



IGNORANTIA NOCET

# Skilarence<sup>®</sup> (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 1.02.2019 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 1.02.2019 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.1.2019.ER.2

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> <li>☐ [Redacted]</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Almirall Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>21</b>
3.1. Źródła danych .....	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań .....	22
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	23
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	23
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	24
3.3.3. Badania włączone .....	24
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	27
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	27
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	28
3.4.3. Badania włączone .....	30
3.5. III etap przeglądu – metaanaliza sieciowa .....	34
3.5.1. Strategia wyszukiwania .....	35
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	35
3.5.3. Badania włączone .....	37
3.6. Ocena jakości badań.....	40

---

---

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	40
3.8. Włączone badania pierwotne .....	42
3.8.1. Charakterystyka badania <i>BRIDGE</i> .....	42
3.8.2. Badania pierwotne włączone do metaanalizy sieciowej.....	59
3.8.3. Badania włączone do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni .....	80
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników oraz metodyka NMA .....	81
3.9.1. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	81
3.9.2. Metodyka NMA.....	84
<b>4. Ocena skuteczności FDM względem PLC.....</b>	<b>87</b>
4.1. Ocena jakości życia w skali DLQI.....	88
4.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI.....	89
4.2.1. Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI .....	89
4.2.2. Pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia .....	92
4.2.3. Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych.....	93
4.3. Ocena ogólnej aktywności choroby .....	95
4.3.1. PGA w ocenie lekarza .....	95
4.3.2. Wskaźnik remisji choroby .....	97
4.3.3. Wskaźnik BSA.....	99
4.4. Wskaźnik sukcesu terapeutycznego.....	101
<b>5. Ocena bezpieczeństwa FDM względem PLC .....</b>	<b>103</b>

---

---

5.1. Zgony.....	104
5.2. Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia .....	104
5.3. Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia .....	105
5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia .....	110
5.5. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia .....	112
5.6. Parametry laboratoryjne .....	117
<b>6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FDM względem leków biologicznych (NMA).....</b>	<b>117</b>
6.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej – ocena skuteczności ...	117
████████████████████ .....	117
████████████████████ .....	123
████████████████████ .....	125
████████████████████ .....	125
████████████████████ .....	127
████████████████████ .....	129
████████████████████ .....	130
████████████████████ .....	132
████████████████████ .....	133
████████████████████ .....	133
████████████████████ .....	134
<b>7. Ocena skuteczności w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni .....</b>	<b>135</b>

---

---

7.1. Badanie eksperymentalne .....	135
7.2. Badanie obserwacyjne prospektywne .....	136
7.2.1. Odpowiedź PASI .....	136
7.2.2. Ocena jakości życia w skali DLQI.....	137
<b>8. Ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni .....</b>	<b>138</b>
8.1. Badanie eksperymentalne .....	139
8.1.1. Działania niepożądane .....	139
8.2. Retrospektywne badania obserwacyjne .....	140
8.2.1. Działania niepożądane .....	140
8.2.2. Zdarzenia niepożądane .....	143
8.3. Prospektywne badania obserwacyjne .....	153
8.3.1. Duże zdarzenia niepożądane (w tym zgon).....	153
8.3.2. Działania niepożądane .....	154
8.3.3. Zdarzenia niepożądane .....	156
<b>9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>158</b>
<b>10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>161</b>
10.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Skilarence <sup>®</sup> .....	161
10.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	166
<b>11. Ograniczenia.....</b>	<b>175</b>
<b>12. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>176</b>
12.1. Podsumowanie oceny skuteczności.....	176

---

---

12.1.1. Porównanie FDM względem PLC.....	176
12.1.2. Porównanie FDM względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA .....	178
12.1.3. Długookresowa ocena skuteczności FDM oraz FAE .....	178
12.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	179
12.2.1. Badanie randomizowane FDM vs PLC .....	179
12.2.2. Porównanie FDM względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA .....	180
12.2.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa FDM oraz FAE na podstawie badań obserwacyjnych oraz badania eksperymentalnego.....	180
12.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	181
12.3. Wnioski .....	182
<b>13. Dyskusja .....</b>	<b>183</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>187</b>
14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	188
14.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	189
14.2.1. Etap I i II.....	189
14.2.2. Etap III .....	189
14.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	190
14.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	191
14.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	200
14.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	206
14.6.1. Badanie randomizowane <i>BRIDGE</i> .....	206

---

---

14.6.2. Badania włączone do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni .....	209
14.7. Charakterystyka badań włączonych do NMA .....	229
14.8. Wyniki NMA przedstawione w postaci parametru bezwzględnego .....	286
14.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Skilarence <sup>®</sup> vs Fumaderm <sup>®</sup> .....	289
14.9.1. Ocena skuteczności .....	291
14.9.2. Ocena bezpieczeństwa .....	302
14.9.3. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Skilarence <sup>®</sup> vs Fumaderm <sup>®</sup> .....	314
14.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	316
14.10.1. Etap I .....	316
14.10.2. Etap II .....	317
14.10.3. Etap III .....	318
14.11. Skale oceny jakości badań .....	323
14.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych .....	332
14.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	332
<b>15. Spis tabel .....</b>	<b>335</b>
<b>16. Spis rysunków .....</b>	<b>343</b>
<b>17. Bibliografia.....</b>	<b>344</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
anty-TNF- $\alpha$	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APR	apremilast
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BIW	łac. <i>bis in vicis</i> – dwa razy w tygodniu
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BRO	brodalumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COSAT	ang. <i>Center of Science and Technology</i> – centrum nauki i technologii
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DIC	ang. <i>deviance information criterion</i> – dewiacyjne kryterium informacyjne
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EOW	ang. <i>every other week</i> – co drugi tydzień
ETA	etanercept
FAE	ang. <i>fumaric acid esters</i> – estry kwasu fumarowego
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja pełnej analizy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDM	fumaran dimetylu

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGTP	ang. <i>gamma-glutamyltransferase</i> – gamma-glutamylotranspeptydaza
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICH	ang. <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymb
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS	ang. <i>Interactive Voice-Response System</i> – interaktywny system głosowy
IWRS	ang. <i>Interactive Web Response System</i> – interaktywny system internetowy
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OLE	ang. <i>open label extension</i> – dodatkowy etap przedłużonej obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny

Skrót	Rozwinięcie
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – globalna ocena lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPS	ang. <i>per protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia)
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSI	ang. <i>Reference Safety Information</i> – referencyjna informacja o bezpieczeństwie leku
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEC	sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TIL	tildrakizumab
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TOF	tofacytynib
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ<sup>1</sup> w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Skilarence® (fumaran dimetylu) stosowanego u dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono w I etapie przeglądu 7 przeglądów systematycznych (8 publikacji): *Atwan 2015* wraz z *Atwan 2016*, *Balak 2015*, *Blair 2017*, *Griffiths 2001*, *Sbidian 2017*, *Smith 2017* oraz *Landeck 2018*.

W wyniku II etapu przeglądu, który dotyczył selekcji badań pierwotnych nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania fumaranu dimetylu (FDM) względem wybranych komparatorów (leków biologicznych). Włączono natomiast badanie

---

<sup>1</sup> Minister Zdrowia

---

randomizowane, na podstawie którego przeprowadzono porównanie FDM względem placebo (PLC), tj. badanie *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017* oraz *EMA 2017*). Podjęto decyzję o przeprowadzeniu III etapu wyszukiwania i wykorzystaniu badania *BRIDGE* do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (NMA – ang. *network meta-analysis*). Ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji, dla którego przedstawiono wyniki w badaniu *BRIDGE* (16 tygodni), do analizy włączono również badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa FDM lub FAE (ang. *fumaric acid esters* – estry kwasu fumarowego) w dłuższych okresach obserwacji, jednak nie mogły one stanowić podstawy analizy klinicznej.

Do oceny skuteczności w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni włączono 3 badania (1 badanie eksperymentalne: *Kolbach 1992* oraz 2 badania obserwacyjne, prospektywne: *Wain 2010* i *Walker 2014*). Z kolei do analizy bezpieczeństwa włączono łącznie 11 badań (1 badanie eksperymentalne: *Kolbach 1992*, 2 badania obserwacyjne, prospektywne: *Carboni 2004* i *Wain 2010* oraz 8 badań obserwacyjnych retrospektywnych: *Ismail 2014*, *Heelan 2012*, *Brewer 2007*, *Harries 2005*, *Hoefnagel 2003*, *FUTURE* (publikacja Reich 2009), *Thaci 2013* oraz *Menzies 2016*).

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Skilarence® oraz dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>2</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*) (2 wpisy). Ponadto od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report*).

Ze względu na fakt, iż w etapie II nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania FDM względem wybranych komparatorów, tj. adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), infliksymabu (INF), ustekinumabu (UST) oraz iksekizumabu (IKS) zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego.

III etap przeglądu został przeprowadzony w celu zidentyfikowania badań do opracowania metaanalizy sieciowej (NMA). Analiza została przeprowadzona dla okresu obserwacji

---

<sup>2</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

określanego jako okres indukcji odpowiedzi na leczenie, tj. w zależności od komparatora było to od 10 do 16 tygodni.



---

## OCENA SKUTECZNOŚCI

### Porównanie FDM względem PLC

Na podstawie analizy wyników badania *BRIDGE* wykazano, że znamienne wyższe odsetki chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali PLC uzyskują w czasie 16 tygodni terapii odpowiedź PASI<sup>3</sup> 50, PASI 75 oraz PASI 90. Co więcej, u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z PLC odnotowano redukcję aktywności choroby ocenianą za pomocą PGA (ang. *Physician's Global Assessment* – globalna ocena lekarza). Wartość NNT<sup>4</sup> uzyskana dla tych wyników wskazuje na dużą siłę analizowanej interwencji.

U chorych poddanych terapii FDM istotnie statystycznie rzadziej niż u chorych przyjmujących PLC odnotowywano pogorszenie zmian łuszczycowych (PASI  $\geq$ 125), co oceniono 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

FDM okazał się być również skuteczny w odniesieniu do poprawy jakości życia ocenianej w skali DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych). Wynik uzyskany po 16 tygodniach leczenia był znamienne statystycznie wyższy niż dla chorych otrzymujących PLC. Należy podkreślić, że redukcja wyniku wynosiła średnio 5,9 punktu, co oznacza, że była również istotna klinicznie.

Analiza dotycząca oceny powierzchni ciała zajętej zmianami chorobowymi (BSA – ang. *Body Surface Area*) wykazała znamienne statystycznie wyższą skuteczność FDM w czasie 16 tygodni w porównaniu z PLC.

U chorych poddanych terapii FDM istotnie statystycznie częściej odnotowywano również remisję choroby oraz odniesienie sukcesu terapeutycznego.

██

██

██

██

---

<sup>3</sup> PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi

<sup>4</sup> NNT (ang. *number needed-to-treat*) – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

---

[REDACTED]

### **Długookresowa ocena skuteczności FDM oraz FAE**

Wyniki badania eksperymentalnego wskazują, że im dłuższy okres leczenia tym odsetek chorych, u których odnotowuje się odpowiedź PASI 75 jest wyższy. W badaniu tym odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 wzrósł z ok. 40% w czasie 3-6 miesięcy do ok. 77% w czasie 18-24 miesięcy w grupie chorych poddanych terapii FDM w monoterapii oraz z ok. 53% w czasie 3-6 miesięcy do ok. 80% w czasie 18-24 miesięcy w grupie chorych, którzy przyjmowali FDM w postaci mieszaniny estrów kwasu fumarowego.

Istnienie analogicznej tendencji polegającej na zwiększaniu odsetka chorych uzyskujących odpowiedź PASI wraz z czasem leczenia wykazano na podstawie badania obserwacyjnego, prospektywnego, w którym dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 60 miesięcy wykazała, że odsetki chorych, u których stwierdzono PASI 50 oraz PASI 75 wynosiły odpowiednio ok. 67% oraz ok. 33%. Z kolei odpowiedź PASI 90 w okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy stwierdzono u ok. 33% chorych.

Na podstawie 2 badań obserwacyjnych, prospektywnych wykazano, iż po 6 i 12 miesiącach terapii FAE jakość życia chorych ulega znamiennej statystycznie poprawie. Istotnym jest, iż odnotowana różnica względem wartości początkowej w przypadku tych dwóch okresów obserwacji jest większa niż 5 punktów, w związku z czym można wskazać również na istotność kliniczną analizowanych wyników.



---

## **BEZPIECZEŃSTWO**

### **Porównanie FDM względem PLC**

Na podstawie badania *BRIDGE* nie stwierdzono wystąpienia żadnych zgonów ani ciężkich działań niepożądanych w czasie 16 tygodni.

Ze względu na fakt, iż porównanie zostało przeprowadzone z PLC, w odniesieniu do wielu zdarzeń i działań niepożądanych odnotowano znamienne statystycznie wyższą częstość ich występowania u chorych, którzy przyjmowali FDM.

Do najczęściej raportowanych działań i zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka, ból brzucha oraz brzuch nadbrzuszą, a także zaczerwienienie klasyfikowane jako zaburzenie naczyniowe. Istotnym jest, iż zaburzenia te nie zagrażały życiu chorych oraz większość wystąpiła w nasileniu łagodnym do umiarkowanego.



### **Długookresowa ocena bezpieczeństwa FDM oraz FAE**

Długookresowej oceny bezpieczeństwa dokonano dla okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie 14 lat. Na podstawie włączonych do tej części analizy badań nie wykazano wystąpienia żadnego zgonu oraz ciężkich zdarzeń i działań niepożądanych. Zdarzenia oraz działania niepożądane ogółem odnotowywano u 60-70% chorych. Zaburzeniami, które stwierdzano najczęściej były zaczerwienienie, biegunka, bóle/skurcze brzucha, limfopenia, leukopenia, eozynofilia oraz proteinuria (w tym przejściowa proteinuria).

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Na podstawie danych zawartych w ChPL Skilarence® oraz wpisów zidentyfikowanych w bazie ADRReports wykazała, iż zaburzeniami, które najczęściej odnotowywane są w trakcie leczenia fumaranem dimetylu są limfopenia, leukopenia, nagłe zaczerwienienie oraz zaburzenia żołądka i jelit w postaci biegunki, rozdęcia brzucha, bólu brzucha i nudności. Istotnym jest, iż zaburzenia te występują najczęściej w czasie pierwszych 2-3 miesięcy od rozpoczęcia terapii FDM w nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ulegają redukcji w czasie.

---

---

W oparciu o zgromadzone dowody naukowe, można stwierdzić, że produkt leczniczy Skilarence® pozostaje skuteczny i bezpieczny, a korzyść, jaką mogą odnieść chorzy przewyższa ryzyko z jego stosowania.

## **WNIOSKI**

Analiza kliniczna wykazała, że fumaran dimetylu jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Analiza skuteczności FDM względem placebo [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że fumaran dimetylu jest lekiem o stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa. Zdarzenia, które odnotowywano występowały w nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie zagrażały życiu chorych. Profil bezpieczeństwa fumaranu dimetylu uzyskany na podstawie badania *BRIDGE* jest zasadniczo spójny z tym, jaki uzyskano na podstawie danych z innych źródeł (szczególnie z wynikami z badań dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 16 tygodni).

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania FDM i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Skilarence® w praktyce klinicznej w Polsce jako dodatkową opcję leczenia możliwą do zastosowania przed włączeniem chorego do Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej. Zasadność włączenia fumaranu dimetylu do praktyki klinicznej wynika również z faktu, iż jest to lek o odmiennym niż dostępne aktualnie w praktyce klinicznej mechanizmie działania.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ<sup>5</sup> w sprawie minimalnych wymagań*) [17] celem analizy klinicznej dla leku Skilarence<sup>®</sup> (fumaran dimetylu) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:

---

<sup>5</sup> Minister Zdrowia

- ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
- ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;

- ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z e źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [7], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa fumaranu dimetylu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>6</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 3.3.2, 3.4.2 oraz 3.5.2.

---

<sup>6</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

### 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

#### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycy) oraz interwencji badanej (fumaran dimetylu). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>7</sup>). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki badania. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH (ang. *Medical Subject Headings* – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce *Medical Subject Headings*) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.3.

---

<sup>7</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

---

### 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>8</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne <sup>9</sup> . <b>Komentarz:</b> W przypadku braku badań dotyczących populacji zdefiniowanej powyżej, do analizy włączone zostaną badania dla szerszej populacji	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na stwardnienie rozsiane.
Interwencja	Fumaran dimetylu (dawkowanie zgodne z rekomendowanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Skilarence®) Maksymalna dopuszczalna dawka dobową to 720 mg (3 tabletki po 120 mg).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dawka powyżej 720 mg/dobę
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim. Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. Doniesienia konferencyjne.

### 3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 533 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono łącznie 13 publikacji.

<sup>8</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [6]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

<sup>9</sup> nieleczeni uprzednio lekami biologicznymi



W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych 8 publikacji) (*Atwan 2015* [23] wraz z *Atwan 2016* [24], *Balak 2015* [25], *Blair 2017* [26], *Griffiths 2001* [27], *Sbidian 2017* [29], *Smith 2017* [30] oraz *Landeck 2018* [28]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 1.1.1. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

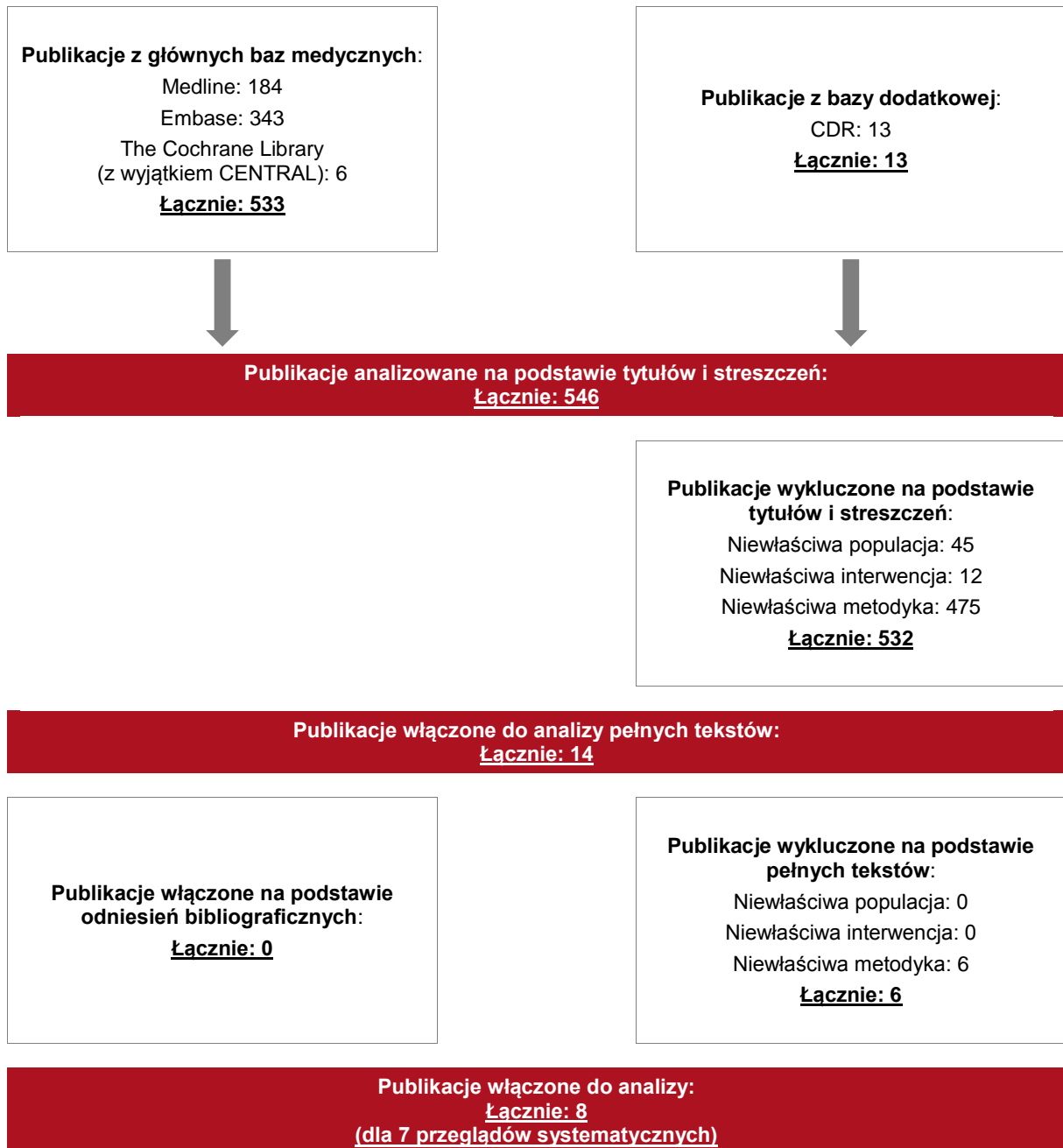
Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 14.4 a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 14.5. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania dotyczącego badań pierwotnych, gdyż zidentyfikowane przeglądy zakresem odnosiły się do szerszej populacji chorych, przez co włączone do nich badania dotyczyły również komparatorów nie stanowiących przedmiotu analizy w ramach niniejszego opracowania. Co więcej, część z nich z racji daty publikacji przed rozpoczęciem rekrutacji do badania *BRIDGE*<sup>10</sup> nie zawiera danych dotyczących produktu Skilarence® a włączane do nich badania pierwotne często odnosiły się do dawkowania interwencji niezgodnego z zalecanym.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>11</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w czasie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 0.

