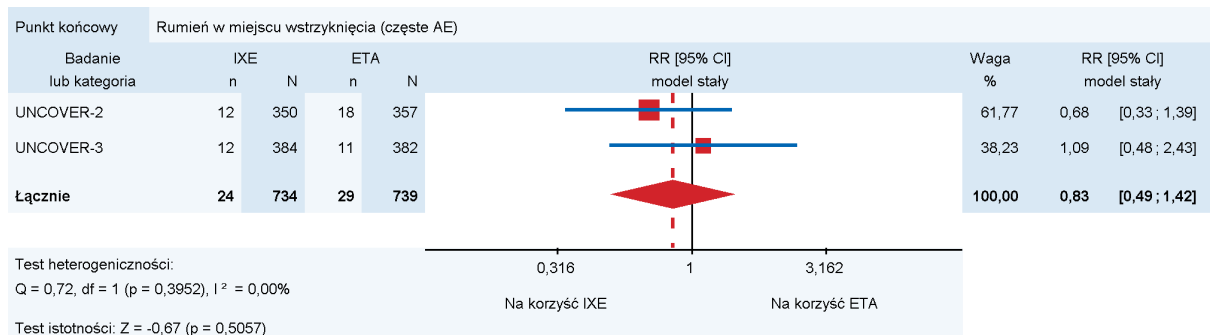
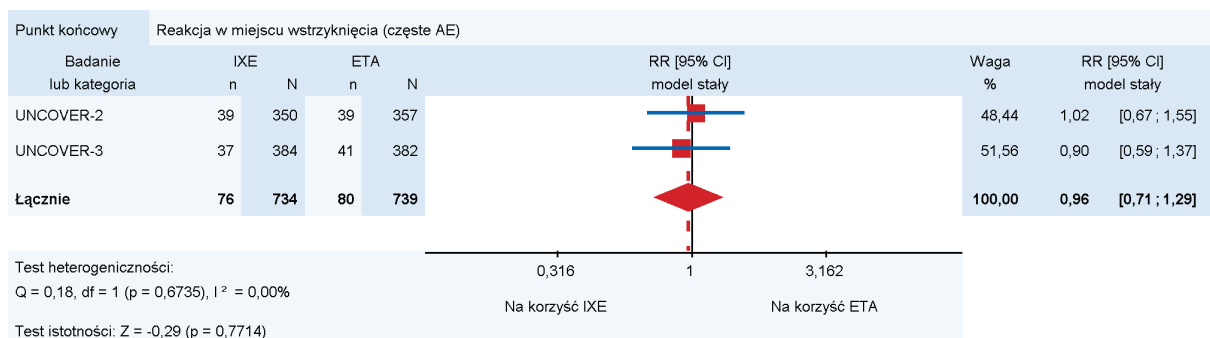
## 16.5.4. Wyniki metaanaliz badań UNCOVER (forest-plot)