<sup>10</sup> pierwsze dane nt. badania *BRIDGE* w rejestrze badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) pochodzą z 2012 r. a badanie zostało opublikowane w 2017 roku

<sup>11</sup> PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*) – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I**



---

## 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych te same strategie wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycy) oraz interwencji badanej (fumaran dimetylu). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów. Celem wyszukiwania było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z dowolnym komparatorem oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiała wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, dla każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla fumaranu dimetylu w leczeniu łuszczycy plackowatej, dlatego zastosowano zapytania odnoszące się tylko do tego leku.

Strategie wyszukiwania zostały utworzone w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

---

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.3.

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne<sup>12</sup>.</p> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku braku badań dotyczących populacji zdefiniowanej powyżej, do analizy włączone zostaną badania dla populacji szerszej, przy czym w przypadku analizy skuteczności odsetek chorych uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi musiał wynosić co najmniej około 80% uczestników badania (w przypadku analizy bezpieczeństwa włączano badania niezależnie od wcześniejszej terapii lekami biologicznymi – zastosowane w badaniach okresy wymywania skutkują redukcją wpływu wcześniejszej terapii biologicznej na częstość występowania zdarzeń niepożądanych).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na stwardnienie rozsiane, chorzy nieleczeni uprzednio niebiologicznymi lekami systemowymi
<b>Interwencja</b>	<p>Fumaran dimetylu (dawkowanie zgodne z rekomendowanym w ChPL Skilarence®)</p> <p>Maksymalna dopuszczalna dawka dobową to 720 mg (3 tabletki po 120 mg).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dawka powyżej 720 mg/dobę, rozpoczynanie leczenia oraz zwiększanie dawki niezgodne z zalecanym w ChPL Skilarence®

<sup>12</sup> nieleczeni uprzednio lekami biologicznymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<p>1) leki biologiczne finansowane w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab (ADA w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie;</li> <li>• etanercept (ETA) w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnie. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;</li> <li>• infliksymab (INF) w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni;</li> <li>• ustekinumab (UST) w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni;</li> </ul> <p>oraz iksekizumab (IKS) w dawce 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</p> <p>2) dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory</p>	Niezgodne z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ aktywność choroby</li> <li>⊗ zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>13</sup> )	
	Badania, w których udział brało co najmniej 15 chorych w grupie	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 562 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 374 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 576 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, na której odnaleziono 5 publikacji;

<sup>13</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 wpisy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji.

Nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane dotyczące porównania fumaranu dimetylu względem Fumadermu® (*non-inferiority*) oraz względem placebo (*superiority*) w czasie 16 tygodni – badanie *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017*) [42] wraz z publikacją *EMA 2017* [50].

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (FDM) zostanie przedstawiona na podstawie porównania z placebo a następnie dane te zostaną wykorzystane w metaanalizie sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*).

Jako że badanie *BRIDGE* zawiera wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni, zdecydowano o uzupełnieniu wyników skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań dotyczących FDM/FAE (ang. *fumaric acid esters* – estry kwasu fumarowego), w których przedstawiono wyniki w dłuższym okresie obserwacji.

Do oceny skuteczności praktycznej FDM/FAE w dłuższym okresie obserwacji włączono 3 badania:

- ⊕ 1 badanie eksperymentalne *Kolbach 1992* [40], w którym chorzy przyjmowali FDM w maksymalnej dawce 240 mg lub FAE w maksymalnej dawce 480 mg;
- ⊕ 2 badania obserwacyjne, prospektywne: badanie *Wain 2010* [45], w którym chorzy przyjmowali maksymalnie 720 mg FAE oraz badanie *Walker 2014* [49], w którym chorzy przyjmowali średnio 2,8 tabletki FAE na dobę.

Z kolei w celu uzupełnienia danych na temat bezpieczeństwa stosowania FDM w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 16 tygodni, do analizy włączono:

- ⊕ badanie eksperymentalne *Kolbach 1992*, w którym chorzy przyjmowali FDM w maksymalnej dawce 240 mg lub FAE w maksymalnej dawce 480 mg;

- ⊕ 2 badania obserwacyjne prospektywne: badanie *Carboni 2004* [38] oraz badanie *Wain 2010*, w których chorzy przyjmowali odpowiednio maksymalnie 360 mg FDM oraz 720 mg FAE;
- ⊕ 8 badań obserwacyjnych retrospektywnych: badanie *Ismail 2014* [46], badanie *Heelan 2012* [47], badanie *Brewer 2007* [37], badanie *Harries 2005* [39], badanie *Hoefnagel 2003* [48], badanie *FUTURE* (publikacja *Reich 2009*) [43] oraz badanie *Thaci 2013*<sup>14</sup> [44], w których chorzy przyjmowali FAE w maksymalnej dawce 720 mg oraz, w których chorzy byli leczeni FAE według rekomendowanego schematu leczenia i *Menzies 2016* [41]– maksymalna dawka 1080 mg FAE<sup>15</sup>.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 1 publikację EMA - ChPL Skilarence® [51];
- ⊕ dane z 2 wpisów pochodzących z bazy ADRReports [52, 53].

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report*) [54], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w czasie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący badanie kliniczne będące w fazie rekrutacji chorych dla fumaranu dimetylu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report* w załączniku 14.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report* na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

<sup>14</sup> W badaniu *Thaci 2013* nie zostało opisane dawkowanie, w publikacji często jednak powoływano się na badanie *FUTURE*, w związku z czym przyjęto, że dawkowanie było podobne jak w przytoczonym badaniu

<sup>15</sup> 5,5% chorych przyjmowało dawkę leku wyższą niż zarejestrowana, tj. powyżej 720 mg

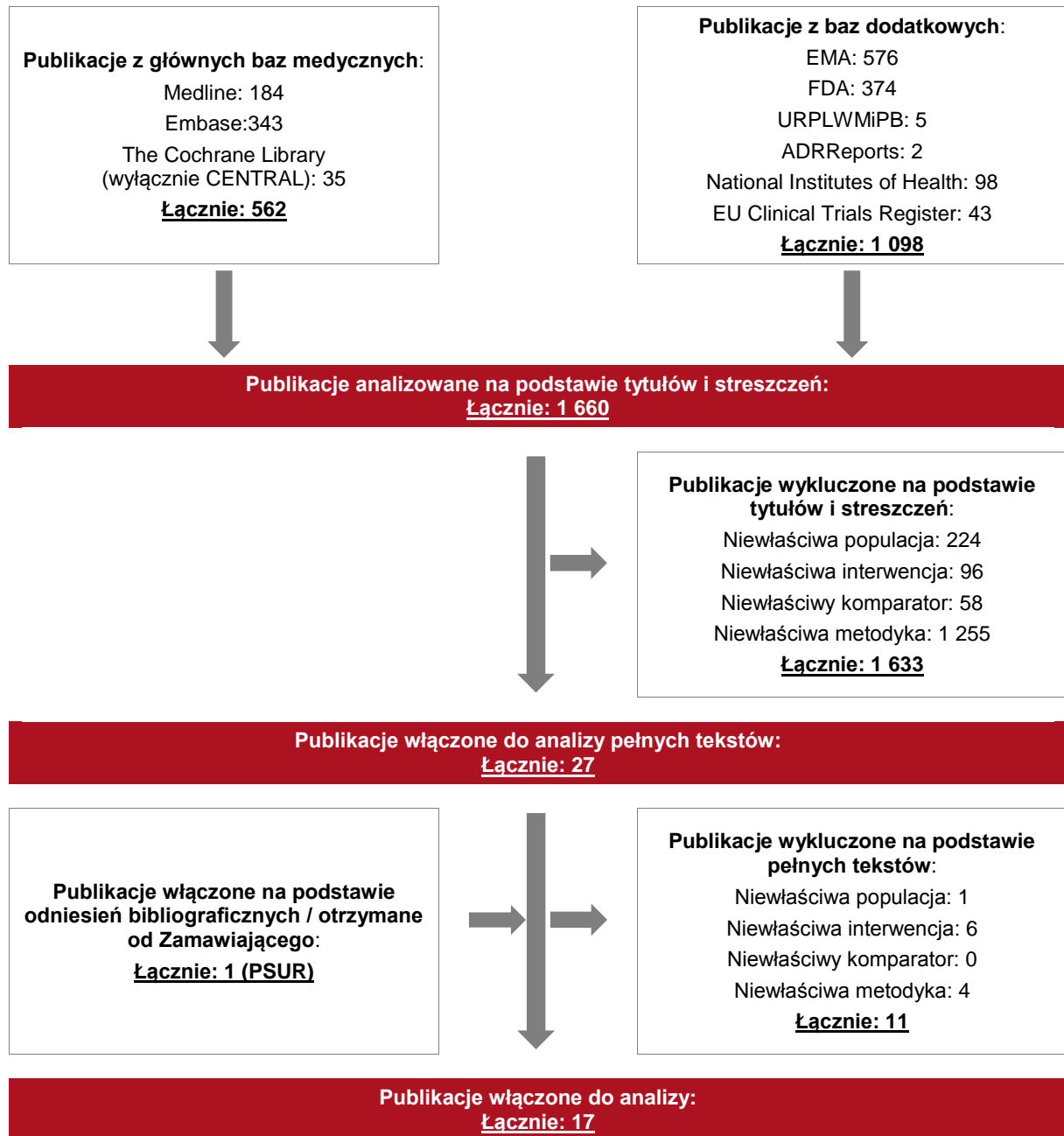


---

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w czasie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 0.

---

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



### 3.5. III etap przeglądu – metaanaliza sieciowa

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [7] wskazano, że komparatorem dla FDM są leki biologiczne stosowane obecnie w ramach *Programu lekowego*, tj. ADA, ETA, INF i UST oraz IKS, który uzyskał pozytywną, warunkową rekomendację AOTMiT.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>16</sup> W badaniu porównywano FDM również względem leku Fumaderm®, który w niniejszej analizie nie stanowi komparatora dla leku Skilarence®. Wyniki porównania FDM względem leku Fumaderm® przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Na ich podstawie stwierdzono, że FDM jest nie mniej skuteczny niż Fumaderm®

### 3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej oraz analizowanych opcji terapeutycznych: adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu i iksekizumabu.

Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących badań pierwotnych (CENTRAL). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, dla każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej.


Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.2.2.

### 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej w III etapie przeglądu systematycznego włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części

opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniem *BRIDGE*, włączonym w etapie II przeglądu systematycznego.

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne<sup>17</sup>.</p> <p><b>Komentarz:</b> W przypadku braku badań dotyczących populacji zdefiniowanej powyżej, do analizy włączone zostaną badania dla populacji szerszej, przy czym w przypadku analizy skuteczności odsetek chorych uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi musiał wynosić co najmniej około 80% uczestników badania (w przypadku analizy bezpieczeństwa włączano badania niezależnie od wcześniejszej terapii lekami biologicznymi – zastosowane w badaniach okresy wymywania skutkują redukcją wpływu wcześniejszej terapii biologicznej na częstość występowania zdarzeń niepożądanych).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na stwardnienie rozsiane, chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), chorzy nieleczeni uprzednio niebiologicznymi lekami systemowymi</p>
Interwencje	<p>Leki biologiczne wybrane jako komparatory dla FDM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie;</li> <li>• ETA w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnym. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;</li> <li>• INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni;</li> <li>• UST w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4 a następnie co 12 tygodni.</li> <li>• IKS w dawce 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</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Dawkowanie powyżej wskazanych leków biologicznych zgodne z ChPL</p>	<p>Niezgodne z założonymi</p>
Komparator		<p>Niezgodny z założonymi</p>

<sup>17</sup> nieleczeni uprzednio lekami biologicznymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PASI* 50, PASI 75, PASI 90;</li> <li>⊗ DLQI**</li> <li>⊗ Profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Okres obserwacji od 10 do 16 tygodni</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowanie wtórne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, konferencyjne
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski

\*PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi

\*\*DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych

### 3.5.3. Badania włączone

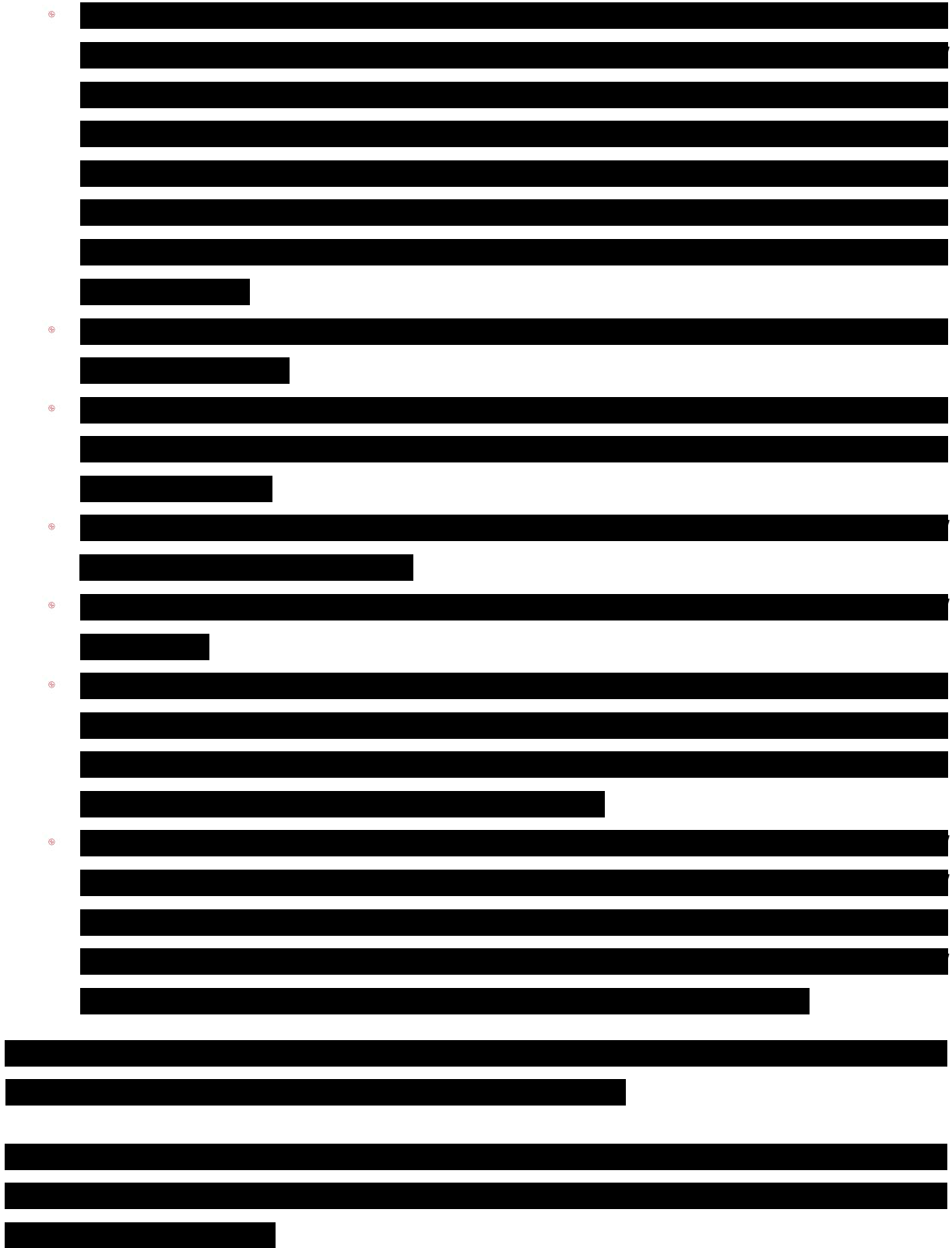
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 023 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊗ [Redacted text block]

⊗ [Redacted text block]



Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń

współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w czasie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III**





### 3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [18]. W załączniku 14.11 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 114).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [10] a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii*) [15]. W załączniku 14.11 przedstawiono wzory skal.

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [344]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 14.11 (Tabela 121).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [8] (Tabela 120 w załączniku 14.11).

### 3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (8 publikacji) spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 1.1.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Atwan 2015* (wraz z publikacją *Atwan 2016*<sup>18</sup>), *Balak 2016*, *Blair 2017*, *Griffiths 2001*, *Landeck 2018*, *Sbidian 2017* i *Smith 2017*. Cztery przeglądy tj. *Atwan 2015*, *Griffiths 2001*, *Sbidian 2017* oraz *Smith 2017* spełniają wszystkie 5 kryteriów systematyczności wg Cook. *Przegląd Balak 2016*, *Blair 2017* oraz *Landeck 2018* spełniają natomiast 4 na 5 kryteriów

<sup>18</sup> Publikacja *Atwan 2016* opisuje dokładnie ten sam przegląd systematyczny, który został przedstawiony w publikacji *Atwan 2015*

systematyczności wg Cook (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia). Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, tylko przeglądy *Atwan 2015* (łącznie z *Atwan 2016*) i *Smith 2017* zostały zakwalifikowane do kategorii IA (metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT<sup>19</sup>), natomiast pozostałe przeglądy do kategorii IB (przeegląd systematyczny bez metaanalizy).

Wszystkie włączone przeglądy poddano również ocenie w skali AMSTAR 2. Jedynie przegląd *Sbidian 2017* oceniono jako przegląd wysokiej jakości. Pozostałe przeglądy tj. *Atwan 2015* (oraz *Atwan 2016*), *Balak 2016*, *Blair 2017*, *Griffiths 2001*, *Landeck 2018*, *Smith 2017* uznano za przeglądy o bardzo niskiej jakości.

Celem przeglądu *Atwan 2015* (wraz z publikacją *Atwan 2016*) i przeglądu *Smith 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania estrów kwasu fumarowego (FAE) w przebiegu łuszczycy. W ramach przeglądu *Atwan 2015* dokonano porównania FAE z PLC oraz MTX, z kolei do przeglądu *Smith 2017* włączono wszystkie badania spełniające kryteria włączenia obejmujące chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Przegląd *Balak 2015* stanowił przegląd terapii za pomocą FAE w leczeniu łuszczycy, w ramach którego oceniono również bezpieczeństwo. Przegląd *Blair 2017* miał na celu ocenę skuteczności klinicznej, tolerancji oraz bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (FDM), wraz z podsumowaniem właściwości farmakologicznych, u chorych na łuszczycę plackowatą. Celem przeglądu *Griffiths 2001* było z kolei porównanie skuteczności obecnie dostępnych metod leczenia ciężkiej łuszczycy takich jak: cyklosporyny, doustnych retinoidów, metotreksatu, fototerapii i fotochemioterapii, hydroksymocznika, fumaranów, azatiopryny oraz sulfasalazyny. W przeglądzie podjęto też próbę określenia obszarów wymagających dalszych badań. W przeglądzie *Sbidian 2017* dokonano kompleksowego porównania skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych terapii systemowych, leków małocząsteczkowych, inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (postać alfa) (anty-TNF- $\alpha$  – ang. *tumor necrosis factor alpha*), anty-IL<sup>20</sup>12/23, anty-IL17, anty-IL23 oraz innych leków u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a wyniki przedstawiono w rankingu od najbardziej skutecznych do najmniej skutecznych. Przegląd *Landeck 2018* miał na celu porównanie estrów kwasu fumarowego, w szczególności

<sup>19</sup> RCT (ang. *randomized controlled trial*) – randomizowane badanie kliniczne

<sup>20</sup> IL - interleukina

---

fumaranu dimetylu w monoterapii oraz estru monoetylowego kwasu fumarowego oraz przypisanie ich udziału w aktywności przeciwłuszczycowej FAE.