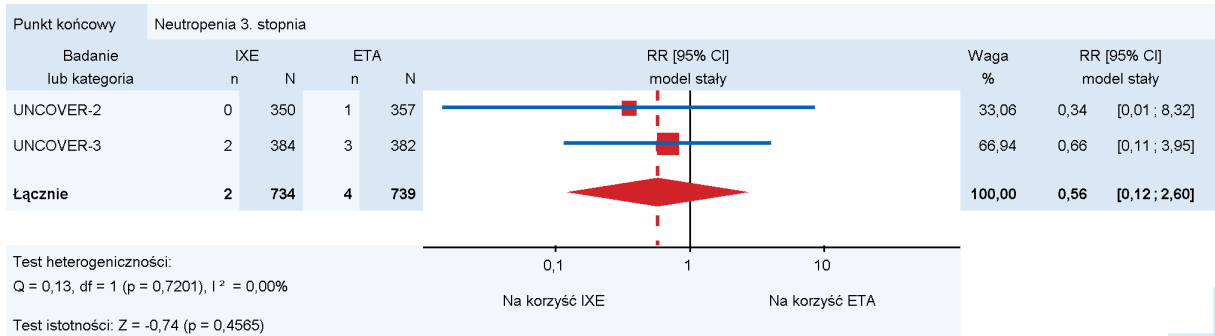
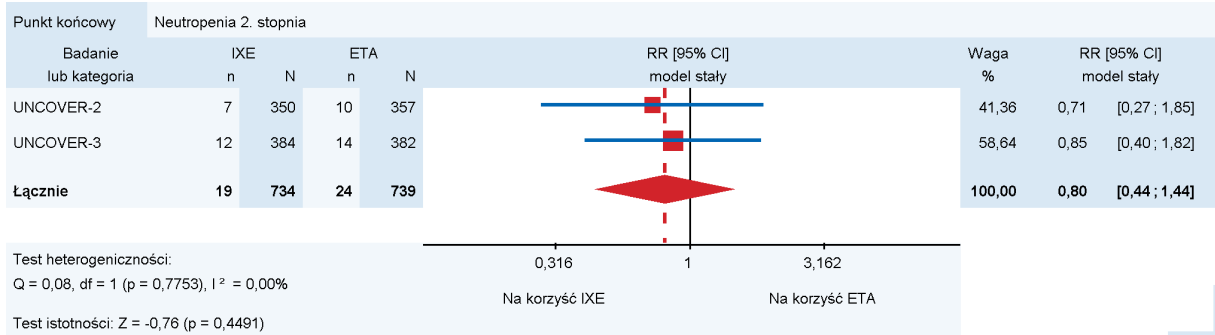
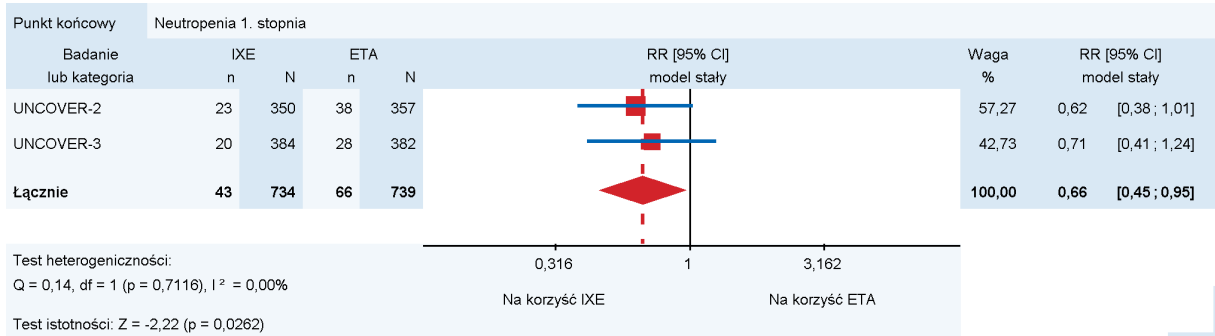
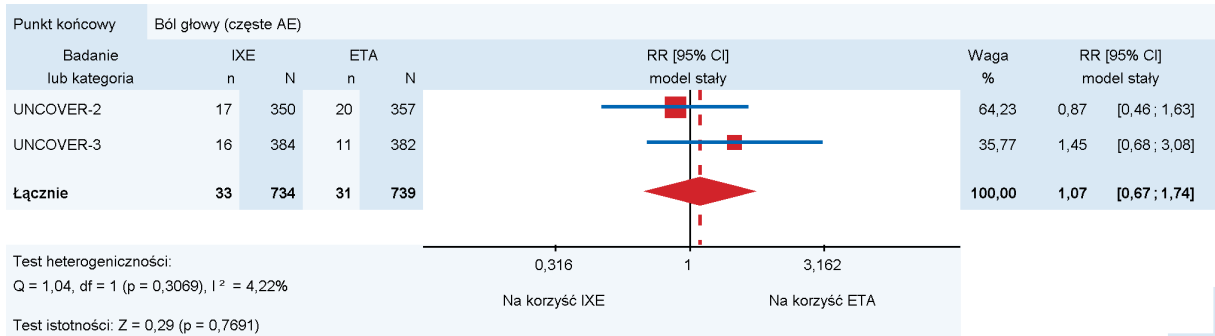












[REDACTED]

[REDACTED]