Wyniki włączonych w ramach przeglądów badań wskazują na skuteczność FAE w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, szczególnie u chorych z nietolerancją lub niereagujących na inne leki. Wyniki potwierdzają również poprawę wyniku w skali PASI u badanych chorych. Co więcej, wszystkie badania wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa FAE, a najczęściej odnotowane zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie napadowego rumienia, biegunki oraz bólu w nadbrzuszu. W celu gwarancji bezpieczeństwa terapii za pomocą FAE zaleca się regularne monitorowanie parametrów krwi.

W przeglądzie *Griffiths 2001* odnotowano, że istnieje silny dowód na skuteczność terapii systemowych stosowanych w przebiegu łuszczycy takich jak: cyklosporyny, retinoidy układowe szczególnie w połączeniu z PUVA, fotochemioterapia i fototerapia, analogi witaminy D<sub>3</sub> stosowane miejscowo i sterydy stosowane miejscowo w skojarzeniu z fotochemioterapią lub fototerapią oraz fumarany. W przypadku oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano, że najlepszym profilem bezpieczeństwa charakteryzował się metotreksat, a FAE znalazły się na ostatniej pozycji. Autor przeglądu podkreśla jednak, że stosowanie terapii o wysokiej skuteczności wiąże się z wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Przegląd *Landeck 2018* potwierdza skuteczność fumaranu dimetylu w monoterapii w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Skuteczność i bezpieczeństwo FDM jest pod względem klinicznym porównywalne z FAE.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 14.4 a wyniki oceny ich jakości wg skali AMSTAR 2 w załączniku 14.5.

## **3.8. Włączone badania pierwotne**

### **3.8.1. Charakterystyka badania *BRIDGE***

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane podwójnie zaślepienie *BRIDGE*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu względem Fumadermu® oraz placebo. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad placebo (*superiority*) oraz potwierdzenie nie mniejszej skuteczności FDM względem Fumadermu® (*non-inferiority*). Badanie zostało

---

zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

W badaniu *BRIDGE* chorzy otrzymywali FDM, Fumaderm® lub placebo przez 16 tygodni.

W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy na przewlekłą postać łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Większość chorych charakteryzowała się umiarkowaną aktywnością choroby, jak również większość uczestników nie została uprzednio poddana terapii systemowej.

Liczba uczestników badania wynosiła 704 chorych, z czego 280 osób zostało poddanych terapii w grupie FDM, 286 w grupie stosującej Fumaderm® oraz 138 w grupie placebo.

W badaniu w grupach badanych stosowano fumaran dimetylu lub Fumaderm® podawane doustnie we wzrastającej dawce, gdzie dawka maksymalna wynosiła 720 mg fumaranu dimetylu.

Sponsorem badania była firma Almirall S.A. a badanie było wieloośrodkowe.

Szczegółową charakterystykę badania *BRIDGE* zamieszczono w Załączniku (rozdział 14.6.)

### 3.8.1.1. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach (publikacja do badania, abstrakt konferencyjny, ChPL lub inne) w analizie zamieszczano tylko dane najwyższej wiarygodności (tj. z oryginalnej publikacji do badania).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ **odpowiedź na leczenie**
  - ⊕ odpowiedź PASI:

- ⊗ PASI 50;
- ⊗ **PASI 75 (pierwszorzędowy punkt końcowy);**
- ⊗ PASI 90;
- ⊗ pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia;
- ⊗ zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych;
- ⊗ **jakość życia**
  - ⊗ wynik w skali DLQI;
- ⊗ **aktywność choroby**
  - ⊗ **całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w skali PGA<sup>21</sup> (pierwszorzędowy punkt końcowy);**
  - ⊗ wskaźnik remisji choroby;
  - ⊗ zmiana nasilenia choroby oceniana za pomocą skali BSA<sup>22</sup>;
- ⊗ **bezpieczeństwo:**
  - ⊗ zdarzenia/działania niepożądane;
  - ⊗ parametry laboratoryjne;
  - ⊗ zgony.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach (Tabela 4, Tabela 5) przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

<sup>21</sup> PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) – globalna ocena lekarza

<sup>22</sup> BSA (ang. *Body Surface Area*) – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą

**Tabela 4.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy**

Punkt końcowy		BRIDGE
<b>Skuteczność</b>		
Odpowiedź na leczenie PASI	PASI 50	Oceniano w czasie 3. tyg., 8. tyg. <sup>23</sup> , 16. tyg.
	PASI 75*	Oceniano w czasie 8. tyg., 16. tyg.
	PASI 90	Oceniano w czasie 3. tyg., 8. tyg., 16. tyg.
	Pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia	Oceniano w czasie 2 mies. po zakończeniu leczenia
	Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 3. tyg., 8. tyg., 16. tyg., 2 mies. po zakończeniu leczenia, 6 mies. po zakończeniu leczenia, 12 mies. po zakończeniu leczenia
Jakość życia	Wyniku w skali DLQI	Oceniano w czasie 16. tyg. i 2 mies. po zakończeniu leczenia
Aktywność choroby	całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w skali PGA*	Oceniano w czasie 8. tyg., 16. tyg.
	Wskaźnik remisji choroby	Oceniano w czasie 3. tyg., 8. tyg., 16. tyg., 2 mies. po zakończeniu leczenia
	Zmiana wskaźnika BSA	Oceniano w czasie 3. tyg., 8. tyg., 16. tyg.
Wskaźnik sukcesu terapeutycznego		Oceniano w czasie 3. tyg., 8. tyg., 16. tyg., 2 mies. po zakończeniu leczenia
<b>Bezpieczeństwo</b>		
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie 3. tyg.,

<sup>23</sup> Należy podkreślić, że wszystkie wyniki uzyskane do 9 tygodnia należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, iż w celu poprawy tolerancji zaleca się rozpoczynanie terapii od niskiej dawki a następnie jej zwiększanie. Zgodnie z ChPL Skilarence® czas, w którym następuje zwiększanie dawki leku wynosi 9 tygodni.

---

<b>Punkt końcowy</b>	<b>BRIDGE</b>
Zgony	Oceniano w czasie 16. tyg.,

\*pierwszorzędowy punkt końcowy

---

**Tabela 5.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania BRIDGE**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź PASI				
PASI 50	<b>BRIDGE</b>	<p>Wskaźnik <b>PASI</b> – uwzględnia nasilenie zaczerwienienia, nacieczenia i złuszczenia oraz rozległość zmian skórnych, wartość wskaźnika może wahać się od 0 do 72 (0 oznacza brak zmian) [12].</p> <p>PASI 50 definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej</p>	<p>Im większa częstość występowania PASI 50 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PASI 75	<b>BRIDGE</b>	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy.</b> PASI 75 definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.	Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
PASI 90	<b>BRIDGE</b>	PASI 90 definiowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.	Im większa częstość występowania PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych	<b>BRIDGE</b>	Wyrażona w procentach zmiana wyniku w skali PASI w odniesieniu do wartości początkowej	Im większa redukcja wyniku w skali PASI tym większa skuteczność leczenia.	Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych jest istotnym klinicznie punktem końcowym. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Sukces terapeutyczny	<b>BRIDGE</b>	Sukces terapeutyczny zdefiniowano jako osiągnięcie przez chorego wyniku <i>całkowity brak zmian</i> lub <i>prawie całkowity brak zmian</i> w skali PGA i/lub PASI 90.	Wystąpienie sukcesu terapeutycznego świadczy o skuteczności leczenia.	Sukces terapeutyczny związany jest z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
Pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia (ang. <i>rebound</i> )	<b>BRIDGE</b>	Pogorszenie wyniku PASI o co najmniej 125% (względem wartości początkowych)	Im mniejsza częstość występowania tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
<b>Jakość życia</b>				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
DLQI	<b>BRIDGE</b>	Skalą oceniającą jakość życia pacjentów chorujących na łuszczycę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde pytanie jest punktowana od 0 do 3 [3]	Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna istotna klinicznie różnica dla skali DLQI wynosi 3 do 5 punktów. W badaniach dla łuszczycy, przeprowadzonych dla 147 chorych wykazano, że MCID <sup>24</sup> = 3,2 jest już istotne klinicznie [1]. W przedstawionych badaniach za MCID przyjęto redukcję wyniku DLQI ≥ 5. Wynik jakości życia jest istotny klinicznie.
<b>Aktywność</b>				

<sup>24</sup> MCID (ang. *minimal clinically important difference*) – najmniejsza istotna klinicznie różnica

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PGA	<b>BRIDGE</b>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> Wystąpienie całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych określano jako osiągnięcie przez chorego wyniku 0 lub 1 (brak zmian lub prawie całkowity brak zmian) w skali PGA.</p> <p>PGA to skala określająca średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku. Skala nie uwzględnia powierzchni i lokalizacji zmian skórnych.</p> <p>W badaniu <b>BRIDGE</b> punkty skali zdefiniowano następująco: 0 – całkowity brak zmian, 1 – prawie całkowity brak zmian, 2 – zmiany łagodne, 3 – zmiany umiarkowane, 4 – zmiany umiarkowane do ciężkich, 5 – ciężkie zmiany [19]</p>	Im niższy wynik w skali PGA tym większa skuteczność leczenia.	<p>Częstość występowania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza jest istotnym klinicznie punktem końcowym.</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>
Wskaźnik remisji choroby	<b>BRIDGE</b>	<p>Uzyskanie przez chorego oceny w skali PGA odpowiadającej brakowi objawów klinicznych (ang. „clear”)</p>	Wystąpienie remisji choroby świadczy o skuteczności leczenia.	Remisja choroby związana jest z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.
BSA	<b>BRIDGE</b>	<p>Ocena powierzchni ciała dotkniętej łuszczycą. BSA szacowano na podstawie powierzchni dłoni chorego, która wynosi w przybliżeniu 1% powierzchni ciała.</p>	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali sPGA względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku w analizowanej populacji chorych.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa	<b>BRIDGE</b>	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów).</p> <p>Według Cochrane Handbook [9] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>⊗ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> <li>⊗ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>⊗ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> <li>⊗ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [5]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p style="text-align: center;"><b>BRIDGE</b></p>	<p>oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zgony	<b>BRIDGE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane.	Im więcej zgonów wśród badanych, tym lek mniej bezpieczny.	Zgony są istotne klinicznie.

### 3.8.1.2. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych pochodzących z włączonego do analizy badania *BRIDGE* oceniono według zaleceń GRADE.

Jakość danych z badania oceniono jako **wysoką**. W metodyce badania *BRIDGE* nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń. Jest to badanie randomizowane i podwójnie zaślepienie. Utrata chorych została udokumentowana oraz raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe<sup>25</sup>, nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania.

W badaniu tym randomizację przeprowadzono za pomocą systemu IWRS<sup>26</sup>, a kod randomizacji był prawidłowo ukryty.

Badanie było podwójnie zaślepienie. W czasie pierwszych trzech tygodni chorym we wszystkich grupach podawano odpowiednio jedną tabletkę PLC na każdą tabletkę LAS41008 (FDM)/Fumaderm®. Od 4. tygodnia wszystkim chorym zaczęto podawać identyczne tabletki, w związku ze zwiększeniem dawki w grupie FDM.

Utrata chorych została udokumentowana, jednakże nie we wszystkich przypadkach zostały wyszczególnione powody, np. brak wyjaśnienia rezygnacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie otrzymali żadnej dawki leku. Utrata chorych z badania była równomierna, jednak można ją określić jako znaczną (w grupie FDM utracono 53,6% chorych, a w grupie PLC 47,8%).

Dane w badaniu analizowane i oceniane były przez niezależny komitet monitorowania danych, co wpływa pozytywnie na jakość wyników. Analiza śródkresowa przeprowadzona była przez niezależnego statystyka. Wyniki przedstawiono dla populacji pełnej analizy (FAS – ang. *full analysis set*) i populacji zgodnej z protokołem badania (PPS – ang. *per protocol set*) a wnioski dla punktów końcowych analizowanych w obu populacjach były zbieżne.

---

<sup>25</sup> Uwzględniono dane z publikacji *Mrowietz 2017* oraz dodatkowe wyniki przedstawione w publikacji *EMA 2017*

<sup>26</sup> IWRS (ang. *Interactive Web-Response System*) – interaktywny system internetowy



W analizie uwzględniono punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LAS41008 (FDM) względem PLC. Waga punktów końcowych istotnych dla chorego została oceniona jako krytyczna. Ocenę taką przypisano dla następujących punktów końcowych: PASI, PGA, DLQI, BSA, pogorszenie po zakończeniu leczenia oraz profil bezpieczeństwa. Z kolei punkty końcowe takie jak sukces terapeutyczny czy remisja choroby otrzymały wagę wysoką ze względu na związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Analizowane punkty końcowe mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej.

### 3.8.1.3. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (ANK, MS) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [7] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.12);
- ⊕ nie uwzględniano wyników, dla których autorzy publikacji nie przedstawili danych na temat istotności statystycznej i jednocześnie były one niewystarczające do przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.
- ⊕ ze względu na duże ryzyko przeszacowania, bądź niedoszacowania poszczególnych wyników nie dokonywano odczytu danych z niskiej jakości wykresów/diagramów/figur;
- ⊕ nie ekstrahowano danych o charakterze ciągłym dla wyników dotyczących bezpieczeństwa.

### 3.8.1.4. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badania *BRIDGE* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 14.11.

---

W związku z prawidłowym zastosowaniem losowego przydziału chorych do grup, utajnieniem kodu randomizacji oraz zastosowaniem zaślepienia uczestników i oceny wyników badania ryzyko błędu związanego z selekcją, ze znajomością interwencji oraz związanych z oceną punktów końcowych określono jako niskie. Wysokie ryzyko błędu stwierdzono w przypadku oceny błędu związanego z wykluczeniem oraz średnie – w odniesieniu do raportowania. Nie wykazano istnienia innych rodzajów błędów systematycznych. Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 6.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *BRIDGE* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie <i>BRIDGE</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy byli przydzielani do jednej z trzech grup w stosunku 2:2:1 za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Kod randomizacji utajniono przed badaczami w czasie trwania badania.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Podczas pierwszych 9 tygodni zwiększano dawkę leku do maksymalnie 720 mg/dobę	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Podczas pierwszych 9 tygodni zwiększano dawkę leku do maksymalnie 720 mg/dobę	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie <i>BRIDGE</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
<p>Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</p>	<p>Zrandomizowano 704 chorych, przenieśli wyniki dla 671 chorych. Analizy przeprowadzono dla populacji FAS oraz PPS. Wyniki dla obydwu populacji były zgodne, w związku z czym przedstawiono je tylko dla populacji FAS. Dla brakujących danych dotyczących punktów końcowych w skali PASI oraz PGA wykorzystano analizę populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji (LOCF).</p> <p style="text-align: center;">FDM/Fumaderm®/Placebo</p> <p style="text-align: center;">Zrandomizowano: 280/286/138</p> <p style="text-align: center;">Populacja SAS: 279/283/137 (chorzy niepoddani leczeniu/chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)</p> <p style="text-align: center;">Populacja FAS: 267/273/131 (chorzy, którzy zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/placebo oraz przeszli przez co najmniej 1 pomiar dla pierwszorzędowych punktów końcowych)</p> <p style="text-align: center;">Populacja PPS: 246/253/127</p> <p style="text-align: center;">Brak analizy dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).</p>	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	<p>Protokół badania jest dostępny na stronie ClinicalTrials.gov (NCT01726933). Niektóre wcześniej ustalone punkty końcowe oraz wymienione w sekcji metodyka takie jak DLQI nie zostały podane w publikacji <i>Mrowietz 2017</i>. Wyniki dla DLQI przedstawiono w publikacji <i>EMA 2017</i></p>	Średnie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono	Niskie ryzyko błędu

### **3.8.2. Badania pierwotne włączone do metaanalizy sieciowej**

#### **3.8.2.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności**

[Redacted content]

<sup>27</sup> .

---

<sup>27</sup> największą łączną liczbę chorych odnotowano w badaniu *AMAGINE-3*, tj. 1881 chorych, jednak tylko 628 chorych stanowiło tam populacją docelową (pozostałych 1253 chorych otrzymywało brodalumab)

[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]	[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]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	[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]	[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]	[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]
	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]													

---

### 3.8.2.2. Punkty końcowe

W ramach metaanalizy sieciowej analizie poddano następujące, kluczowe z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu względem leków biologicznych punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 50;
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 75;
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 90;
- ⊕ ocena jakości życia (DLQI);
- ⊕ ocena bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach (Tabela 13-Tabela 17) przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.



[Redacted text]

[Redacted text]

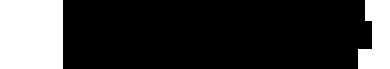
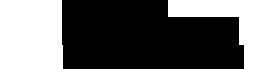
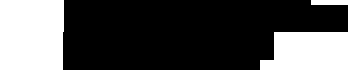
Odpowiedź PASI 90	12 tyg.	12 tyg.	b/d	b/d	b/d	12 tyg.	12 tyg.	16 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
DLQI	12 tyg.	b/d	b/d	b/d	b/d	12 tyg.	b/d	16 tyg.	b/d	b/d



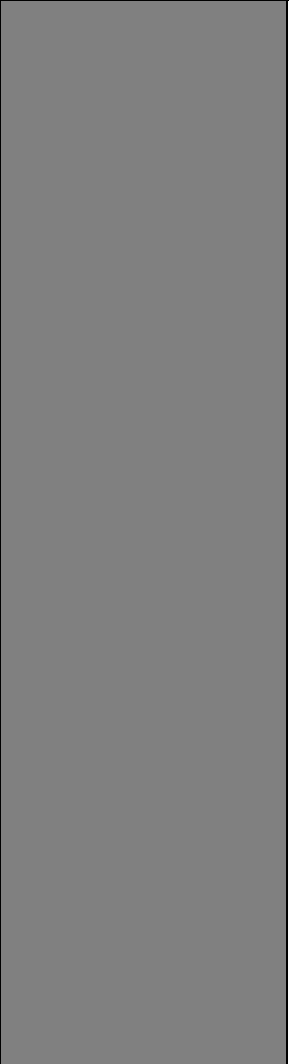


Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				
				
				
				
				
				
				
				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			 medyczna);   	
				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				

---

### 3.8.2.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych włączonych do NMA przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 14.11 (Tabela 121).

Ryzyko występowania błędów systematycznych w większości przypadków określono jako niskie. W przypadku części z badań, dla niektórych elementów oceny wskazano niejasne ryzyko błędu. Wynikało to najczęściej z braku wystarczająco dokładnego opisu. Tylko w jednym przypadku ryzyko określono jako wysokie, jednak nie powinno to mieć istotnego wpływu na ostateczną ocenę wiarygodności uzyskanych wyników.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane**

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i> )
ACCEPT	Green	Yellow	Red	Green	Green	Green
AMAGINE-2	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
AMAGINE-3	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
Asahina 2010	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
Bachelez 2015	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Bagel 2012	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Cai 2017	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
CHAMPION	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Chaudhari 2001	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
EXPRESS	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
EXPRESS II	Green	Green	Green	Green	Green	Green
FIXTURE	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Gordon 2006	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
Gottlieb 2003a	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow
Gottlieb 2011	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
Igarashi 2012	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
Leonardi 2003	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green



Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i> )
IXORA-S						
LIBERATE						
LOTUS						
Papp 2005						
PEARL						
PHOENIX-1						
PHOENIX-2						
PRISTINE						
reSURFACE 2						
REVEAL						
Strober 2011						
Tyring 2006						
UNCOVER 1						
UNCOVER-2						
UNCOVER 3						
van der Kerkhof 2008						
VOYAGE 1						
VOYAGE 2						
X-PLORE						

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i> )
Yang 2012						

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

### 3.8.3. Badania włączone do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni

W celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa FDM/FAE w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni (okres obserwacji dłuższy niż w badaniu *BRIDGE*) do analizy włączono badania długookresowe dla fumaranu dimetylu w monoterapii (FDM) oraz fumaranu dimetylu z innymi estrami kwasu fumarowego (FAE).

Do analizy włączono badania i wyniki jedynie dla okresu obserwacji dłuższego niż dostępny w *BRIDGE* (tj. 16 tygodni) a ocena ta stanowi uzupełnienie danych.

Ważnym kryterium włączenia badań stanowił sposób dawkowania. Według *Charakterystyki Produktu Leczniczego Skilarence®* chorzy powinni przyjmować stopniowo coraz większe dawki leku osiągając maksymalnie dawkę dobową 720 mg. Dostosowanie dawki powinno zależeć od uzyskanej skuteczności, a także tolerancji.

Do uzupełniającej analizy skuteczności włączono badanie *Kolbach 1992* oraz badania *Wain 2010* i *Walker 2014*.

Z kolei do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono badanie eksperymentalne *Kolbach 1992*, 2 badania obserwacyjne prospektywne oraz 8 badań obserwacyjnych retrospektywnych. Szczegółowy wykaz włączonych badań przedstawiono w rozdziale 3.4.3.

Wszystkie badania oceniono jako badania niskiej jakości. Badanie *Kolbach 1992* otrzymało ocenę 1/5 w skali Jadad. Pozostałe badania, będące badaniami obserwacyjnymi oceniano w

skali NICE. Badanie *Menzies 2016* oceniono najwyżej, tj. na 6 punktów z 8 możliwych, badanie *Walker 2014* oceniono na 5 punktów z 8 możliwych, natomiast najniższe oceny uzyskały badania *Harries 2005* i *Heelan 2012*, które otrzymały po 3 punkty z 8 możliwych.

W badaniach liczba chorych waha się od 31 w badaniu *Carboni 2004* do 984 w badaniu *Brewer 2007*.

Maksymalny okres obserwacji, dla którego przedstawiano dane wynosił od 6 miesięcy w badaniu *Carboni 2004* do 60 miesięcy w badaniu *Wein 2010*.

Szczegółowe charakterystyki badań zestawiono w załączniku 14.6.2.

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników oraz metodyka NMA

#### 3.9.1. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się

z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 19.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie PASI 75), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie odpowiedź na leczenie PASI 75 w 16 tygodniu w badaniu *BRIDGE* parametr OR wyniósł 3,32 (95% CI<sup>28</sup>: 1,94; 5,68), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych FDM jest 3,32 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,22 (95% CI: 0,14; 0,31), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 22% większe w grupie leczonej FDM, niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu FDM zamiast podawać choremu placebo, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie PASI 75. Niska wartość parametru NNT, tj. poniżej 10, świadczy o dużej sile interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

<sup>28</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

### 3.9.2. Metodyka NMA

[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]

---

<sup>29</sup> przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. Na jego podstawie możliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej oraz sile interwencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 4. Ocena skuteczności FDM względem PLC

Ocenę skuteczności FDM względem PLC wykonano na podstawie badania *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017*). Wyniki badania *BRIDGE* przedstawione w publikacji *Mrowietz 2017* uzupełniono o wyniki zamieszczone w dokumencie *EMA 2017*.

W badaniu tym dokonano również porównania FDM względem leku Fumaderm® (hipoteza *non-inferiority*). Wyniki dla tego porównania przedstawiono dodatkowo, w załączniku 14.8.

Oceny skuteczności FDM względem PLC dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia (DLQI);
- ⊕ odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów PASI:
  - ⊗ częstość występowania poprawy wskaźnika PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90);
  - ⊗ pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia;
  - ⊗ nawrót choroby;
  - ⊗ zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych;
- ⊕ aktywność choroby (skala ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza, wskaźnik remisji choroby, wskaźnik BSA);
- ⊕ wskaźnik sukcesu terapeutycznego (złożony punkt końcowy).

W celu możliwie najszerszej oceny skuteczności analizowanej interwencji przedstawiono wszystkie punkty końcowe.

Analiza została przeprowadzona dla kolejnych okresów obserwacji, tj. 3, 8 oraz 16 tygodni, przy czym nie dla wszystkich punktów końcowych i nie ze wszystkich badań były dostępne

dane dla wszystkich wymienionych powyżej okresów. Dodatkowo w badaniu *BRIDGE* część wyników została przedstawiona również dla okresu wynoszącego 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy podkreślić, że wszystkie wyniki uzyskane do 9 tygodnia należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, iż w celu poprawy tolerancji zaleca się rozpoczynanie terapii od niskiej dawki a następnie jej zwiększanie. Czas, w którym następuje zwiększanie dawki wynosi 9 tygodni.

Zestawienia wyników przedstawiono w poniższych rozdziałach.

#### 4.1. Ocena jakości życia w skali DLQI

Oceny jakości życia chorych biorących udział w badaniu *BRIDGE* dokonano na podstawie skali DLQI. Zarówno po 16 tygodniach leczenia, jak i 2 miesiące po zakończeniu terapii wyniki wskazują na znamiennej statystycznie wyższą jakość życia chorych, którzy zostali poddani terapii z zastosowaniem FDM.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Wynik w skali DLQI**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja FAS								
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	DLQI	16 tyg.	5,4 (6,07)	253	8,5 (6,88)	118	-3,10 (-4,55; -1,65)	TAK
		2 mies. po zakończeniu leczenia	4,8 (5,57)	139	7,8 (5,98)	60	-3,00 (-4,77; -1,23)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

W publikacji *EMA 2017* przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące oceny jakości życia jako zmianę wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych. Autorzy opracowania nie wskazali miar rozrzutu dla przedstawionych wyników ani też danych dotyczących istotności statystycznej, jednak biorąc pod uwagę powyższe dane, z dużym prawdopodobieństwem również na podstawie tych danych wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy FDM a PLC. Co więcej, redukcja wyniku w grupie chorych poddanych terapii FDM jest wyższa niż 5 punktów, co może świadczyć również o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Zmiana wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Wskaźnik DLQI	16 tyg.	-5,9 (b/d)	253	-2,4 (b/d)	118	3,5 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

## 4.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI

### 4.2.1. Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI

Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI o co najmniej 75% stanowiła w badaniu *BRIDGE* pierwszorzędowy punkt końcowy. Poprawę wskaźnika PASI o co najmniej 50% i co najmniej 90% analizowano w badaniu *BRIDGE* jako drugorzędowe punkty końcowe.

W publikacji *Mrowietz 2017* zamieszczono informację, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi PASI 75 w 3. lub w 8. tygodniu leczenia (szczegółowe wyniki dla oceny w 3. tyg. nie zostały przedstawione w odnalezionych publikacjach).

Wyniki przeprowadzone dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni wskazują, iż zarówno odpowiedź PASI 50, jak również PASI 75 i PASI 90, były znamienne statystycznie częściej odnotowywane u chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC.

Wartości NNT świadczą o stosunkowo wysokiej sile analizowanej interwencji a uzyskane wyniki mogą być uznane za klinicznie istotne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja FAS <sup>30</sup>										
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	PASI 50	3 tyg.	15 (5,6)	267	3 (2,3)	131	2,54 (0,72; 8,93)	0,03 (-0,004; 0,07)	n/d	NIE
		8 tyg.	71 (26,6)		23 (17,6)		1,70 (1,01; 2,88)	0,09 (0,01; 0,17)	12 (6; 100)	TAK
		16 tyg.	143 (53,6)		38 (29,0)		2,82 (1,80; 4,42)	0,25 (0,15; 0,34)	4 (3; 7)	TAK
<i>BRIDGE</i> (Mrowietz 2017)	PASI 75	8 tyg.	20 (7,5)		7 (5,3)		1,43 (0,59; 3,48)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		16 tyg.	100 (37,5)		20 (15,3)		3,32 (1,94; 5,68)	0,22 (0,14; 0,31)	5 (4; 8)	TAK
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	PASI 90	3 tyg.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		8 tyg.	4 (1,5)		0 (0,0)		4,49 (0,55; 36,43)	0,015 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
		16 tyg.	49 (18,4)		6 (4,6)		4,68 (1,95; 11,24)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK

<sup>30</sup> populacja FAS (ang. *full analysis set*) obejmuje wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i u których dokonano co najmniej jednej oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (PASI oraz PGA po tygodniu)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Populacja PPS<sup>31</sup></b>										
<b>BRIDGE (EMA 2017)</b>	<b>PASI 50</b>	3 tyg.	15 (6,1)	246	2 (1,6)	127	4,06 (0,91; 18,03)	0,05 (0,01; 0,08)	20 (13; 100)	TAK
		8 tyg.	66 (26,8)		22 (17,3)		1,75 (1,02; 3,00)	0,10 (0,01; 0,18)	10 (6; 100)	TAK
		16 tyg.	132 (53,7)		37 (29,1)		2,82 (1,78; 4,45)	0,25 (0,14; 0,35)	4 (3; 8)	TAK
	<b>PASI 75</b>	8 tyg.	17 (6,9)		6 (4,7)		1,50 (0,58; 3,90)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		16 tyg.	93 (37,8)		19 (15,0)		3,46 (1,99; 6,00)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK
	<b>PASI 90</b>	3 tyg.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		8 tyg.	4 (1,6)		0 (0,0)		4,61 (0,58; 36,78)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE
		16 tyg.	45 (18,3)		6 (4,7)		4,51 (1,87; 10,90)	0,14 (0,07; 0,20)	8 (5; 15)	TAK
	<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

<sup>31</sup> populacja PPS (ang. *per protocol set*)

## 4.2.2. Pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia

Pogorszenie zmian łuszczycowych definiowane jako uzyskanie wyniku PASI wynoszącego co najmniej 125% (względem wartości początkowych) odnotowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PLC.

Na podstawie wartości NNT można wnioskować o umiarkowanej sile zastosowanej interwencji.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**

### Częstość występowania pogorszenia łuszczycy po zakończeniu leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	Pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia (ang. <i>rebound</i> ) definiowane jako PASI $\geq 125\%$	2 mies. po zakończeniu leczenia	3 (1,1)	267	12 (9,2)	131	0,11 (0,03; 0,41)	-0,08 (-0,13; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

---

### **4.2.3. Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych**

W badaniu oceniano procentową zmianę wskaźnika PASI względem wartości początkowych.

Jedynie na podstawie wyników uzyskanych po 3 tygodniach nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. W każdym z pozostałych okresów obserwacji poddanych analizie wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej procentowej redukcji wskaźnika PASI na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja FAS								
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych [%]	3 tyg.	-11,8 (24,19)	267	-8,2 (18,11)	131	-3,60 (-7,85; 0,65)	NIE
		8 tyg.	-30,9 (33,36)		-20,0 (31,20)		-10,90 (-17,58; -4,22)	TAK
		16 tyg.	-50,8 (41,78)		-27,0 (37,62)		-23,80 (-31,96; -15,64)	TAK
		2 mies. po zakończeniu leczenia	-48,5 (41,72)		-27,5 (39,28)		-21,00 (-29,38; -12,62)	TAK
		6 mies. po zakończeniu leczenia	-42,7 (41,38)		-25,2 (39,46)		-17,50 (-25,88; -9,12)	TAK
		12 mies. po zakończeniu leczenia	-40,6 (41,93)		-27,5 (39,91)		-13,10 (-21,59; -4,61)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								



---

## 4.3. Ocena ogólnej aktywności choroby

### 4.3.1. PGA w ocenie lekarza

W badaniu *BRIDGE* częstość występowania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza, stanowiła drugi pierwszorzędowy punkt końcowy.

W publikacji *Mrowietz 2017* zamieszczono informację, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie lekarza w 3. lub w 8. tygodniu leczenia (szczegółowe wyniki dla oceny w 3. tygodniu nie zostały przedstawione w odnalezionych publikacjach).

Analiza przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni wykazała natomiast, iż niezależnie od uwzględnionej populacji chorych (FAS czy PPS) odsetek chorych, u których odnotowano całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych był znamienne statystycznie wyższy w grupie chorych poddanych terapii FDM. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile analizowanej interwencji. Wydaje się również, że zasadnym jest wnioskowanie o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 26.**

**Częstość występowania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Populacja FAS</b>										
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza</b>	8 tyg.	15 (5,6)	267	3 (2,3)	131	2,54 (0,72; 8,93)	0,03 (-0,004; 0,07)	n/d	NIE
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017, EMA 2017)</i>		16 tyg.	88 (33,0)	267	17 (13,0)	131	3,30 (1,86; 5,83)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (4; 9)	TAK
<b>Populacja PPS</b>										
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza</b>	8 tyg.	12 (4,9)	246	2 (1,6)	127	3,21 (0,71; 14,55)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE
		16 tyg.	80 (32,5)	246	16 (12,6)	127	3,34 (1,86; 6,02)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (4; 9)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

---

### 4.3.2. Wskaźnik remisji choroby

Wskaźnik remisji choroby definiowany był jako uzyskanie przez chorego oceny w skali PGA odpowiadającej brakowi objawów klinicznych (ang. „clear”). Uzyskane wyniki wskazują, iż brak jest różnic pomiędzy grupami dla krótszych okresów obserwacji, tj. po 3 i 8 tygodniach leczenia. Istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których zaobserwowano remisję choroby wykazano w grupie FDM po 16 tygodniach. Istotnym jest, iż uzyskany efekt widoczny był również 2 miesiące po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku.

Wartość parametru NNT świadczy o umiarkowanej sile interwencji, natomiast na podstawie wielkości różnicy pomiędzy grupami można wnioskować, iż uzyskany wynik jest również istotny klinicznie.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Wskaźnik remisji choroby**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Populacja FAS</b>										
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Remisja choroby	3 tyg.	0 (0,0)	267	0 (0,0)	131	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		8 tyg.	1 (0,4)		0 (0,0)		4,44 (0,07; 287,62)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		16 tyg.	17 (6,4)		1 (0,8)		8,84 (1,16; 67,17)	0,06 (0,02; 0,09)	17 (12; 50)	TAK
		2 mies. po zakończeniu leczenia	16 (6,0)		0 (0,0)		4,71 (1,63; 13,63)	0,06 (0,03; 0,09)	17 (12; 34)	TAK
<b>Populacja PPS</b>										
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Remisja choroby	16 tyg.	16 (6,5)	246	1 (0,8)	127	8,77 (1,15; 66,87)	0,06 (0,02; 0,09)	17 (12; 50)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

---

### **4.3.3. Wskaźnik BSA**

W badaniu *BRIDGE* w grupie stosującej FDM procentowy wskaźnik powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi zmniejszał się względem wartości początkowych począwszy od 3. tygodnia leczenia. W publikacji *Mrowietz 2017* wskazano, że już w 8. tygodniu leczenia redukcja wskaźnika BSA w grupie otrzymującej FDM była istotnie statystycznie większa niż w grupie stosującej PLC. Także w 16. tygodniu leczenia wykazano istotnie statystycznie większą redukcję wskaźnika BSA w grupie FDM niż w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**

**Zmiana wskaźnika powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja FAS								
BRIDGE (EMA 2017)	Zmiana wskaźnika powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi względem wartości początkowych [%]	3 tyg.	-0,5 (5,02)	267	-0,7 (4,73)	129	0,20 (-0,81; 1,21)	NIE
		8 tyg.	-4,1 (7,56)	243	-2,3 (7,59)	128	-1,80 (-3,42; -0,18)	TAK
BRIDGE (Mrowietz 2017, EMA 2017)		16 tyg.	-13,2 (12,07)	190	-4,9 (10,76)	112	-8,30 (-10,93; -5,67)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

---

#### 4.4. Wskaźnik sukcesu terapeutycznego

Sukces terapeutyczny definiowano w badaniu *BRIDGE* jako osiągnięcie przez chorego oceny w skali PGA odpowiadającej wynikowi „czysty” lub „prawie czysty” i/lub osiągnięciu wyniku PASI 90.

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących 3 i 8 tygodni. Stwierdzono natomiast, iż odsetek chorych, u których odnotowano sukces terapeutyczny był znamienne statystycznie wyższy w grupie chorych przyjmujących FDM w porównaniu do tych, którzy otrzymywali placebo. Wyniki przedstawione dla 2 miesięcy po zakończeniu leczenia również wskazują na znamienne statystycznie, wyższy odsetek chorych, którzy odnieśli sukces terapeutyczny w grupie FDM.

Wartość parametr NNT wskazuje na dużą siłę analizowanej interwencji.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania sukcesu terapeutycznego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja FAS										
BRIDGE (EMA 2017)	Sukces terapeutyczny	3 tyg.	1 (0,4)	267	0 (0,0)	131	4,44 (0,07; 287,62)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		8 tyg.	15 (5,6)		3 (2,3)		2,54 (0,72; 8,93)	0,03 (-0,004; 0,07)	n/d	NIE
		16 tyg.	89 (33,3)		17 (13,0)		3,35 (1,90; 5,93)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (4; 9)	TAK
		2 mies. po zakończeniu leczenia	73 (27,3)		20 (15,3)		2,09 (1,21; 3,61)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										



---

## 5. Ocena bezpieczeństwa FDM względem PLC

Ocenę bezpieczeństwa FDM względem PLC wykonano na podstawie badania *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017*).

W ramach niniejszej analizy przeanalizowano częstość występowania:

- ⊗ zgonów;
- ⊗ ciężkich działań niepożądanych;
- ⊗ działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia;
- ⊗ ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia;
- ⊗ zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia;

Dodatkowo przedstawiono wyniki do badania *BRIDGE* uwzględnione w dokumencie *EMA 2017*.

---

## 5.1. Zgony

W okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni nie zgłoszono żadnego zgonu, zarówno w grupie stosującej FDM, jak i PLC. Nie odnotowano tym samym znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	Zgony w czasie trwania leczenia ogółem*	16 tyg.	0 (0,0)	279	0 (0,0)	137	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dotyczy zgonów odnotowanych w czasie trwania leczenia lub w czasie do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego produktu

## 5.2. Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni nie zgłoszono żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego powstałego w czasie trwania leczenia ogółem w żadnej z grup.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	16 tyg.	0 (0,0)	279	0 (0,0)	137	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

---

### **5.3. Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia**

Analiza częstości występowania działań niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych działań niepożądanych wykazała, iż występowały one znamienne statystycznie częściej u chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z grupą chorych przyjmujących PLC.