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

























[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

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

## 16.8. Efektywność długoterminowa terapii

Tabela 72.  
Długoterminowa skuteczność UST w odniesieniu do PASI90 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona UST)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	UST	PLC	OI [tyg.]	UST	OI [tyg.]	PLC→UST
<b>UST45</b>							
<b>LOTUS</b>	12	107/160 (67%)	5/162 (3%)	28	123/153 (80%)	16 (12–28)	112/148 (76%)
<b>PEARL</b>	12	30/61 (49%)	1/60 (2%)	28	35/58 (60%)	16 (12–28)	25/54 (46%)
<b>PHOENIX-1</b>	12	106/255 (42%)	5/255 (2%)	28	123/250 (49%)	16 (12–28)	55/123 (45%)
<b>PHOENIX-2</b>	12	173/409 (42%)	3/410 (1%)	28	178/397 (45%)	16 (12–28)	82/193 (42%)
				244	205/409 (50%) <sup>a</sup>	bd	bd
<b>Igarashi 2012</b>	12	21/64 (33%)	1/31 (3%)	64	30/60 (50%)	52 (12–64)	9/15 (60%) <sup>d</sup>
<b>Krueger 2007</b>	12	15/64 (23%)	1/64 (2%)	32	8/64 (13%) <sup>d</sup>	ND <sup>e</sup>	ND <sup>e</sup>
<b>UST90</b>							
<b>PHOENIX-1</b>	12	94/256 (37%)	5/255 (2%)	28	135/243 (56%)	16 (12–28)	74/119 (62%)
<b>PHOENIX-2</b>	12	209/411 (51%)	3/410 (1%)	28	217/400 (54%)	16 (12–28)	100/194 (52%)
				244	228/411 (56%) <sup>a</sup>	bd	bd
<b>Igarashi 2012</b>	12	27/62 (44%)	1/31 (3%)	64	31/56 (55%)	52 (12–64)	7/13 (50%) <sup>d</sup>
<b>Krueger 2007</b>	12	19/64 (30%)	1/64 (2%)	32	13/64 (21%) <sup>d</sup>	12 (20–32)	27/64 (42%) <sup>d</sup>
<b>UST45 (≤100 kg), UST90 (&gt;100 kg)</b>							
<b>AMAGINE-2</b>	12	141/300 (47%)	9/309 (3%)	52	139/289 (48%)	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>
<b>AMAGINE-3</b>	12	150/313 (48%)	6/315 (2%)	52	151/301 (50%)	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>
<b>CLEAR</b>	12	179/335 (53%)	ND	52	203/335 (61%) <sup>c</sup>	ND	ND

a) Na podstawie publikacji Langley 2015.

b) Pacjenci otrzymujący PLC w pierwszej fazie badań zostali w fazie przedłużonej włączeni do terapii brodalumabem.

c) Na podstawie publikacji Blauvelt 2017; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędów związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

d) Dane odczytano z wykresu.

e) Pacjenci otrzymujący PLC w pierwszej fazie badań zostali w fazie przedłużonej włączeni do ramienia UST90.

Tabela 73.  
Długoterminowa skuteczność UST w odniesieniu do PASI100 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona UST)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	UST	PLC	OI [tyg.]	UST	OI [tyg.]	PLC→UST
<b>UST45</b>							
<b>LOTUS</b>	12	38/160 (24%)	1/162 (1%)	28	62/153 (41%)	16 (12–28)	63/148 (43%)
<b>PEARL</b>	12	5/61 (8%)	0/60 (0%)	28	12/58 (21%)	16 (12–28)	9/54 (17%)
<b>PHOENIX-1</b>	12	32/255 (13%)	0/255 (0%)	28	52/250 (21%)	16 (12–28)	24/123 (20%)
<b>PHOENIX-2</b>	12	74/409 (18%)	0/410 (0%)	28	74/397 (19%)	16 (12–28)	30/193 (16%)
				244	115/409 (28%) <sup>a</sup>	bd	bd
<b>UST90</b>							
<b>PHOENIX-1</b>	12	28/256 (11%)	0/255 (0%)	28	71/243 (29%)	16 (12–28)	40/119 (34%)

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona UST)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	UST	PLC	OI [tyg.]	UST	OI [tyg.]	PLC→UST
PHOENIX-2	12	75/411 (18%)	0/410 (0%)	28	118/400 (30%)	16 (12–28)	42/194 (22%)
				244	129/411 (31%) <sup>a</sup>		
<b>UST45 (≤100 kg), UST90 (&gt;100 kg)</b>							
AMAGINE-2	12	65/300 (22%)	2/309 (1%)	52	87/289 (30%)	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>
AMAGINE-3	12	58/313 (19%)	1/315 (<1%)	52	87/301 (29%)	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>
CLEAR	12	86/335 (26%)	ND	52	120/335 (36%) <sup>c</sup>	ND	ND

a) Na podstawie publikacji Langley 2015.

b) Pacjenci otrzymujący PLC w pierwszej fazie badań zostali w fazie przedłużonej włączeni do terapii brodalumabem.