Ponadto istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych leczonych FDM doświadczył takich działań niepożądanych jak zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem, limfopenia, eozynofilia, zaburzenia układu nerwowego, parestezje, zaburzenia naczyniowe ogółem oraz zaczerwienienie, zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, ból nadbrzusza, ból brzucha, nudności oraz zaparcia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, rumień, uczucie pieczenia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	<b>Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem</b>	16 tyg.	206 (73,8)	279	55 (40,1)	137	4,21 (2,73; 6,49)	0,34 (0,24; 0,43)	2 (2; 4)	TAK
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	<b>Zakażenia</b>	16 tyg.	0 (0,0)	279	3 (2,2)	137	0,05 (0,004; 0,53)	-0,02 (-0,05; 0,005)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	<b>Ogółem</b>	16 tyg.	46 (16,5)	279	1 (0,7)	137	26,85 (3,66; 196,89)	0,16 (0,11; 0,20)	6 (5; 9)	TAK
	<b>Limfopenia</b>		25 (9,0)		0 (0,0)		4,87 (2,06; 11,49)	0,09 (0,05; 0,12)	11 (8; 20)	TAK
	<b>Eozynofilia</b>		25 (9,0)		0 (0,0)		4,87 (2,06; 11,49)	0,09 (0,05; 0,12)	11 (8; 20)	TAK
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	<b>Ogółem</b>	16 tyg.	26 (9,3)	279	6 (4,4)	137	2,24 (0,90; 5,59)	0,05 (0,001; 0,10)	20 (10; 1000)	TAK
	<b>Ból głowy</b>		11 (3,9)		5 (3,6)		1,08 (0,37; 3,18)	0,003 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	<b>Parestezje</b>		10 (3,6)		0 (0,0)		4,59 (1,21; 17,42)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	<b>Ogółem</b>	16 tyg.	60 (21,5)	279	3 (2,2)	137	12,24 (3,76; 39,80)	0,19 (0,14; 0,25)	5 (4; 7)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zaczerwienienie		51 (18,3)		2 (1,5)		15,10 (3,62; 63,01)	0,17 (0,12; 0,22)	5 (4; 8)	TAK
	Uderzenia gorąca		7 (2,5)		1 (0,7)		3,50 (0,43; 28,74)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
BRIDGE (EMA 2017)	Ogółem	16 tyg.	169 (60,6)	279	37 (27,0)	137	4,15 (2,66; 6,49)	0,34 (0,24; 0,43)	2 (2; 4)	TAK
	Biegunka		103 (36,9)		20 (14,6)		3,42 (2,01; 5,83)	0,22 (0,14; 0,31)	4 (3; 7)	TAK
	Ból nadbrzusza		55 (19,7)		10 (7,3)		3,12 (1,54; 6,33)	0,12 (0,06; 0,19)	8 (5; 16)	TAK
	Ból brzucha		54 (19,4)		6 (4,4)		5,24 (2,19; 12,51)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)	TAK
	Nudności		30 (10,8)		5 (3,6)		3,18 (1,21; 8,39)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
	Wzdęcia		15 (5,4)		7 (5,1)		1,06 (0,42; 2,65)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
	Wymioty		12 (4,3)		2 (1,5)		3,03 (0,67; 13,75)	0,03 (-0,003; 0,06)	n/d	NIE
	Dyskomfort w obrębie brzucha		8 (2,9)		2 (1,5)		1,99 (0,42; 9,51)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Napięcie w obrębie brzucha		4 (1,4)		2 (1,5)		0,98 (0,18; 5,43)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Niestrawność		6 (2,2)		2 (1,5)		1,48 (0,30; 7,45)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zaparcia		6 (2,2)		0 (0,0)		4,52 (0,82; 25,08)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1000)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zaburzenie żołądkowo-jelitowe		2 (0,7)		0 (0,0)		4,46 (0,23; 85,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
BRIDGE (EMA 2017)	Ogółem	16 tyg.	60 (21,5)	279	12 (8,8)	137	2,85 (1,48; 5,51)	0,13 (0,06; 0,20)	7 (5; 16)	TAK
	Rumień		26 (9,3)		3 (2,2)		4,59 (1,36; 15,44)	0,07 (0,03; 0,11)	14 (9; 33)	TAK
	Świąd		19 (6,8)		7 (5,1)		1,36 (0,56; 3,31)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Uczucie pieczenia		21 (7,5)		3 (2,2)		3,64 (1,07; 12,41)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
BRIDGE (EMA 2017)	Ogółem	16 tyg.	25 (9,0)	279	5 (3,6)	137	2,60 (0,97; 6,94)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
	Zmęczenie		10 (3,6)		2 (1,5)		2,51 (0,54; 11,61)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	Uczucie gorąca		6 (2,2)		2 (1,5)		1,48 (0,30; 7,45)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>										
BRIDGE (EMA 2017)	Ogółem	16 tyg.	30 (10,8)	279	8 (5,8)	137	1,94 (0,87; 4,36)	0,05 (-0,004; 0,10)	n/d	NIE
	Podwyższenie enzymów wątrobowych		6 (2,2)		3 (2,2)		0,98 (0,24; 3,99)	-0,0004 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej		7 (2,5)		1 (0,7)		3,50 (0,43; 28,74)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy		4 (1,4)		1 (0,7)		1,98 (0,22; 17,87)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

---

## **5.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia**

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy FDM i PLC w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia ogółem.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 33.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017, Mrowietz 2017)	Ciężkie zdarzenie niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem*	16 tyg.	9 (3,2)	279	5 (3,6)	137	0,88 (0,29; 2,68)	-0,004 (-0,04; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji *EMA 2017* podano informację, że jednym ciężkim TEAE (ang. treatment emergent adverse events – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia) raportowanym u więcej niż 1 chorego w dowolnej grupie było migotanie przedsionków (zdarzenie wystąpiło u 2 chorych w grupie FDM)

---

## **5.5. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia**

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem analizowano w populacji ogółem oraz w podgrupach. Wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ze znamienne statystycznie wyższą częstością u chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z tymi, u których zastosowano placebo. Analiza w podgrupach wskazuje, że jedynie w podgrupie chorych w wieku powyżej 65 lat nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Wykazano również, że w grupie chorych przyjmujących FDM znamienne statystycznie częściej odnotowywano takie zaburzenia jak limfopenia, eozynofilia, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit ogółem, biegunka, ból nadbrzusza, ból brzucha, nudności oraz wymioty, rumień, uczucie pieczenia.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia</b>	Ogółem	16 tyg.	234 (83,9)	279	82 (59,9)	137	3,49 (2,19; 5,57)	0,24 (0,15; 0,33)	4 (3; 6)	TAK
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>		≤18-<40 r.ż.		96 (80,7)	119	31 (59,6)	52	2,83 (1,38; 5,79)	0,21 (0,06; 0,36)	4 (2; 16)	TAK
		≤40-<65 r.ż.		115 (87,1)	132	44 (60,3)	73	4,46 (2,23; 8,91)	0,27 (0,14; 0,39)	3 (2; 7)	TAK
		≥65 r.ż.		23 (82,1)	28	7 (58,3)	12	3,29 (0,73; 14,74)	0,24 (-0,07; 0,55)	n/d	NIE
		Mężczyźni		138 (79,3)	174	52 (55,9)	93	3,02 (1,74; 5,24)	0,23 (0,12; 0,35)	4 (2; 8)	TAK
		Kobiety		96 (91,4)	105	30 (68,2)	44	4,98 (1,96; 12,65)	0,23 (0,08; 0,38)	4 (2; 12)	TAK
		Umiarkowany stopień nasilenia łuszczycy (PASI)		195 (83,3)	234	68 (60,2)	113	3,31 (1,99; 5,51)	0,23 (0,13; 0,33)	4 (3; 7)	TAK
		Ciężki stopień nasilenia łuszczycy (PASI)		39 (86,7)	45	14 (58,3)	24	4,64 (1,42; 15,14)	0,28 (0,06; 0,50)	3 (2; 16)	TAK
		Umiarkowany stopień nasilenia łuszczycy (PGA)		138 (82,6)	167	47 (58,8)	80	3,34 (1,84; 6,08)	0,24 (0,12; 0,36)	4 (2; 8)	TAK
		Ciężki stopień nasilenia łuszczycy (PGA)		96 (85,7)	112	35 (61,4)	57	3,77 (1,78; 7,99)	0,24 (0,10; 0,39)	4 (2; 10)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
BRIDGE (EMA 2017, Mrowietz 2017)		Łagodny stopień nasilenia	Ogółem		186 (66,7)	279	72 (52,6)	137	1,81 (1,19; 2,74)	0,14 (0,04; 0,24)	7 (4; 25)	TAK
		Umiarkowany stopień nasilenia	Ogółem		133 (47,7)	279	30 (21,9)	137	3,25 (2,03; 5,19)	0,26 (0,17; 0,35)	3 (2; 5)	TAK
		Ciężki stopień nasilenia	Ogółem		42 (15,1)	279	10 (7,3)	137	2,25 (1,09; 4,64)	0,08 (0,02; 0,14)	12 (7; 50)	TAK
		Prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem		67 (24,0)	279	8 (5,8)	137	5,10 (2,37; 10,95)	0,18 (0,12; 0,25)	5 (4; 8)	TAK
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>												
BRIDGE (EMA 2017)	<b>Nowotwór złośliwy</b>		Ogółem	16 tyg.	0 (0,0)	279	0 (0,0)	137	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>												
BRIDGE (Mrowietz 2017)	<b>Limfopenia</b>		Ogółem	16 tyg.	28 (10,0)**	279	0 (0,0)	137	4,93 (2,18; 11,13)	0,10 (0,06; 0,14)	10 (7; 16)	TAK
	<b>Eozynofilia</b>		Ogółem	16 tyg.	25 (9,0)	279	0 (0,0)	137	4,87 (2,06; 11,49)	0,09 (0,05; 0,12)	11 (8; 20)	TAK
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>												
BRIDGE (Mrowietz 2017)	<b>Ból głowy</b>		Ogółem	16 tyg.	23 (8,2)	279	14 (10,2)	137	0,79 (0,39; 1,59)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>											
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Zaczerwienienie</b>	Ogółem	16 tyg.	51 (18,3)	279	2 (1,5)	137	15,10 (3,62; 63,01)	0,17 (0,12; 0,22)	5 (4; 8)	TAK
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>											
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Zapalenie jamy ustnej i gardła</b>	Ogółem	16 tyg.	18 (6,5)	279	13 (9,5)	137	0,66 (0,31; 1,39)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Zaburzenia żołądka i jelit ogółem</b>	Ogółem	16 tyg.	175 (62,7)	279	41 (29,9)	137	3,94 (2,54; 6,11)	0,33 (0,23; 0,42)	3 (2; 4)	TAK
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Biegunka</b>	Ogółem	16 tyg.	108 (38,7)	279	23 (16,8)	137	3,13 (1,88; 5,21)	0,22 (0,13; 0,30)	4 (3; 7)	TAK
	<b>Ból nadbrzusza</b>	Ogółem	16 tyg.	56 (20,1)	279	11 (8,0)	137	2,88 (1,45; 5,69)	0,12 (0,06; 0,19)	8 (5; 16)	TAK
	<b>Ból brzucha</b>	Ogółem	16 tyg.	55 (19,7)	279	7 (5,1)	137	4,56 (2,02; 10,31)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)	TAK
	<b>Nudności</b>	Ogółem	16 tyg.	30 (10,8)	279	5 (3,6)	137	3,18 (1,21; 8,39)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
	<b>Wzdęcia</b>	Ogółem	16 tyg.	15 (5,4)	279	7 (5,1)	137	1,06 (0,42; 2,65)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
	<b>Wymioty</b>	Ogółem	16 tyg.	13 (4,7)	279	2 (1,5)	137	3,30 (0,73; 14,83)	0,03 (0,0001; 0,06)	33 (16; 10000)	TAK
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>											
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Uraz wątrobowy***</b>	Ogółem	16 tyg.	21 (7,5)	279	10 (7,3)	137	1,03 (0,47; 2,26)	0,002 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Okres obserwacji	FDM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>											
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Świąd</b>	Ogółem	16 tyg.	24 (8,6)	279	15 (10,9)	137	0,77 (0,39; 1,51)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
	<b>Rumień</b>	Ogółem	16 tyg.	27 (9,7)	279	3 (2,2)	137	4,79 (1,43; 16,07)	0,07 (0,03; 0,12)	14 (8; 33)	TAK
	<b>Uczucie pieczenia</b>	Ogółem	16 tyg.	22 (7,9)	279	3 (2,2)	137	3,82 (1,12; 13,01)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*w publikacji przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 5\%$  chorych w dowolnej z grup

\*\*w tym u 3 (1,1%) chorych o ciężkim stopniu nasilenia (liczba limfocytów  $< 0,5 \times 10^9/l$ )

\*\*\*w publikacji *EMA 2017* podano informację, że większość zdarzeń uznano za związane z leczeniem oraz że większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane

















█	█	█	█	█	█
█		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█









██████████	████	██████████	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█

[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]

[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]









---

## 7. Ocena skuteczności w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni

Ocena skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie 3 badań:

- badania eksperymentalnego *Kolbach 1992*, w którym chorzy przyjmowali FDM w maksymalnej dawce 240 mg lub FAE w maksymalnej dawce 480 mg;
- 2 badań obserwacyjnych, prospektywnych: badanie *Wain 2010*, w których chorzy przyjmowali maksymalnie 720 mg FAE oraz badanie *Walker 2014*, w którym chorzy przyjmowali średnio 2,8 tabletki FAE na dobę.

Ocenę przeprowadzono dla oceny częstości występowania odpowiedzi PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 oraz poprawy jakości życia ocenianej w skali DLQI.

Szczegółowe zestawienie danych z badań włączonych do tej części analizy przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.1. Badanie eksperymentalne

Wyniki badania *Kolbach 1992* wskazują, iż zarówno u chorych stosujących FDM w monoterapii, jak również u tych, którzy przyjmowali FDM w postaci mieszaniny estrów odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 wzrastał z czasem i w okresie obserwacji wynoszącym od 18 do 24 miesięcy wyniósł odpowiednio w grupach ok. 77% i ok. 80%.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 47.**  
**Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI 75**

Badanie	OBS [m-ce]	FDM w monoterapii (maks. dawka 240 mg)		FDM jako mieszanina estrów (maks. dawka 480 mg)	
		n (%)	N	n (%)	N
<b>PASI 75</b>					
<i>Kolbach 1992</i>	3-6	41 (39,4)	104	32 (53,3)	60
	6-12	41 (60,3)	68	31 (60,8)	51
	12-18	34 (75,6)	45	34 (70,8)	48
	18-24	23 (76,7)	30	31 (79,5)	39
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

## 7.2. Badanie obserwacyjne prospektywne

### 7.2.1. Odpowiedź PASI

Częstość występowania odpowiedzi PASI w okresach obserwacji od 6 do 60 miesięcy oceniono na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Wain 2010*.

Odpowiedź PASI 50 wystąpiła u ok. 36% chorych w czasie 6 miesięcy i wzrastała aż do 60 miesiąca obserwacji, w którym odnotowaną ją u ok. 67% chorych. Pomiędzy 18 a 24 miesiącem terapii nastąpiła redukcja liczby chorych, u których odnotowano PASI 50, jednak od 36 miesiąca ponownie obserwowano systematyczny jego wzrost.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 wzrastała od 6 do 18 miesiąca obserwacji z ok. 16% do ok. 32% chorych, po czym po 24 miesiącu liczba chorych, u których ją stwierdzono uległa redukcji do ok. 9% w 36 miesiącu oraz ponownie wzrosła do ok. 33% w 48. i 60 miesiącu obserwacji.

Z kolei najwyższy odsetek chorych, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi PASI 90 odnotowano w czasie 18 miesięcy (ok. 18% chorych) oraz następnie w czasie 48 miesięcy (ok. 33% chorych). Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczoną wiarygodność wnioskowania ze względu na stosunkowo niewielkie liczebności chorych poddanych analizie w kolejnych okresach obserwacji.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**  
**Odpowiedź PASI**

Badanie	OBS [m-ce]	FAE	
		n (%)	N
<b>PASI 50*</b>			
<i>Wain 2010</i>	6	16 (35,6)	45
	12	19 (57,6)	33
	18	14 (63,6)	22
	24	8 (47,1)	17
	36	6 (54,5)	11
	48	2 (66,7)	3
	60	2 (66,7)	3
<b>PASI 75*</b>			
<i>Wain 2010</i>	6	7 (15,6)	45
	12	9 (27,3)	33
	18	7 (31,8)	22
	24	5 (29,4)	17
	36	1 (9,1)	11
	48	1 (33,3)	3
	60	1 (33,3)	3
<b>PASI 90*</b>			
<i>Wain 2010</i>	6	2 (4,4)	45
	12	3 (9,1)	33
	18	4 (18,2)	22
	24	2 (11,8)	17
	36	1 (9,1)	11
	48	1 (33,3)	3
	60	0 (0,0)	3
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>			

\*Dane od 12 miesiąca odczytane z wykresu

### 7.2.2. Ocena jakości życia w skali DLQI

Na podstawie badań obserwacyjnych, prospektywnych wykazano, że u chorych poddanych terapii z zastosowaniem FAE obserwuje się poprawę jakości życia ocenianą w skali DLQI we wszystkich poddanych analizie okresach obserwacji. Należy podkreślić, że im dłuższy okres obserwacji tym poprawa jakości życia chorych była wyższa.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Wynik w skali DLQI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [m-ce]	FAE				MD (95% CI)	IS
			Wartość początkowa		Wartość końcowa			
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wain 2010	DLQI	3	11,2 (7,3)	80	8,5 (7,4)	74	-2,7 (n/o)	TAK p<0,0001*
		6	11,9 (7,1)	53	6,0 (6,5)	39	-5,9 (n/o)	TAK**
Walker 2014		12	11,8 (b/d)	145	2,9 (b/d)	93	-8,9 (n/o)	TAK p<0,01*

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*informacja przedstawiona przez autorów badania

\*\*w publikacji nie przedstawiono danych na temat istotności statystycznej zmiany wyniku po 6 miesiącach względem wartości początkowej. Wniosek o istotności statystycznej wyciągnięto na podstawie faktu, iż obserwowana redukcja wyniku w skali DLQI po 6 miesiącach jest większa niż po 3 miesiącach (w celu uzasadnienia wnioskowania wyjątkowo przedstawiono wynik po 3 m-cach)

## 8. Ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni

Przeprowadzono dodatkową analizę bezpieczeństwa dla okresu obserwacji dłuższego niż w badaniu *BRIDGE* tj. wynoszącego powyżej 16 tygodni. Do analizy włączono badania, w których interwencją stanowił fumaran dimetylu w monoterapii (FDM) oraz fumaran dimetylu w skojarzeniu z innymi estrami (FAE).

Do analizy włączono:

- ⊕ 1 badanie eksperymentalne *Kolbach 1992*, w którym chorzy przyjmowali FDM w maksymalnej dawce 240 mg lub FAE w maksymalnej dawce 480 mg;
- ⊕ 2 badania obserwacyjne prospektywne: *Carboni 2004* oraz *Wain 2010*, w których chorzy przyjmowali odpowiednio maksymalnie 360 mg FAE oraz 720 mg FAE;
- ⊕ 8 badań obserwacyjnych retrospektywnych *Ismail 2014*, *Heelan 2012*, *Brewer 2007*, *Harries 2005*, *Hoefnagel 2003* gdzie chorzy przyjmowali FAE w maksymalnej dawce 720 mg, *FUTURE* oraz *Thaci 2013*, w których chorzy byli leczeni FAE według

rekomendowanego schematu leczenia<sup>32</sup> i *Menzies 2016* – maksymalna dawka 1080 mg FAE.

## 8.1. Badanie eksperymentalne

Do analizy włączono jedno badanie eksperymentalne *Kolbach 1992*, w którym 196 chorych leczono fumaranem dimetylu w monoterapii (N=129) oraz fumaranem dimetylu w połączeniu z innymi estrami (N=67). Chorzy w obu grupach przyjmowali różne maksymalne dawki FDM, w grupie chorych poddanych monoterapii dawka ta wynosiła od 120 do 240 mg, natomiast w grupie chorych przyjmujących FDM z innymi estrami w dawce od 240 do 480 mg FDM.

### 8.1.1. Działania niepożądane

W badaniu *Kolbach 1992*, w czasie 24 miesięcy w grupie chorych przyjmujących FDM w monoterapii odnotowano, że limfopenia wystąpiła u 86% chorych, natomiast w grupie chorych przyjmujących FDM z innymi estrami odsetek chorych wynosił ok. 81%. Większość przypadków działań niepożądanych wystąpiła po 3 miesiącach leczenia i po przerwaniu leczenia ustąpiła.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**  
**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FDM w monoterapii (maks. dawka 240 mg)		FDM jako mieszanina estrów (maks. dawka 480 mg)	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Kolbach 1992</i>	24	Limfopenia	111 (86,0)	129	54 (80,6)	67
<i>Kolbach 1992</i>		Leukocytopenia	8 (4,1)*		196	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*w publikacji nie podano podziału na grupy

<sup>32</sup> W badaniu *Thaci 2013* nie zostało opisane dawkowanie, w publikacji często jednak powoływano się na badanie *FUTURE*, uznano więc, że dawkowanie było podobne jak w przytoczonym badaniu. Stanowi to ograniczenie.