c) Na podstawie publikacji Blauvelt 2017; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 74.**  
Długoterminowa skuteczność UST w odniesieniu do PASI75 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona UST)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	UST	PLC	OI [tyg.]	UST	OI [tyg.]	PLC→UST
<b>UST45</b>							
LOTUS	12	132/160 (83%)	18/162 (11%)	28	140/153 (92%)	16 (12–28)	135/148 (91%)
PEARL	12	41/61 (67%)	3/60 (5%)	28	42/58 (72%)	16 (12–28)	40/54 (74%)
PHOENIX-1	12	171/255 (67%)	8/255 (3%)	28	178/250 (71%)	16 (12–28)	81/123 (66%)
				244	203/320 (63%) <sup>a</sup>		
PHOENIX-2	12	273/409 (67%)	15/410 (4%)	28	276/397 (70%)	16 (12–28)	135/193 (70%)
				244	313/409 (77%) <sup>b</sup>		
Igarashi 2012	12	38/64 (59%)	2/31 (6%)	64	39/60 (65%)	52 (12–64)	10/15 (67%) <sup>e</sup>
Krueger 2007	12	33/64 (52%)	1/64 (2%)	32	14/64 (22%) <sup>e</sup>	ND <sup>f</sup>	ND <sup>f</sup>
<b>UST90</b>							
PHOENIX-1	12	170/256 (66%)	8/255 (3%)	28	191/243 (79%)	16 (12–28)	101/119 (85%)
				244	213/296 (72%) <sup>a</sup>		
PHOENIX-2	12	311/411 (76%)	15/410 (4%)	28	314/400 (79%)	16 (12–28)	153/194 (79%)
				244	323/411 (79%) <sup>b</sup>		
Igarashi 2012	12	42/62 (68%)	2/31 (6%)	64	44/56 (79%)	52 (12–64)	7/13 (57%) <sup>e</sup>
Krueger 2007	12	38/64 (59%)	1/64 (2%)	32	30/64 (47%) <sup>e</sup>	12 (20–32)	41/64 (64%) <sup>e</sup>
<b>UST45 (≤100 kg), UST90 (&gt;100 kg)</b>							
AMAGINE-2	12	210/300 (70%)	25/309 (8%)	52	179/289 (62%)	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>
AMAGINE-3	12	217/313 (69%)	19/315 (6%)	52	190/301 (63%)	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>
CLEAR	12	265/335 (79%)	ND	52	266/335 (79%) <sup>d</sup>	ND	ND

a) Na podstawie publikacji Kimball 2013; wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących PLC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej.

b) Na podstawie publikacji Langley 2015.

c) Pacjenci otrzymujący PLC w pierwszej fazie badań zostali w fazie przedłużonej włączeni do terapii brodalumabem.

d) Na podstawie publikacji Blauvelt 2017; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

e) Dane odczytano z wykresu.

f) Pacjenci otrzymujący PLC w pierwszej fazie badań zostali w fazie przedłużonej włączeni do ramienia UST90.

**Tabela 75.**  
Długoterminowa skuteczność ADA, ETA, INF oraz SEC w odniesieniu do PASI90 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona leku)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
<b>ADA</b>							
<b>Asahina 2010</b>	16	17/43 (40%)	0/46 (0%)	88	61/101 (60%) <sup>a</sup>	88	61/101 (60%) <sup>a</sup>
<b>Gordon 2006</b>	12	11/45 (24%)	bd	60	15/45 (33%)	48 (12–60)	bd
<b>REVEAL</b>	16	366/814 (45%)	8/398 (2%)	160	125/250 (50%) <sup>b</sup>	144 (16–160)	114/345 (33%) <sup>b</sup>
<b>ETA25 BIW / ETA50 QIW</b>							
<b>Gottlieb 2003</b>	12	6/57 (11%)*	0/55 (0%)	24	12/57 (21%)	ND	ND
<b>van de Kerkhof 2008</b>	12	13/96 (14%)	1/46 (2%)	24	38/90 (42%)	12 (12–24)	7/36 (19%)
<b>Leonardi 2003</b>	12	19/162 (12%)	1/166 (1%)	24	32/162 (20%)	ND	ND
<b>PRISTINE</b>	12	15/137 (11%)	ND	24	45/137 (33%)	ND	ND
<b>ETA50 BIW / ETA100 QIW</b>							
<b>FIXTURE</b>	12	67/323 (21%)	5/324 (2%)	52	107/323 (33%)*	ND	ND
<b>INF</b>							
<b>EXPRESS</b>	10	172/301 (57%)	1/77 (1%)	50	127/281 (45%)	26 (24–50)	34/68 (50%)
<b>EXPRESS II</b>	10	142/314 (45%)	1/208 (<1%)	50	46/134 (34%)	bd	bd
<b>Torii 2010</b>	10	19/35 (54%)	0/19 (0%)	62 <sup>e</sup>	17/30 (57%)	50 (16–66)	7/12 (58%)
<b>SEC</b>							
<b>ERASURE</b>	12	145/245 (59%)	3/246 (1%)	52	147/245 (60%)	ND	ND
<b>FEATURE</b>	12	35/58 (60%)	0/59 (0%)	52	<b>39/58 (67%)<sup>c</sup></b>	ND	ND
<b>FIXTURE</b>	12	175/323 (54%)	5/324 (2%)	52	210/323 (65%)*	ND	ND
<b>JUNCTURE</b>	12	33/60 (55%)	0/61 (0%)	52	<b>38/60 (64%)<sup>d</sup></b>	40 (12–52)	<b>25/28 (89%)<sup>d</sup></b>

BIW – dwa razy w tygodniu (ang. *biweekly*); QIW – raz w tygodniu (ang. *once a week*)

\* Dane odczytano z wykresu.

a) Na podstawie publikacji Asahina 2015; wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia ADA40 EOW, ADA80/40 EOW lub ADA80 EOW oraz pacjentów przyjmujących PLC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej; OI wynosił 88 tyg., natomiast ocena skuteczności terapii została przeprowadzona w 220. tyg. badania.

b) Na podstawie publikacji Gordon 2012.

c) Na podstawie publikacji Gottlieb 2016b; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

d) Na podstawie publikacji Lacour 2017; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

e) OI wynosił 62 tyg., natomiast ocena skuteczności terapii została przeprowadzona w 66. tyg. badania.

**Tabela 76.**  
Długoterminowa skuteczność ADA, ETA, INF oraz SEC w odniesieniu do PASI100 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona leku)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
<b>ADA</b>							
<b>Asahina 2010</b>	16	bd	bd	220	15/101 (15%) <sup>a</sup>	220	15/101 (15%) <sup>a</sup>
<b>Gordon 2006</b>	12	5/45 (11%)	0/52 (0%)	60	7/45 (16%)	48 (12–60)	10/52 (19%)
<b>REVEAL</b>	16	163/814 (20%)	4/398 (1%)	160	78/250 (31%) <sup>b</sup>	144 (16–160)	66/345 (19%) <sup>b</sup>

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona leku)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
<b>ETA25 BIW / ETA50 QIW</b>							
van de Kerkhof 2008	12	bd	bd	24	10/90 (11%)	12 (12–24)	bd
<b>ETA50 BIW / ETA100 QIW</b>							
FIXTURE	12	14/323 (4%)	0/324 (0%)	52	32/323 (10%)*	ND	ND
<b>SEC</b>							
ERASURE	12	70/245 (29%)	2/246 (1%)	52	96/245 (39%)	ND	ND
FEATURE	12	25/58 (43%)	0/59 (0%)	52	28/58 (48%) <sup>c</sup>	ND	ND
FIXTURE	12	78/323 (24%)	0/324 (0%)	52	116/323 (36%)*	ND	ND
JUNCTURE	12	16/60 (27%)	0/61 (0%)	52	23/60 (39%) <sup>d</sup>	40 (12–52)	18/28 (63%) <sup>d</sup>
<b>INF – bd</b>							

BIW – dwa razy w tygodniu (ang. *biweekly*); QIW – raz w tygodniu (ang. *once a week*); \* Dane odczytano z wykresu.

a) Na podstawie publikacji Asahina 2015; wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia ADA40 EOW, ADA80/40 EOW lub ADA80 EOW oraz pacjentów przyjmujących PLC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej; OI wynosił 88 tyg., natomiast ocena skuteczności terapii została przeprowadzona w 220. tyg. badania.

b) Na podstawie publikacji Gordon 2012.

c) Na podstawie publikacji Gottlieb 2016b; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

d) Na podstawie publikacji Lacour 2017; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

Tabela 77.  
Długoterminowa skuteczność ADA, ETA, INF oraz SEC w odniesieniu do PASI75 [n/N (%)]