## 8.2. Retrospektywne badania obserwacyjne

### 8.2.1. Działania niepożądane

#### 8.2.1.1. Działania niepożądane ogółem

W badaniu *Brewer 2007* w czasie 21 miesięcy działania niepożądane ogółem odnotowano u ok. 87% chorych, natomiast w badaniu *Harries 2005* u ok. 67% chorych w czasie 53 miesięcy.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych ogółem**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			N	N
<i>Brewer 2007</i>	21	Działania niepożądane ogółem	27 (87,1)	31
<i>Harries 2005</i>	53	Działania niepożądane ogółem	39 (67,2)*	58
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\* w badaniu *Harries 2005* podano, że u 2/3 chorych wystąpiły działania niepożądane, w związku z tym, rzeczywista liczba chorych może się różnić od podanej w tabeli

#### 8.2.1.2. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Brewer 2007* w czasie 21 miesięcy najczęściej u chorych odnotowywano biegunkę, skurcze brzucha oraz nudności u odpowiednio ok. 61, 48 oraz 16% chorych przyjmujących FAE.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Brewer 2007</i>	21	Biegunka	19 (61,3)	31
		Skurcze brzucha	15 (48,4)	31
		Nudności	5 (16,1)	31
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 8.2.1.3. Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

W badaniu *Brewer 2007* u chorych przyjmujących FAE odnotowano występowanie limfopenii, leukopenii oraz eozynofilii u odpowiednio ok. 61, 16 oraz 32% chorych. Z kolei w badaniu *Harries 2005* po 53 miesiącach odnotowano leukocytopenię u ok. 60% chorych, natomiast przejściową eozynofilię u 31% chorych. W czasie 106 miesięcy badania *Ismail 2014* limfopenię odnotowano u około 53% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 53.**  
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Brewer 2007</i>	21	Limfopenia	19 (61,3)	31
<i>Brewer 2007</i>		Leukopenia	5 (16,1)	31
<i>Brewer 2007</i>		Eozynofilia	10 (32,3)	31
<i>Harries 2005</i>	53	Leukocytopenia	33 (56,9)	58
<i>Harries 2005</i>		Przejściowa eozynofilia	18 (31,0)	58
<i>Ismail 2014</i>	106	Limfopenia	133 (53,4)*	249
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*przy czym u 16 (6,4%) chorych wymagane było przerwanie leczenia z powodu niskiej liczby limfocytów. U żadnego chorego z przewlekłą limfopenią nie rozwinęły się znaczące powikłania

### 8.2.1.4. Zaburzenia naczyń krwionośnych

W badaniu *Brewer 2007* w czasie 21 miesięcy u około 68% chorych odnotowano występowanie zaczerwienienia.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**  
Częstość występowania zaburzeń naczyń krwionośnych

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Brewer 2007</i>	21	Zaczerwienienie	21 (67,7)	31
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 8.2.1.5. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu *Brewer 2007* w czasie 21 miesięcy odnotowano wysypkę u 1 chorego, co stanowiło ok. 3% chorych leczonych fumaranem dimetylu. Należy podkreślić, że wysypka ta pojawiła się w czasie pierwszych dwóch miesięcy leczenia i ustąpiła po odstawieniu leku.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Brewer 2007</i>	21	Wysypka	1 (3,2)*	31
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*wysypka pojawiła się u chorego po dwóch miesiącach leczenia i ustąpiła po odstawieniu leczenia

### 8.2.1.6. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W czasie 21 miesięcy leczenia w badaniu *Brewer 2007* zmęczenie odnotowano u 1 chorego, co stanowiło ok. 3% chorych leczonych FAE.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 56.**  
**Częstość występowania ogólnych i stanów w miejscach podania**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Brewer 2007</i>	21	Zmęczenie	1 (3,2)	31
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 8.2.1.7. Zaburzenia w wynikach laboratoryjnych

W badaniu *Brewer 2007* u ok. 13% chorych odnotowano przejściowe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych w czasie 21 miesięcy leczenia.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 57.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach laboratoryjnych**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Brewer 2007</i>	21	Przejściowe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	4 (12,9)	31
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

## 8.2.2. Zdarzenia niepożądane

### 8.2.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *Heelan 2012* zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u około 67% chorych, przy czym średni czas terapii wynosił 10,2 miesiąca. W badaniu *Hoefnagel 2003* zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u około 73% chorych, przy czym maksymalny okres obserwacji chorych wynosił 14 lat.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania zaburzeń niepożądanych ogółem**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Heelan 2012</i>	średnio 10,2 miesięcy*	Zdarzenia niepożądane ogółem	30 (66,7)	45
<i>Hoefnagel 2003</i>	maksymalnie 14 lat**	Zdarzenia niepożądane ogółem	48 (72,7)	66
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

\*\*większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w pierwszych 6 miesiącach leczenia

### 8.2.2.2. Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

W badaniach *FUTURE* oraz *Thaci 2013* monitorowano chorych pod kątem wystąpienia limfopenii, leukopenii oraz eozynofilii. Najczęściej u chorych odnotowywano limfopenię, która w badaniu *Thaci 2013* w okresie od 6 do 12 miesięcy wystąpiła u ok. 64% chorych. Należy jednak podkreślić, że wszyscy chorzy włączeni do badania mieli choroby współtowarzyszące.

W badaniu *Heelan 2012* limfopenię oraz eozynofilię odnotowano odpowiednio u około 24 oraz 18% chorych, przy czym średni okres obserwacji wynosił 10,2 miesiąca.

W badaniu *Hoefnagel 2003* chorych badano pod względem wystąpienia limfocytopenii, leukopenii oraz eozynofilii. Względna limfocytopenia, leukocytopenia i eozynofilia wystąpiły ogółem u odpowiednio około 76, 27 i 14% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**  
**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>FUTURE (Reich 2009)*</i>	od 3 do 6 miesięcy	Limfopenia	218 (37,0)	589
<i>Thaci 2013**</i>			29 (61,7)	47
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Leukopenia	65 (11,0)	589
<i>Thaci 2013</i>			8 (17,0)	47
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Eozynofilia	65 (11,0)	589
<i>Thaci 2013</i>			11 (23,4)	47
<i>Heelan 2012</i>	średnio 10,2 miesiący leczenia <sup>^</sup>	Limfopenia	11 (24,4)	45
		Eozynofilia	8 (17,8)	45
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>	od 6 do 12 miesięcy	Limfopenia	230 (39,0)	589
<i>Thaci 2013</i>			25 (64,1)***	39
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Leukopenia	65 (11,0)	589
<i>Thaci 2013</i>			9 (23,1)	39
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Eozynofilia	65 (11,0)	589
<i>Thaci 2013</i>			9 (23,1)	39
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>	od 12 do 24 miesięcy	Limfopenia	241 (40,9)	589
<i>Thaci 2013</i>			17 (54,8)	31
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Leukopenia	71 (12,1)	589

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Thaci 2013</i>		Eozynofilia	6 (19,4)	31
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>			47 (8,0)	589
<i>Thaci 2013</i>	od 24 do 36 miesięcy	Limfopenia	6 (19,4)	31
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>			236 (40,1)	589
<i>Thaci 2013</i>		11 (52,4)	21	
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		53 (9,0)	589	
<i>Thaci 2013</i>		4 (19,0)	21	
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		47 (8,0)	589	
<i>Thaci 2013</i>		6 (28,6)	21	
<i>Hoefnagel 2003</i>	6 miesięcy	Względna limfocytopenia	28 (54,9)	51
	9 miesięcy	Względna limfocytopenia	28 (63,6)	44
	12 miesięcy	Względna limfocytopenia	27 (65,9)	41
	36 miesięcy	Względna limfocytopenia	16 (61,5)	26
	72 miesięcy	Względna limfocytopenia	7 (38,9)	18
	120 miesięcy	Względna limfocytopenia	6 (42,9)	14
	maksymalnie 12 lat	Względna limfocytopenia	48 (76,2) <sup>^^</sup>	63
		Leukopenia	17 (27,0) <sup>^^^</sup>	63
Przejęciowa eozynofilia		9 (14,3) <sup>†</sup>	63	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*w publikacji *Reich 2009* odsetek chorych został podany z dokładnością do jedności, w związku z czym przy N=589 niemożliwym było wyznaczenie jednoznacznej liczby chorych, uzyskane wartości mogą odbiegać od rzeczywistych

\*\*na wykresie przedstawionym w publikacji *Thaci 2013* po przeliczeniu podanych odsetków na liczbę chorych, procent obliczony ponownie odbiegał od wyjściowego, w związku z tym uzyskana liczba chorych może odbiegać od rzeczywistej liczby chorych

\*\*\*przy czym ok. 23% chorych miało limfopenię w warunkach początkowych

^ w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

^^22 chorych cierpiało na względną limfocytopenię w momencie rozpoczynania leczenia, natomiast 31 chorych doświadczyło limfocytopenii na początku leczenia

^^^u 14 chorych wystąpiła jednocześnie względna limfocytopenia

†u 8 chorych przejęciowa eozynofilia wystąpiła w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia, natomiast u 1 w czasie 48 miesięcy leczenia. We wszystkich przypadkach eozynofilia była przejęciowa i nie wymagała interwencji

### 8.2.2.3. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *Heelan 2012* u ok. 7 oraz 2% chorych odnotowano odpowiednio ból oraz zawroty głowy. Maksymalny okres obserwacji wynosił 10,2 miesiące.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 60.**  
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Heelan 2012</i>	średnio 10,2 miesiące leczenia*	Ból głowy	3 (6,7)	45
		Zawroty głowy	1 (2,2)	45
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

### 8.2.2.4. Zaburzenia w obrębie oka

W badaniu *Heelan 2012* u 1 chorego (2,2%) odnotowano niewyraźne widzenie.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 61.**  
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Heelan 2012</i>	średnio 10,2 miesiące leczenia*	Niewyraźne widzenie	1 (2,2)	45
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

### 8.2.2.5. Zaburzenia naczyń krwionośnych

W badaniu *Heelan 2012* nagły rumień odnotowano u 40% chorych (średni okres obserwacji 10,2 miesiące). W badaniu *Harries 2005* po około 53 miesiącach u około 55% chorych przyjmujących FAE odnotowano zaczerwienienie, natomiast w badaniu *Hoefnagel 2003* nagły rumień wystąpił u około 55% w czasie 14 lat obserwacji.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 62.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyń krwionośnych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Heelan 2012</i>	średnio 10,2 miesiące leczenia*	Zaczerwienienie	18 (40,0)	45
<i>Harries 2005</i>	53 miesiące	Zaczerwienienie	26 (44,8)	58
<i>Hoefnagel 2003</i>	maksymalnie 14 lat	Zaczerwienienie	36 (54,5)	66
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

### 8.2.2.6. Zaburzenia serca

W badaniu *Harries 2005* po około 53 miesiącach badania u około 3% chorych wystąpiły palpacje serca.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 63.**  
**Częstość występowania zaburzeń serca**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Harries 2005</i>	53 miesiące	Palpacje serca	2 (3,4)	58
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 8.2.2.7. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Heelan 2012* zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem odnotowano u około 67% chorych. Biegunka oraz skurcze brzucha wystąpiły odpowiednio u około 44 oraz 40% chorych.

W badaniu *Harries 2005* w czasie 53 miesięcy u chorych występowały takie zaburzenia żołądka i jelit jak biegunka, ból brzucha, nudności (i wymioty) oraz wzdęcia u odpowiednio około 55, 60, 21 i 3% chorych.

W badaniu *Hoefnagel 2003* w czasie 14 lat obserwacji u odpowiednio ok. 42, 14 oraz 12% chorych wystąpiła biegunka, nudności oraz problemy żołądkowe.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 64.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Heelan 2012</i>	10,2 miesiące leczenia*	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	30 (66,7)	45
		Biegunka	20 (44,4)	45
		Skurcze brzucha	18 (40,0)	45
<i>Harries 2005</i>	53 miesiące	Biegunka	32 (55,2)	58
		Ból brzucha	35 (60,3)	58
		Nudności (i wymioty)	12 (20,7)	58
		Wzdęcia	2 (3,4)	58
<i>Hoefnagel 2003</i>	maksymalnie 14 lat	Biegunka	28 (42,4)	66
		Nudności	9 (13,6)	66
		Zaburzenia żołądkowe (ang. <i>stomach complaints</i> )	8 (12,1)	66
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

#### 8.2.2.8. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu *Hoefnagel 2003* u ok. 5% chorych w czasie 14 lat obserwacji odnotowano wystąpienie świądu.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Hoefnagel 2003</i>	maksymalnie 14 lat	Świąd	3 (4,5)	66
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 8.2.2.9. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W badaniu *Menzies 2016* w warunkach początkowych badania u ok. 65% chorych wystąpiła proteinuria ogółem, przy czym u ok. 32% była to proteinuria przejściowa, natomiast u 14% proteinuria przewlekła. U ok. 5% chorych odnotowano dysfunkcję kanalików nerkowych/Zespół Fanconiego. Wyniki te dotyczą chorych poddanych 18-tygodniowego okresu obserwacji, chorzy byli jednak uprzednio leczeni FAE.

W badaniu *Ismail 2014* u ok. 68% chorych odnotowano proteinurię, przy czym u ok. 8% chorych wystąpiła proteinuria przewlekła.

W badaniu *Heelan 2012* u ok. 7% chorych odnotowano przejściową śladową proteinurię. Proteinurię odnotowano u ok. 2% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 65.**  
**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 1080 mg)	
			n (%)	N
<i>Menzies 2016</i>	W warunkach początkowych badania obserwacyjnego	Proteinuria ogółem	82 (64,6)	127
		Przejściowa proteinuria	41 (32,3)	127
		Przewlekła proteinuria	18 (14,2)	127
		Dysfunkcja kanalików nerkowych/Zespół Fanconiego	6 (4,7)	127
		Wzrost wskaźnika albuminowo-kreatyninowego i białkowego-kreatyninowego (ACR <sup>33</sup> /PCR <sup>34</sup> )	34 (26,8)	127
<i>Heelan 2012</i>	średnio 10,2 miesiące leczenia*	Proteinuria	1 (2,2)	45
		Przejściowa proteinuria	3 (6,7)	45
<i>Ismail 2014</i>	maksymalnie 106 miesięcy	Proteinuria ogółem	170 (68,3)	249
		Przewlekła proteinuria**	20 (8,0)	249
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

<sup>33</sup> ang. *albumin creatinine ratio* – wskaźnik albumino-kreatyninowy

<sup>34</sup> ang. *protein creatinine ratio* – wskaźnik białkowo-kreatyninowy

\*w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

\*\*proteinuria, która wystąpiła u chorych przynajmniej 3 razy w odstępach trwających 12 tygodni

### 8.2.2.10. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniu *Harries 2005* po 53 miesiącach odnotowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. U chorych odnotowano występowanie apatii (ok. 16%) oraz utratę włosów (ok. 3%).

W badaniu *Hoefnagel 2003* w takcie 14 lat okresu obserwacji zmęczenie oraz gorączka wystąpiły odpowiednio u około 14% oraz 2% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 66.**

**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Harries 2005</i>	53 miesięcy	Apatia	9 (15,5)	58
		Utrata włosów	2 (3,4)	58
<i>Hoefnagel 2003</i>	maksymalnie 14 lat	Zmęczenie	9 (13,6)	66
		Gorączka	1 (1,5)	66

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**



### 8.2.2.11. Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniu *Menzies 2016* w warunkach początkowych badania wzrost wskaźnika albuminowo-kreatyninowego odnotowano u ok. 27% chorych.

Po 18 tygodniach okresu obserwacji u chorych odnotowano wzrost stężenia mocznika, kreatyniny, obniżenie eGFR<sup>35</sup>, stężenia fosforanów oraz kwasu moczowego.

W badaniach *FUTURE* oraz *Thaci 2013* chorych monitorowano pod względem podwyższonych enzymów wątrobowych oraz podwyższonego stężenia kreatyniny. Zaburzenia w wynikach częściej obserwowano w badaniu *Thaci 2013*, należy jednak podkreślić, że w badaniu tym wszyscy chorzy byli obciążeni chorobami współtowarzyszącymi.

Przejściowe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych odnotowano również po 53 miesiącach w badaniu *Harries 2005* u ok. 7% chorych, po 21 miesiącach w badaniu *Brewer 2007* u 13% chorych oraz umiarkowane podwyższenie enzymów wątrobowych po ok. 12 latach u 25% chorych w badaniu *Hoefnagel 2003* (w tym u 22% chorych izolowany wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy).

W badaniu *Ismail 2014* oraz *Hoefnagel 2003* odnotowano również wzrost stężenia kreatyniny u 2% chorych.

W badaniu *Heelan 2012* odnotowano przejściowy wzrost stężenia kreatyniny u 2% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 67.**  
**Częstość występowania zaburzeń w badaniach laboratoryjnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg) <sup>^</sup>	
			n (%)	N
<i>Menzies 2016</i>	Po 18 tygodniach okresu obserwacji	Wzrost stężenia mocznika	17 (13,4) <sup>^^</sup>	127
		Wzrost stężenia kreatyniny	11 (8,7) <sup>^^</sup>	127
		Obniżenie eGFR	41 (32,3) <sup>†</sup>	127
		Obniżone stężenie fosforanów	23 (18,1) <sup>‡</sup>	127

<sup>35</sup> ang. *glomerular filtration rate* – współczynnik przesączania kłębuszkowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg) <sup>^</sup>	
			n (%)	N
		Obniżone stężenie kwasu moczowego	9 (7,1) <sup>¶</sup>	127
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>	od 3 do 6 miesięcy	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych *	71 (12,1)	589
<i>Thaci 2013</i>		Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej**	16 (34,8)	46
		Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej	8 (17,4)	46
		Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	17 (37,0)	46
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Wzrost stężenia kreatyniny	29 (4,9)	589
<i>Thaci 2013</i>			8 (17,4)	46
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>	od 6 do 12 miesięcy	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	65 (11,0)	589
<i>Thaci 2013</i>		Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	10 (23,3)	43
		Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej	8 (18,6)	43
		Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	14 (32,6)	43
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Wzrost stężenia kreatyniny	29 (4,9)	589
<i>Thaci 2013</i>			6 (14,0)	43
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>	od 12 do 24 miesięcy	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	59 (10,0)	589
<i>Thaci 2013</i>		Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	6 (20,7)	29
		Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej	3 (10,3)	29
		Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	9 (31,0)	29
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Wzrost stężenia kreatyniny	35 (5,9)	589
<i>Thaci 2013</i>			6 (20,7)	29
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>	od 24 do 36 miesięcy	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	53 (9,0)	589
<i>Thaci 2013</i>		Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	4 (21,1)	19
		Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej	1 (5,3)	19
		Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	3 (15,8)	19

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg) <sup>^</sup>	
			n (%)	N
<i>FUTURE (Reich 2009)</i>		Wzrost stężenia kreatyniny	24 (4,1)	589
<i>Thaci 2013</i>			0 (0,0)	19
<i>Harries 2005</i>	53 miesięcy	Przejściowe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	4 (6,9)	58
<i>Ismail 2014</i>	maksymalnie 106 miesięcy	Wzrost stężenia kreatyniny	4 (1,6) <sup>***</sup>	249
<i>Hoefnagel 2003</i>	maksymalnie 12 lat leczenia	Umiarkowane podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	16 (25,4)	63
		Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	14 (22,2) <sup>y</sup>	63
		Wzrost stężenia kreatyniny	1 (1,6) <sup>§</sup>	63
<i>Heelan 2012</i>	średnio 10,2 miesięcy leczenia <sup>^</sup>	Przejściowy wzrost stężenia kreatyniny <sup>††</sup>	1 (2,2)	45

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*w publikacji *Reich 2009* odsetek chorych został podany z dokładnością do jedności, w związku z czym przy N=589 niemożliwym było wyznaczenie jednoznacznej liczby chorych, uzyskane wartości mogą odbiegać od rzeczywistych

\*\*na wykresie przedstawionym w publikacji *Thaci 2013* po przeliczeniu podanych odsetków na liczbę chorych, procent obliczony ponownie odbiegał od wyjściowego

\*\*\*u jednego chorego wymagane było przerwanie leczenia

<sup>^</sup>w badaniu *Menzies 2016* maksymalna dawka wynosiła 1080 mg

<sup>^</sup>przy czym w grupie chorych dysfunkcją kanalików nerkowych w warunkach początkowych badania nie odnotowano żadnego przypadku podwyższonego stężenia mocznika

<sup>^^</sup>przy czym zdarzenie wystąpiło u 2 (33,3%) chorych w grupie chorych z dysfunkcją kanalików nerkowych, u 4 (22,2%) chorych z przewlekłą proteinurią oraz u 6 (17,6%) chorych z podwyższonym wskaźnikiem ACR/PCR

<sup>†</sup> przy czym zdarzenie wystąpiło u 5 (83,3%) chorych w grupie chorych dysfunkcją kanalików nerkowych, u 11 (61,1%) chorych z przewlekłą proteinurią oraz u 18 (52,9%) chorych z podwyższonym wskaźnikiem ACR/PCR

<sup>‡</sup> przy czym zdarzenie wystąpiło u 6 (100%) chorych w grupie chorych dysfunkcją kanalików nerkowych, u 8 (44,4%) chorych z przewlekłą proteinurią oraz u 13 (38,2%) chorych z podwyższonym wskaźnikiem ACR/PCR

<sup>††</sup>przy czym zdarzenie wystąpiło u 5 (83,3%) chorych w grupie chorych dysfunkcją kanalików nerkowych, u 5 (83,3%) chorych w grupie chorych dysfunkcją kanalików nerkowych wystąpiło połączenie obniżonego stężenia kwasu moczowego oraz obniżony poziom fosforanów

<sup>y</sup>u wszystkich chorych odnotowano jednocześnie podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych

<sup>§</sup>po 4 latach ponownie poddano chorego leczeniem FAE i poziom kreatyniny pozostał w normie podczas 11 lat terapii FAE

<sup>^</sup>w badaniu nie podano maksymalnego okresu obserwacji/leczenia

<sup>††</sup>w badaniu podano, że stężenie samoistnie wróciło do normy

### 8.3. Prospektywne badania obserwacyjne

Do analizy włączono dwa badania prospektywne: *Carboni 2004* oraz *Wain 2010*. W badaniu *Wain 2010* chorzy przyjmowali FAE zgodnie z zaleceniami w Charakterystyce Produktu

Leczniczego, osiągając przy tym maksymalną dawkę FDM 720 mg. W badaniu *Carboni 2004* chorzy osiągnęli maksymalną dawkę 360 mg.