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona leku)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
<b>ADA</b>							
Asahina 2010	16	27/43 (63%)	2/46 (4%)	88	74/101 (73%) <sup>a</sup>	88	74/101 (73%) <sup>a</sup>
Gordon 2006	12	24/45 (53%)	2/52 (4%)	60	25/45 (56%)	48 (12–60)	23/52 (45%)
REVEAL	16	578/814 (71%)	26/398 (7%)	160	190/250 (76%) <sup>b</sup>	144 (16–160)	183/345 (53%) <sup>b</sup>
<b>ETA25 BIW / ETA50 QIW</b>							
Gottlieb 2003	12	17/57 (30%)	1/55 (2%)	24	32/57 (56%)	ND	ND
van de Kerkhof 2008	12	36/96 (38%)	1/46 (2%)	24	64/90 (71%)	12 (12–24)	16/36 (44%)
Leonardi 2003	12	55/162 (34%)	6/166 (4%)	24	71/162 (44%)	ND	ND
Papp 2005	12	67/196 (34%)	6/193 (3%)	24	82/196 (42%)	12 (12–24)	50/193 (26)
PRISTINE	12	51/137 (37%)	ND	24	82/137 (60%)	ND	ND
<b>ETA50 BIW / ETA100 QIW</b>							
FIXTURE	12	142/323 (44%)	16/324 (5%)	52	178/323 (55%)*	ND	ND
<b>INF</b>							
EXPRESS	10	242/301 (80%)	2/77 (3%)	50	170/281 (61%)	26 (24–50)	52/68 (77%)
EXPRESS II	10	237/314 (75%)	4/208 (2%)	50	73/134 (54%)	bd	bd

Badanie	Etap I (okres indukcji)			Etap II (faza przedłużona leku)		Etap II (leczenie aktywne w gr. PLC)	
	OI [tyg.]	LEK	PLC	OI [tyg.]	LEK	OI [tyg.]	PLC→LEK
<b>Torii 2010</b>	10	24/35 (69%)	0/19 (0%)	62 <sup>e</sup>	23/30 (77%)	50 (16–66)	9/12 (75%)
<b>SEC</b>							
<b>ERASURE</b>	12	200/245 (82%)	11/246 (5%)	52	181/245 (74%)*	bd	bd
<b>FEATURE</b>	12	44/58 (76%)	0/59 (0%)	52	48/58 (83%) <sup>c</sup>	ND	ND
<b>FIXTURE</b>	12	249/323 (77%)	16/324 (5%)	52	255/323 (79%)*	bd	bd
<b>JUNCTURE</b>	12	52/60 (87%)	2/61 (3%)	52	49/60 (81%) <sup>d</sup>	40 (12–52)	27/28 (96%) <sup>d</sup>

BIW – dwa razy w tygodniu (ang. *biweekly*); QIW – raz w tygodniu (ang. *once a week*)

\* Dane odczytano z wykresu.

a) Na podstawie publikacji Asahina 2015; wynik kumulowany dla pacjentów zrandomizowanych do aktywnego leczenia ADA40 EOW, ADA80/40 EOW lub ADA80 EOW oraz pacjentów przyjmujących PLC w pierwszej fazie badań i rozpoczynających aktywną terapię w fazie przedłużonej; OI wynosił 88 tyg., natomiast ocena skuteczności terapii została przeprowadzona w 220. tyg. badania.

b) Na podstawie publikacji Gordon 2012.

c) Na podstawie publikacji Gottlieb 2016b; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

d) Na podstawie publikacji Lacour 2017; analiza z użyciem metody wielokrotnego przypisywania (ang. *multiple imputation*) minimalizująca ryzyko błędu związanego z uznaniem brakujących danych jako brak odpowiedzi na leczenie.

e) OI wynosił 62 tyg., natomiast ocena skuteczności terapii została przeprowadzona w 66. tyg. badania.

Tabela 78.

**Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla ADA, ETA, INF oraz SEC – AE ogólne**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	AE ogółem, n/N (%)	SAE ogółem, n/N (%)	Przerwanie terapii z powodu AE, n/N (%)	Zgony, n/N (%)
<b>ADA</b>					
<b>Asahina 2010</b>	>208–260	15/49 (31%)	1/49 (2%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
<b>Gordon 2006</b>	12–60	39/50 (78%)	7/50 (14%)	5/50 (10%)	bd
<b>ETA25 BIW / ETA50 QIW</b>					
<b>Gottlieb 2003</b>	0–24	bd	2/57 (4%)	bd	bd
<b>PRISTINE</b>	0–24	88/137 (64%)	4/137 (3%)	3/137 (2%)	0/137 (0%)
<b>van de Kerkhof 2008</b>	0–24	bd	bd	3/96 (3%)	0/96 (0%)
<b>ETA50 BIW / ETA100 QIW</b>					
<b>FIXTURE</b>	0–52	253/323 (78%)	20/323 (6%) <sup>a</sup>	12/323 (4%)	0/323 (0%)
<b>INF</b>					
<b>EXPRESS II</b>	14–50	123/148 (83%)	5/148 (3%)	bd	0/148 (0%)
<b>Torii 2010<sup>b</sup></b>	0–78	50/50 (100%)	6/50 (12%)	5/50 (10%)	bd
<b>SEC</b>					
<b>ERASURE</b>	0–52	286/349 (82%)	19/349 (5%) <sup>a</sup>	12/349 (3%)	0/349 (0%)
<b>FEATURE<sup>c</sup></b>	0–52	64/86 (74%)	5/86 (6%)	3/86 (3%)	1/86 (1%)
<b>FIXTURE</b>	0–52	376/467 (81%)	27/467 (6%) <sup>a</sup>	14/467 (3%)	0/367 (0%)
<b>JUNCTURE<sup>d</sup></b>	0–52	78/88 (89%)	7/88 (8%)	0/88 (0%)	0/88 (0%)

BIW – dwa razy w tygodniu (ang. *biweekly*); QIW – raz w tygodniu (ang. *once a week*)

W tabeli przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji co najmniej 50 tyg., z wyjątkiem danych dla ETA25 BIW / ETA50 QIW (dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji).

a) SAE nie skutkujące zgonem (ang. *nonfatal SAE*).

b) Analiza obejmuje pacjentów z grupy INF, a także pacjentów z grupy BSC, którzy w 16. tyg. badania rozpoczęli leczenie aktywne INF.

c) Na podstawie publikacji Gottlieb 2016b.

d) Na podstawie publikacji Lacour 2017; analiza obejmuje pacjentów z grupy SEC300, a także pacjentów z grupy BSC, którzy w 12. tyg. badania rozpoczęli leczenie aktywne SEC300.

Tabela 79.

## Długoterminowa analiza zdarzeń niepożądanych dla ADA, ETA, INF oraz SEC – AE specjalnego zainteresowania

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	Infekcje ogółem, n/N (%)	Ciężkie infekcje ogółem (SAE), n/N (%)	Poważne AE naczyniowo-mózgowe i sercowo-naczyniowe, n/N (%)	Nowotwory (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry)	Nieczerniakowy rak skóry
<b>ADA</b>						
<b>Asahina 2010</b>	>208–260	4/49 (8%)	1/49 (2%)	bd	0/49 (0%)	0/49 (0%)
<b>Gordon 2006</b>	12–60	bd	0/50 (0%)	bd	bd	0/50 (0%)
<b>ETA25 BIW / ETA50 QIW</b>						
<b>Gottlieb 2003</b>	0–24	bd	bd	bd	bd	0/57 (0%)
<b>PRISTINE</b>	0–24	bd	1/137 (1%)	bd	1/137 (1%)	0/137 (0%)
<b>van de Kerkhof 2008</b>	0–24	bd	0/96 (0%)	bd	0/96 (0%)	0/96 (0%)
<b>ETA50 BIW / ETA100 QIW</b>						
<b>FIXTURE</b>	0–52	170/323 (53%) <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd
<b>INF</b>						
<b>EXPRESS II</b>	14–50	70/148 (47%)	bd	bd	bd	bd
<b>Torii 2010<sup>b</sup></b>	0–78	43/50 (86%)	1/50 (2%)	bd	bd	bd
<b>SEC</b>						
<b>ERASURE</b>	0–52	193/349 (55%) <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd
<b>FEATURE<sup>c</sup></b>	0–52	4/86 (5%) <sup>d</sup>	bd	2/86 (2%) <sup>e</sup>	2/86 (2%)	0/86 (0%)
<b>FIXTURE</b>	0–52	269/467 (58%) <sup>a</sup>	bd	bd	bd	bd
<b>JUNCTURE<sup>f</sup></b>	0–52	2/88 (2%) <sup>d</sup>	bd	0/88 (0%) <sup>e</sup>	1/88 (1%)	0/88 (0%)

BIW – dwa razy w tygodniu (ang. *biweekly*); QIW – raz w tygodniu (ang. *once a week*)

W tabeli przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji co najmniej 50 tyg., z wyjątkiem danych dla ETA25 BIW / ETA50 QIW (dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji).

a) Infekcje i zarażenia pasożytnicze.

b) Analiza obejmuje pacjentów z grupy INF, a także pacjentów z grupy BSC, którzy w 16. tyg. badania rozpoczęli leczenie aktywne INF.

c) Na podstawie publikacji Gottlieb 2016b.

d) Poważne infekcje ogółem.

e) Poważne AE sercowo-naczyniowe.

f) Na podstawie publikacji Lacour 2017; analiza obejmuje pacjentów z grupy SEC300, a także pacjentów z grupy BSC, którzy w 12. tyg. badania rozpoczęli leczenie aktywne SEC300.