### 8.3.1. Duże zdarzenia niepożądane (w tym zgon)

W badaniu *Wain 2010* nie odnotowano w czasie leczenia żadnego przypadku zgonu ani zdarzenia zagrażającego życiu.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 68.**  
**Częstość występowania dużych zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Wain 2010</i>	maksymalnie 60 miesięcy	Duże zdarzenie niepożądane (zgon, zdarzenie zagrażające życiu, wystąpienie istotnej niesprawności lub ciąży)	0 (0,0)	80
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

## 8.3.2. Działania niepożądane

### 8.3.2.1. Działania niepożądane ogółem

W badaniu *Wain 2010* działania niepożądane odnotowano ogółem u ok. 74% chorych. Działania te występowały głównie w czasie 3 pierwszych miesięcy leczenia.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 69.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych ogółem**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Wain 2010</i>	maksymalnie 60 miesięcy	Działania niepożądane ogółem	59 (73,8)*	80
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

\*u 47 chorych (58,8%) wystąpiły w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia

### 8.3.2.2. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *Carboni 2004* u 10 i 20% chorych w czasie leczenia odnotowano odpowiednio biegunkę oraz skurcze brzucha.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 70.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FDM (maksymalna dawka 360 mg)	
			n (%)	N
<i>Carboni 2004</i>	6	Biegunka	4 (10,0)	40
<i>Carboni 2004</i>		Skurcze brzucha	8 (20,0)	40
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

### 8.3.2.3. Zaburzenia naczyń krwionośnych

W badaniu *Carboni 2004* w czasie 6 miesięcy leczenia u około 28% odnotowano wystąpienie zaczerwienienia, natomiast w badaniu *Wain 2010* po maksymalnie 60 miesiącach leczenia u około 8% chorych odnotowano nadciśnienie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 71.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyń krwionośnych**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 360 mg)	
			n (%)	N
<i>Carboni 2004</i>	6	Zaczerwienienie	11 (27,5)	40
<i>Wain 2010*</i>	60	Nadciśnienie	6 (7,5)	80

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*W badaniu *Wein 2010*, chorzy otrzymywali FAE w maksymalnej dawce 720 mg

### 8.3.2.4. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu *Carboni 2004* u ok. 15% chorych w czasie 6 miesięcy odnotowano wystąpienie świądu.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FDM (maksymalna dawka 360 mg)	
			n (%)	N
<i>Carboni 2004</i>	6	Świąd	6 (15,0)	40

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

### 8.3.3. Zdarzenia niepożądane

#### 8.3.3.1. Zaburzenia w ciąży, połogu i okresie poporodowym

W badaniu *Wain 2010* w czasie 60 miesięcy u chorych kobiet przyjmujących FAE nie odnotowanego żadnego przypadku ciąży zagrażającej życiu.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 72.**

**Częstość występowania zaburzeń w ciąży, połogu i okresie poporodowym**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Wain 2010</i>	60	Zagrażająca życiu ciąża	0 (0,0)	80
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 8.3.3.2. Zaburzenia w procedurach medycznych i chirurgicznych

W badaniu *Wain 2010* nie odnotowano żadnego przypadku hospitalizacji chorego w czasie leczenia.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 73.**

**Częstość występowania zaburzeń w procedurach medycznych i chirurgicznych**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Wain 2010</i>	60	Hospitalizacja	0 (0,0)	80
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

#### 8.3.3.3. Zaburzenia w uwarunkowaniach społecznych

W badaniu *Wain 2010* nie odnotowano zaburzeń w procedurach medycznych i chirurgicznych.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 74.**

**Częstość występowania zaburzeń w procedurach medycznych i chirurgicznych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)
---------	-----	---------------	-------------------------------

	[m-ce]		n (%)	N
<i>Wain 2010</i>	60	Znaczne upośledzenie czynności lub inwalidztwo	0 (0,0)	80
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				

#### 8.3.3.4. Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniu *Wain 2010* regularnie monitorowano chorych pod kątem obniżonej liczby limfocytów. W czasie 36 miesięcy leczenia odnotowano łącznie 7 przypadków obniżonej liczby limfocytów.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 75.**  
**Częstość występowania zaburzeń w badaniach laboratoryjnych**

Badanie	OBS [m-ce]	Punkt końcowy	FAE (maksymalna dawka 720 mg)	
			n (%)	N
<i>Wain 2010</i>	6	Obniżona liczba limfocytów (poniżej $0,5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	3 (3,8)	80
	12	Obniżona liczba limfocytów (poniżej $0,5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	5 (6,3)	80
	24	Obniżona liczba limfocytów (poniżej $0,5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	6 (7,5)	80
	36	Obniżona liczba limfocytów (poniżej $0,5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	7 (8,8)	80
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>				



## 9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W poniższym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Skilarence® uzyskane z okresowego raportu oceny bezpieczeństwa (PSUR, ang. *periodic safety update report*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block] <sup>36</sup>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>36</sup> raportowane przez ogólnostanowowe organy regulujące oraz występujące w literaturze


---

## 10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ 1 publikację EMA - ChPL Skilarence<sup>®</sup>;
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ADRReports;

### 10.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Skilarence<sup>®</sup>

#### 10.1.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Chorzy z rzadkim dziedzicznym zespołem nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować leku Skilarence<sup>®</sup>. Chorzy z ciężkimi chorobami żołądka i jelit nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy Skilarence<sup>®</sup> jest przeciwwskazany u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Chorzy z leukopenią poniżej  $3,0 \times 10^9/l$  lub limfopenią poniżej  $1,0 \times 10^9/l$  nie powinny rozpoczynać leczenia.

#### Badania hematologiczne

Produkt leczniczy Skilarence<sup>®</sup> może zmniejszać liczbę leukocytów i limfocytów. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tego produktu u chorych z wcześniej stwierdzoną małą liczbą leukocytów bądź limfocytów.

#### Zakażenia

---

Produkt leczniczy Skilarence® jest immunomodulatorem i może wpływać na sposób odpowiedzi układu odpornościowego na zakażenie. U chorych z wcześniej obecnymi zakażeniami mającymi znaczenie kliniczne lekarz powinien określić, czy leczenie produktem leczniczym Skilarence® należy rozpoczynać jedynie w przypadku ustąpienia zakażenia. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Skilarence® rozwinię się zakażenie, należy rozważyć zawieszenie terapii i ponownie ocenić korzyści i zagrożenia przed jej ponownym włączeniem. Chorych leczonych produktem leczniczym Skilarence® należy pouczyć o potrzebie zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia.

#### Wcześniej istniejąca choroba przewodu pokarmowego

Produktu leczniczego Skilarence® nie badano u chorych ze wcześniej istniejącą chorobą przewodu pokarmowego. Produkt leczniczy Skilarence® jest przeciwwskazany u chorych z ciężkimi chorobami żołądka i jelit. Tolerancję ze strony przewodu pokarmowego można poprawić stosując schemat stopniowego zwiększania dawki na początku leczenia produktem leczniczym Skilarence® oraz przyjmując produkt leczniczy Skilarence® podczas posiłku.

#### Czynność nerek

Podczas badania klinicznego III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo nie obserwowano pogarszania się czynności nerek podczas leczenia, we wszystkich badanych grupach. Jednakże produktu leczniczego Skilarence® nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a w badaniach po wprowadzeniu do obrotu estrów kwasu fumarowego zgłaszano przypadki ich toksycznego wpływu na nerki. Z tego powodu stosowanie produktu leczniczego Skilarence® jest przeciwwskazane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### Zespół Fanconiego

Istotne jest wczesne rozpoznanie zespołu Fanconiego i zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Skilarence®, aby zapobiec zaburzeniom czynności nerek i osteomalacji, ponieważ zespół ten jest zazwyczaj odwracalny. W przypadku występowania niejasnych objawów należy uwzględnić możliwość występowania zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.

#### Czynność wątroby

Ze względu na brak badań u chorych z zaburzonymi czynnościami wątroby, stosowanie produktu Skilarence® jest przeciwwskazane u tej grupy chorych. Ponadto zaleca się

monitorowanie parametrów czynności wątroby (ALT (ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa), AspAT (ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginianowa), GGTP (ang. *gamma-glutamyltransferase* – gamma-glutamylotranspeptydaza), fosfataza zasadowa) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku klinicznie istotnej zmiany w zakresie parametrów czynności wątroby, zwłaszcza przy braku innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego lub przerwanie leczenia.

#### Nagłe zaczerwienienie

Chorym przyjmującym produkt leczniczy Skilarence<sup>®</sup> należy uświadomić, że w pierwszych kilku tygodniach leczenia może występować nagłe zaczerwienienie.

#### Laktoza

Produkt leczniczy Skilarence<sup>®</sup> zawiera laktozę. Chorzy z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

### **10.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania produktu leczniczego Skilarence<sup>®</sup> w ramach badania klinicznego III fazy (1102) z udziałem chorych na łuszczycę były zaburzenia żołądka i jelit (62,7%), nagłe zaczerwienienie (20,8%) i limfopenia (10,0%). Większość z działań niepożądanych uznano za łagodne i nie prowadziły one do zaprzestania stosowania badanego produktu leczniczego. Jedynymi działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u >5% chorych były zaburzenia żołądka i jelit.

Poniżej przedstawiono wykaz działań niepożądanych, które wystąpiły u chorych leczonych produktem leczniczym Skilarence<sup>®</sup> w badaniu klinicznym oraz podczas stosowania produktu leczniczego Fumaderm<sup>®</sup>, zawierającego fumaran dimetylu wraz z innymi estrami kwasu fumarowego.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) działania niepożądane zidentyfikowane u chorych leczonych produktem leczniczym Skilarence<sup>®</sup> w badaniu klinicznym oraz podczas stosowania produktu leczniczego Fumaderm<sup>®</sup>, zawierającego fumaran dimetylu wraz z innymi estrami kwasu fumarowego.

**Tabela 76.**  
**Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych fumaranem dimetylu**

	Interwencja	
	Objawy niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia Leukopenia	Bardzo często
	Eozynofilia Leukocytoza	Często
	Ostra białaczka limfatyczna* Nieodwracalna pancytopenia*	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Oslabienie apetytu	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Parestezje	Często
	Zawroty głowy*	Niezbyt często
	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia*	Nie znana
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Rozdęcie brzucha* Ból brzucha Nudności	Bardzo często
	Wymioty Niestrawność Zaparcia Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej Wzdęcia	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień Uczucie pieczenia skóry Świąd	Często
	Skórna reakcja alergiczna*	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz*	Niezbyt często

	Interwencja	
	Objawy niepożądane	Częstość występowania
	Zaburzenia czynności nerek* Zespół Fanconiego*	Nie znana Nie znana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Uczucie gorąca Osłabienie	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny*	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Skilarence®* [4]

\*Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone dla produktu leczniczego Fumaderm®, zawierającego fumaran dimetylu wraz z innymi estrami kwasu fumarowego

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zaburzenia żołądka i jelit

Dane z badania klinicznego III fazy oraz z piśmiennictwa wykazują, że zaburzenia żołądka i jelit występują najczęściej w czasie pierwszych 2-3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktami leczniczymi zawierającymi fumaran dimetylu. Działaniem niepożądanym, które występowało najczęściej u chorych leczonych produktem leczniczym Skilarence® była biegunka (ok. 40%). Większość tych zdarzeń (ok. 90%) miało nasilenie łagodne lub umiarkowane, jednak około 10% chorych zrezygnowało z leku z powodu działań niepożądanych.

### Nagłe zaczerwienienie

Podczas badania klinicznego zaczerwienienie wystąpiło u 20,8% chorych stosujących produkt leczniczy Skilarence, u większości przypadków o charakterze łagodnym. Badania wykazały, że zaczerwienienia pojawiają się we wczesnych tygodniach terapii i zmniejszają się w czasie leczenia.

### Zaburzenia hematologiczne

Dane z badania klinicznego fazy III oraz z piśmiennictwa wskazują, że zmiany w zakresie parametrów hematologicznych występują najczęściej w okresie pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu.



## 10.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

### 10.1.2.1. Dane dla Skilarence®

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Skilarence®, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do stycznia 2019 roku. Jak podano

na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków ogółem	Raportowane zdarzenia*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0	6	4	10	ospa wietrzna (1), nieżyt nosa (1), zapalenia nosogardzieli (1), grypa (1), półpasiec (2), bakteriuрия (1), grypa (1), infekcja dróg oddechowych (1), zakażenie dróg moczowych (1)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	0	1	0	rak żołądka i jelit (1)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0	23	20	43	limfopenia (36), eozynofilia (9), leukocytoza (2), leukopenia (5), anizocytoza (1), poikilocytoza (1), formacja rouleaux w rozmazie krwi (1)
Zaburzenia układu immunologicznego	0	6	0	6	Nadwrażliwość (4), szok anafilaktyczny (1), nadwrażliwość na lek (1)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków ogółem	Raportowane zdarzenia*
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	0	0	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	1	0	0	Odwodnienie (1)
Zaburzenia psychiczne	0	9	1	10	depresja (2), niepokój (3) nastroj depresyjny (1), bezsenność (1), zespół lęku napadowego (1), zaburzenia emocjonalne (1), stres (1)
Zaburzenia układu nerwowego	0	13	6	19	parestezja (5), ból głowy (4), uczucie pieczenia (4), omdlenie (2), drżenie (1), udar naczyniowy mózgu (1), ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (1), zawroty głowy (1), zaburzenia czucia (1), niedoczulica (1)
Zaburzenia w obrębie oka	0	4	0	4	torbiel spojówki (2), suchość oczu (1), podwójne widzenie (1), niewyraźne widzenie (1)
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	0	0	-
Zaburzenia serca	0	3	0	3	Arytmia (2), kołatanie serca (1), tachykardia (1)
Zaburzenia naczyniowe	0	24	29	53	Rumienienie (51), uderzenia gorąca (3)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0	6	2	8	Zatorowość płucna (1), duszności (3), podrażnienie gardła (1), uczucie ucisku w gardle (1), dysfonia (1), kaszel (1), nieżyt nosa (1)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków ogółem	Raportowane zdarzenia*
Zaburzenia żołądka i jelit	1	48	48	97	biegunka (37), zaburzenia żołądka i jelit (25), ból brzucha (6), ból górnej części brzucha (19), ból dolnej części brzucha (1), uczucie dyskomfortu w brzuchu (24), wzdęcie brzucha (3), zaparcie (1), niestrawność (1), odbijanie się (1), wzdęcia (4), częste ruchy jelit (1), ból żołądka i jelit (3), nieprawidłowe dźwięki przewodu pokarmowego (1), nudności (15), niedomykalność (1), obrzęk języka (1), wymioty (1)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	0	1	1	kamica żółciowa (1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	29	29	58	łuszczycyca (22), świąd (12), rumień (6), pokrzywka (8) obrzęk naczynioruchowy (3), wysypka (3), świąd uogólniony (2), wysypkak rumieniowa (2), wykwity polekowe (1), egzema (1), rumień uogólniony (1), nieprawidłowy wzrost włosów (1), nadmierna potliwość (1), wysypka grudkowa (1), wysypka plamkowa (1), wysypka grudkowo-plamkowa (1), uczucie gorąca na skórze (1), zaburzenia skóry (1), złuszczenie skóry (1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0	1	5	6	mialgia (2), ból pleców (1), artralgia (2), ból kończyn (2), artropatia łuszczycowa (1)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0	3	4	7	białkomocz (3), ból nerek (2), ostry uraz nerek (1), cukromocz (1), krwimocz (1)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków ogółem	Raportowane zdarzenia*
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0	0	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	0	0	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	0	0	0	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0	19	23	42	nietolerancja leku (11), złe samopoczucie (7), nieskuteczność leku (5), zmęczenie (4), osłabienie (3), nadwrażliwość na światło w miejscu podania (1), dyskomfort w klatce piersiowej (2), pogorszenie stanu zdrowia (3), redukcja skuteczności działania leku (2), niepełne działanie leku (1), nieskuteczność leku (5), wystąpienie interakcji (2), brak zdarzeń niepożądanych (1), obrzęk obwodowy (1), opuchlizna obwodowa (1), efekt odbicia (1), niespodziewana odpowiedź na leczenie (1), pragnienie (1)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków ogółem	Raportowane zdarzenia*
Badania diagnostyczne	0	30	18	48	<p>podwyższone ALT (6), podwyższone stężenie gamma-glutamylotransferazy (5), podwyższone wyniki prób wątrobowych (3), zmniejszenie liczby limfocytów we krwi (7), podwyższone stężenie amylazy (1), podwyższone AST (3), podwyższone stężenie cholesterolu (1), podwyższone stężenie glukozy (1), podwyższone stężenie kreatyniny (1), podwyższone ciśnienie krwi (2), obniżone ciśnienie krwi (1), podwyższone stężenie mocznika (1), obecność krwi w moczu (2), podwyższona liczba eozynofili (2) (w ujęciu procentowym (1)), obniżony GFR (2), podwyższone HbA1C (1), zwiększona liczba granulocytów (1), podwyższone stężenie lipazy (1), zaburzenia funkcji wątroby (1), pogorszenie funkcji wątroby (5), redukcja liczby limfocytów (11), wzrost liczby limfocytów (2), nieprawidłowa morfologia limfocytów (1), procentowa redukcja liczby limfocytów (1), redukcja średniego stężenia hemoglobiny (1), wzrost liczby metamielocytów (1) (w ujęciu procentowym (1)), wzrost liczby mielocytów (1), obecność mielocytów (1), redukcja liczby neutrofilii (1), obecność pozostałości produktu (1), skrócenie czasu protrombinowego (1),</p>
					<p>wzrost stężenia transaminaz (1), redukcja masy ciała (1), redukcja liczby białych krwinek (2), wzrost liczby białych</p>

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków ogółem	Raportowane zdarzenia*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0	7	2	9	upadek (1), uraz brzucha (1), pominięcie dawki leku (1), rana (1), celowe nadużycie leku (1), użycie leku poza wskazaniem (1), ekspozycja na lek przed ciążą (1), błąd dawkowania leku (1), kwestie związane z użyciem leku (1), abrazja skóry (1),
Uwarunkowania społeczne	0	0	0	0	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	0	0	0	0	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i> )	0	3	0	3	substytucja produktu leczniczego (3)

\*suma przypadków poszczególnych zdarzeń nie odpowiada sumie zdarzeń w ramach kategorii przedstawionej ogółem. Nie zidentyfikowano źródła zaistniałej rozbieżności

Łącznie odnotowano 429 przypadków zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądka i jelit (97 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (58 przypadków), zaburzenia naczyniowe (53 przypadki), nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (48 przypadków).

Najczęściej raportowano zaczerwienienie (51), biegunkę (37), zaburzenia żołądka i jelit (25), limfopenię (36), uczucie dyskomfortu w brzuchu (24) oraz łuszczycę (22).