## 16.9. Badania w toku

Tabela 80.

Wynik wyszukiwania badań klinicznych w toku dla Ixekizumabu ([clinicaltrials.gov/rejestr](https://clinicaltrials.gov/rejestr) EMA)

Identyfikator NCT / Tytuł / Faza badania	Typ badania i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Porównanie	Data rozpoczęcia i zakończenia / Sponsor
<b>NCT02561806 / 2015-000892-28 / A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (IXORA-S) (faza III)</b> [15, 157]	RCT, Z Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (początkowy wskaźnik PASI ≥10) stwierdzoną co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania, po niepowodzeniu, z przeciwwskazaniami lub nietolerującą co najmniej 1 terapii systemowej (w tym cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii);	300	IXE vs UST	10.2015/ 06.2017/ Eli Lilly&Company
<b>NCT02634801 / 2015-002649-69 / A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Naive to Systemic Treatment (faza III)</b> [158, 159]	RCT, Z Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (początkowy wskaźnik PASI >10 lub BSA >10 oraz DLQI >10) stwierdzoną co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania, pacjenci będący kandydatami do leczenia systemowego, nieleczeni terapią systemową łuszczycy w okresie przedłużenia terapii;	162	IXE vs IXE/metotreksat vs IXE/Estry kwasu fumarowego	01.2016/ 11.2017/ Eli Lilly&Company
<b>NCT02513550 / A Study Comparing Different Dosing Regimens of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (IXORA-P) (faza III)</b> [160]	RCT, Z Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wskaźnik BSA ≥10%, sPGA ≥3, PASI ≥12 w badaniu przesiewowym i w momencie włączenia do badania), stwierdzoną co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania, pacjenci będący kandydatami do leczenia fototerapią i/lub terapią systemową;	1227	IXE vs PLC	08. 2015/ 10.2017/ Eli Lilly&Company
<b>NCT02993471 / A Study of Ixekizumab in Participants With Plaque Psoriasis (faza I)</b> [161]	nRCT, O W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wskaźnik BSA ≥10, sPGA ≥3, PASI ≥12 w badaniu przesiewowym i w momencie włączenia do badania), stwierdzoną co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania, pacjenci będący kandydatami do leczenia terapią systemową lub fototerapią;	30	IXE + mieszanka leków (kofeina, warfaryna + witamina K, omeprazol, dekstrometorfan, midazolam) vs mieszanka leków (kofeina, warfaryna + witamina K, omeprazol, dekstrometorfan, midazolam)	12.2016/11.2017/ Eli Lilly&Company

Identyfikator NCT / Tytuł / Faza badania	Typ badania i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ Porównanie	Data rozpoczęcia i zakończenia / Sponsor
<b>NCT02718898 / 2015-002628-14 / A Study of Ixekizumab (LY2439821) in Participants With Moderate-to-Severe Genital Psoriasis (IXORA-Q) (faza III) [162, 163]</b>	RCT, Z Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z przewlekłą łuszczycą plackowatą stwierdzoną co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania, pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej zlokalizowaną na powierzchni genitaliów lub łuszczycą plackowatą nie obejmującą okolic narządów płciowych, stwierdzoną w badaniu przesiewowym i w momencie włączenia do badania, pacjenci po niepowodzeniu lub nietolerujący co najmniej 1 terapii systemowej łuszczycy obejmującej narządy płciowe;	146	IXE vs PLC	04.2016/02.2017/ Eli Lilly&Company
<b>2015-000190-12 / A clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis comparing the efficacy and safety of taking a drug called Ixekizumab either every 4 weeks or every 2 weeks (faza III) [164]</b>	RCT, Z W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥18 roku życia) z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wskaźn k BSA ≥10, sPGA ≥3, PASI ≥12 w badaniu przesiewowym i w momencie włączenia do badania), stwierdzoną co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania, pacjenci będący kandydatami do leczenia fototerapią i/lub terapią systemową;	1200	IXE vs PLC	08.2015/bd Eli Lilly&Company

IXE – iksekizumab; nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne (ang. non-randomized clinical trial); O – badanie otwarte (ang. open label); PLC – placebo; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized clinical trial); UST – ustekinumab; Z – badanie zaślepienie (ang. blind)