### 10.1.2.2. Dane dla fumaranu dimetylu

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych fumaranem dimetylu, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do stycznia 2019 roku. Jak podano

na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu wskazanej substancji, które jednak nie muszą być koniecznie związane z jej stosowaniem lub przez nią wywołane, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi. Istotnym jest, iż przedstawione dane dotyczą również wskazań innych niż łuszczycy plackowata.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków w ogółem	Najczęściej raportowane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4	1390	238	1 632	zaburzenia układu moczowego (244), zapalenie płuc (162), półpasiec (146), zakażenie (117)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2	605	128	735	rak piersi (120), nowotwór złośliwy (44), czerniak złośliwy (34)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2	666	289	957	limfopenia (695), eozynofilia (67), leukopenia (74), anemia (36)
Zaburzenia układu immunologicznego	2	301	93	396	nadwrażliwość (172), reakcja anafilaktyczna (69), obniżona reaktywność układu immunologicznego (47), szok anafilaktyczny (31)
Zaburzenia endokrynologiczne	1	40	9	50	niedoczynność tarczycy (8), niedoczynność kory nadnerczy (6), choroba tarczycy (4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3	455	94	552	odwodnienie (224), zmniejszenie apetytu (79), cukrzyca (47)
Zaburzenia psychiczne	7	640	136	783	depresja (123), stan splątania (81), bezsenność (83), lęk (66)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków w ogółem	Najczęściej raportowane
Zaburzenia układu nerwowego	9	2848	587	3444	nawrót stwardnienia rozsianego (1291), stwardnienie rozsiane (425), ból głowy (235), zawroty głowy (198), parestezje (148)
Zaburzenia w obrębie oka	1	322	50	373	wada wzroku (75), ślepota (65), zamazany obraz (56)
Zaburzenia ucha i błędnika	0	102	21	123	zawroty głowy (47), głuchota (32), szumy uszne (11)
Zaburzenia serca	5	340	49	394	zawał serca (75), palpitacja serca (71), tachykardia (32), nagłe zatrzymanie krążenia (11)
Zaburzenia naczyniowe	1	1142	436	1 579	zaczernienie (1098), uderzenia gorąca (234), nadciśnienie (65), niedociśnienie (55), zakrzepica (45)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3	502	86	591	duszności (157), zatorowość płucna (51), katar (47), kaszel (39)
Zaburzenia żołądka i jelit	9	2011	670	2 690	biegunka (770), nudności (593), wymioty (505), ból górnej części brzucha (482), dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (163)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	214	41	256	kamica żółciowa (30), uszkodzenie wątroby w skutek zastosowania leku (26), zapalenie pęcherzyka żółciowego (15), żółtaczk (14)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2	1046	382	1430	świąd (323), rumień (211), wysypka (192), pokrzywka (160)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0	728	135	863	osłabienie mięśni (121), zmniejszona mobilność (102), skurcze mięśni (98), artralgia (91), ból pleców (89)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0	251	25	276	kamica nerkowa (41), niewydolność nerek (34), ostre uszkodzenie nerek (24)



Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w w grupie wiekowej poniżej 18 lat	Liczba przypadków w w grupie wiekowej powyżej 18 lat	Liczba przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej	Liczba przypadków w ogółem	Najczęściej raportowane
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	34	145	41	220	spontaniczna aborcja (120), niska waga dziecka po urodzeniu (28)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	99	42	141	menorrhagia (nadmiernie obfite miesiączki) (15), brak miesiączki (7), torbiel jajnika (7)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	11	14	18	43	wrodzona anomalia (3), dystrofia rogówki (3), ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (2)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7	2061	574	2 642	zgon (268), zmęczenie (355), złe samopoczucie (360), brak skuteczności leku (254), ból (214), gorączka (169), nietolerancja leku (105)
Badania diagnostyczne	9	1156	487	1 652	zmniejszony poziom limfocytów we krwi (365), obniżony poziom leukocytów we krwi (213), spadek wagi (160)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	61	1382	215	1658	upadek (342), przypisanie zbyt małej dawki leku (218), narażenie w czasie ciąży ze strony matki (184), pominięcie dawki leku (171)
Uwarunkowania społeczne	0	22	2	24	utrata samodzielności w codziennych czynnościach (4), niepełnosprawność (3), unieruchomienie (4)
Procedury medyczne i chirurgiczne	0	396	40	436	operacja (39), artroplastyka kolana (40), histerektomia (35)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i> )	0	30	1	31	wadliwa jakość produktu (16), uszkodzenie urządzenia (2), nieprawidłowe działanie urządzenia (1)

Łącznie odnotowano 23 971 przypadków zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia układu nerwowego (3 444 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (2 690 przypadków), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 642 przypadki).

Najczęściej raportowano nawrót stwardnienia rozsianego (1 291 przypadków), zaczerwienienie (1 098 przypadków), biegunkę (770 przypadków), nudności (593 przypadków) oraz limfopenia (695 przypadków).

## 11. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- brak badań dla bezpośredniego porównania FDM względem poszczególnych leków biologicznych wskazanych jako komparatory;
- porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej możliwe do przeprowadzenia tylko dla okresu obserwacji wynoszącego 10-16 tygodni;
- przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);
- większość chorych uczestniczących w badaniu *BRIDGE* nie była wcześniej poddana terapii systemowej;
- większość chorych uczestniczących w badaniu *BRIDGE* stanowili chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym;
- w badaniu *BRIDGE* nie przedstawiono wyników w podgrupach chorych ze względu na wcześniej stosowaną terapię systemową czy też nasilenie objawów choroby. Nie ma przy tym podstaw do stwierdzenia poważnego ograniczenia ponieważ w rekomendacji NICE 2017 wskazano, że FDM wykazuje podobną skuteczność (istotną statystycznie różnicę na korzyść FDM względem PLC i brak istotnej statystycznie różnicy względem leku Fumaderm®) niezależnie od tego czy stosowany jest u chorych uprzednio nieleczonych (stosujących wcześniej tylko leczenie miejscowe) czy chorych uprzednio leczonych;
- w badaniu *Kolbach 1992*:
  - chorzy otrzymywali maksymalnie 240 mg FDM lub 480 mg FDM w FAE;
  - nie przedstawiono charakterystyki demograficznej uczestników badania;
- w badaniu *Carboni 2004* chorzy otrzymywali maksymalnie 360 mg FDM w FAE;
- w badaniu *Thaci 2013*:

- nie przedstawiono szczegółowych informacji o dawkowaniu, odwołując się jednocześnie do badania *FUTURE*. Przyjęto założenie, że dawkowanie jest zgodne z zalecanym;
- wszyscy chorzy mieli choroby współistniejące, przez co prawdopodobnie podatność na inne choroby czy zdarzenia/działania niepożądane była większa;
- w przypadku wartości procentowych przedstawionych na wykresach słupkowych po przeliczeniu na liczbę chorych i ponownym obliczeniu odsetka wartości te różnią się
- w badaniu *Menzies 2016* nie przedstawiono informacji o czasie, przez jaki chorzy byli uprzednio leczeni a część chorych (5,5% otrzymywała FAE w dawce 1080 mg, tj. wyższej niż zalecana);
- w badaniu *Heelan 2012* nie przedstawiono okresu obserwacji. Podano jedynie informację, że mediana wynosiła 10,2 miesiąca;
- w badaniu *Walker 2014* nie przedstawiono dokładnych danych na temat dawkowania leku;
- jedynie w 17 spośród włączonych do NMA badań randomizowanych raportowano wyniki dotyczące DLQI.

## 12. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 12.1. Podsumowanie oceny skuteczności

#### 12.1.1. Porównanie FDM względem PLC

Oceny skuteczności fumaranu dimetylu FDM (produkt leczniczy Skilarence®) względem PLC dokonano na podstawie randomizowanego badania *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017* oraz *EMA 2017*). W badaniu przedstawiono wyniki dla 16 tygodni oraz dla poszczególnych punktów końcowych dla 3 i 8 tygodni leczenia, a także po 2, 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia.

Analizie skuteczności poddano odpowiedź na leczenie ocenianą w skali PASI, aktywność choroby ocenianą w skali PGA, BSA, częstość występowania remisji choroby oraz jakość życia ocenianą w skali DLQI. Ponadto w analizie oceniono częstość występowania sukcesu terapeutycznego.

Pierwszorzędowymi punktami w badaniu była ocena wyniku w skali PASI 75 oraz PGA po 16 tygodniach leczenia. W badaniu *BRIDGE* odnotowano istotną statystycznie przewagę FDM nad PLC w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi PASI 75 – u chorych przyjmujących FDM istotnie statystycznie częściej odnotowywano poprawę wyniku w skali PASI o co najmniej 75% po 16 tygodniach. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano również przewagę FDM w stosunku do drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego – oceny aktywności choroby w skali PGA po 16 tygodniach leczenia. Wartość NNT dla obu punktów końcowych wynosiła 5, co może świadczyć o dużej sile interwencji. Istotności statystycznej nie odnotowano dla okresów obserwacji krótszych niż 16 tygodni, tj. 3 i 8 tygodni, należy jednak podkreślić, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, do 9. tygodnia leczenia, trwa ustalanie dawki leku.

Jako drugorzędowe punkty końcowe analizowano m.in. PASI 50 oraz PASI 90. W badaniu wykazano, że w grupie chorych przyjmujących FDM istotnie statystycznie częściej uzyskiwano odpowiedź PASI 50 oraz PASI 90 po 16 tygodniach. Wartość parametru NNT wynosiła poniżej 10, co może świadczyć o dużej sile interwencji. Jak w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych, również nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla okresów obserwacji wynoszących 3 i 8 tygodni (dostosowanie dawki leku). U chorych analizowano również pogorszenie zmian łuszczycowych analizowanych jako wynik w skali PASI  $\geq 125$  po 2 miesiącach od zakończenia leczenia. W grupie chorych przyjmujących FDM istotnie rzadziej występowało pogorszenie zmian łuszczycowych niż w grupie PLC.

Na podstawie badania *BRIDGE* w grupie chorych przyjmujących FDM odnotowano po 16 tygodniach leczenia istotnie statystycznie wyższą jakość życia, wyrażoną w skali DLQI niż u chorych przyjmujących PLC. Ponadto u chorych przyjmujących FDM odnotowano poprawę wskaźnika DLQI o średnio 5,9 punktów, co może świadczyć o istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Chorych oceniano również w skali BSA. Dla 8 oraz 16 tygodni leczenia odnotowano istotną statystycznie przewagę FDM nad PLC. U chorych przyjmujących FDM odnotowano po 16 tygodniach zmianę względem wartości początkowych w skali BSA o ponad 13 punktów, podczas gdy zmiana ta wynosiła w grupie PLC mniej niż 5 punktów.

W odniesieniu do oceny remisji choroby oraz sukcesu terapeutycznego wykazano istotną statystycznie przewagę FDM nad PLC dla okresu obserwacji 16 tygodni. Wartość parametru

---

NNT dla remisji choroby świadczy o umiarkowanej sile interwencji, natomiast wartość tego parametru uzyskana dla oceny sukcesu terapeutycznego świadczy o dużej sile interwencji.

---

### **12.1.2. Porównanie FDM względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA**

[Redacted text block]

### **12.1.3. Długookresowa ocena skuteczności FDM oraz FAE**

W badaniu eksperymentalnym, w którym wyniki przedstawiono dla zakresu czasowego od 3-6 miesięcy do 18-24 miesięcy wykazano, że wraz z wydłużaniem się okresu leczenia wzrastał odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 i w czasie od 18 do 24 miesięcy wynosił on odpowiednio ok. 77% i ok. 80% chorych stosujących FDM oraz FDM w postaci mieszaniny estrów.

Wyniki badania obserwacyjnego, prospektywnego są spójne z tymi, które uzyskano z badania eksperymentalnego. Wykazano bowiem, iż im dłuższy okres leczenia, tym wyższe wskaźniki odpowiedzi PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90. Ocena przeprowadzona dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 60 miesięcy wykazała, że odsetki

chorych, u których stwierdzono PASI 50 oraz PASI 75 wynosiły odpowiednio ok. 67% oraz ok. 33%. Ze względu na małą liczbę chorych poddanych analizie PASI 90 w czasie 60 miesięcy właściwszy do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania wydaje się być wynik dla okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy, w którym odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 90 wynosił ok. 33%.

Na podstawie 2 badań obserwacyjnych, prospektywnych dokonano oceny poprawy jakości życia mierzonej za pomocą redukcji wyniku w skali DLQI. Wykazano, iż po 6 i 12 miesiącach terapii FAE jakość życia chorych ulega znamiennej statystycznie poprawie. Istotnym jest, iż odnotowana różnica względem wartości początkowej w przypadku tych dwóch okresów obserwacji jest większa niż 5 punktów, w związku z czym można wskazać również na istotność kliniczną analizowanych wyników.

## 12.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

### 12.2.1. Badanie randomizowane FDM vs PLC

Oceny bezpieczeństwa dokonano na podstawie analizy badania *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017* oraz *EMA 2017*). W badaniu analizowano bezpieczeństwo dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni.

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano: zgony, częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych, a także ciężkich działań oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano żadnych zgonów ani ciężkich działań niepożądanych w czasie 16 tygodni leczenia.

Odnotowano jednak liczne zdarzenia i działania niepożądane z istotnie statystycznie większą częstością występowania w grupie chorych przyjmujących interwencję FDM niż PLC. Do najczęściej raportowanych działań należały zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka, ból brzucha oraz brzuch nadbrzusza, a także zaczerwienienie klasyfikowane jako zaburzenie naczyniowe. Odnotowane działania nie były działaniami zagrażającymi życiu chorych.

Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą kontrolną. W badaniu *BRIDGE* odnotowano, że dla wielu zdarzeń niepożądanych częstość ich

występowania jest istotnie statystycznie większa w grupie chorych przyjmujących FDM niż w grupie chorych przyjmujących PLC. Jak w przypadku działań niepożądanych, najczęściej raportowano zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunkę, ból brzucha oraz nadbrzusza. Istotnie statystycznie częściej raportowano również zaczerwienienie (zaburzenia naczyniowe). Odnotowane zdarzenia niepożądane nie zagrażały życiu chorych.

Należy podkreślić, że w przypadku porównania aktywnej interwencji z placebo nie jest możliwa obiektywna ocena jej profilu bezpieczeństwa. Porównanie z placebo umożliwia jedynie wskazanie zdarzeń, które mogą, ale nie muszą okazać się charakterystycznymi dla badanej interwencji. W celu dopełnienia oceny profilu bezpieczeństwa FDM dokonano analizy częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych i eksperymentalnych w dłuższym okresie obserwacji niż w badaniu *BRIDGE* (tj. powyżej 16 tygodni) oraz dokonano porównania FDM względem leków biologicznych w ramach NMA.

### **12.2.2. Porównanie FDM względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA**



### **12.2.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa FDM oraz FAE na podstawie badań obserwacyjnych oraz badania eksperymentalnego**

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa, dokonano oceny bezpieczeństwa FDM oraz FAE w badaniach długookresowych. Do analizy włączono badania, które zawierały wyniki dla dłuższego okresu niż w badaniu *BRIDGE* (tj. 16 tygodni). Chorzy przyjmowali FDM lub FAE zgodnie ze schematem leczenia, leczenie rozpoczynane było od dawki 30 mg na dobę, dawkę tę stopniowo zwiększano, w zależności od odpowiedzi na leczenie u chorych. Maksymalna dawka w badaniach wynosiła od 240 do 1080 mg.

Do analizy włączono 11 badań, w tym: 1 badanie eksperymentalne *Kolbach 1992* (chorzy przyjmowali FDM lub FAE w maksymalnej dawce odpowiednio 240 lub 480 mg), 2 badania



obserwacyjne prospektywne *Wein 2010* oraz *Carboni 2004* (odpowiednio 360 mg oraz 720 mg FAE) oraz 8 badań obserwacyjnych retrospektywnych: *Ismail 2014*, *Heelan 2012*, *Brewer 2007*, *Harries 2005*, *Hoefnagel 2003*, *FUTURE* oraz *Thaci 2013*, w których chorzy byli leczeni FAE według rekomendowanego schematu leczenia<sup>37</sup>, a także *Menzies 2016*, w którym maksymalna dawka wyniosła 1080 mg FAE.

Okres obserwacji wynosił od 18 tygodni w badaniu *Menzies 2016* (przy czym wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni FAE) do 14 lat w przypadku badania *Hoefnagel 2003*. W badaniach nie odnotowano żadnego zgonu, ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń zagrażających życiu. Zdarzenia oraz działania niepożądane ogółem odnotowano u około 60-70% chorych. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami/działaniami było: zaczerwienienie, biegunka, bóle/skurcze brzucha, limfopenia, leukopenia, eozynofilia, proteinuria (w tym przejściowa proteinuria).

W badaniach stosunkowo często odnotowywano również zaburzenia w wynikach laboratoryjnych, m.in. podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej, podwyższenie stężenia gamma-glutamylotransferazy czy podwyższenie enzymów wątrobowych.

Najczęściej występujące zdarzenia/działania niepożądane pokrywały się z tymi, jakie najczęściej odnotowywano w badaniu *BRIDGE*. Należy tutaj wymienić takie zdarzenia jak: zaczerwienienie, limfopenia, eozynofilia czy ból brzucha. Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem była porównywalna pomiędzy przedstawionymi badaniami w długookresowej analizie bezpieczeństwa a analizą bezpieczeństwa w badaniu *BRIDGE*.

#### **12.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie danych zawartych w ChPL Skilarence® oraz wpisów zidentyfikowanych w bazie ADRReports wykazała, iż zaburzeniami, które najczęściej odnotowywane są w trakcie leczenia fumaranem dimetylu są limfopenia, leukopenia, nagle zaczerwienienie oraz zaburzenia żołądka i jelit w postaci biegunki, rozdęcia brzucha, bólu brzucha i nudności. Istotnym jest, iż zaburzenia

---

<sup>37</sup> W badaniu *Thaci 2013* nie zostało opisane dawkowanie, w publikacji często jednak powoływano się na badanie *FUTURE*, uznano więc, że dawkowanie było podobne jak w przytoczonym badaniu. Stanowi to ograniczenie.

te występują najczęściej w czasie pierwszych 2-3 miesięcy od rozpoczęcia terapii FDM w nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ulegają redukcji w czasie.

[REDACTED]

W oparciu o zgromadzone dowody naukowe, można stwierdzić, że produkt leczniczy Skilarence® pozostaje skuteczny i bezpieczny, a korzyść, jaką mogą odnieść chorzy przewyższa ryzyko z jego stosowania.

### 12.3. Wnioski

Analiza skuteczności fumaranu dimetylu względem placebo wykazała znamienne przewagę analizowanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że fumaran dimetylu jest lekiem o stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa. Zdarzenia, które odnotowywano występowały w nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie zagrażały życiu chorych. Profil bezpieczeństwa fumaranu dimetylu uzyskany na podstawie badania *BRIDGE* jest zasadniczo spójny z tym, jaki uzyskano na podstawie danych z innych źródeł (szczególnie z wynikami z badań dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 16 tygodni).


Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania FDM i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.



Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Skilarence® w praktyce klinicznej w Polsce jako dodatkową opcję leczenia możliwą

do zastosowania przed włączeniem chorego do Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej. Zasadność włączenia fumaranu dimetylu do praktyki klinicznej wynika również z faktu, iż jest to lek o odmiennym niż dostępne aktualnie w praktyce klinicznej mechanizmie działania.

## 13. Dyskusja

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że fumaranu dimetylu jest lekiem mogącym stanowić dodatkową opcję leczenia u dorosłych chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.

Na korzyść analizowanej interwencji świadczą przede wszystkim wyniki uzyskane w porównaniu z PLC oraz dane dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. 

  
 Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż intencją wnioskodawcy jest wydłużenie ścieżki terapeutycznej leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce w taki sposób, aby lek Skilarence® był stosowany przed rozpoczęciem terapii biologicznej a po wykorzystaniu wszystkich możliwych opcji terapii systemowej z zastosowaniem leków niebiologicznych, wydaje się zasadne stwierdzenie, że wyniki niniejszej analizy umożliwiają podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż wszystkie poddane analizie punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak ocena odpowiedzi na leczenie, ocena aktywności choroby, jakości życia i profilu bezpieczeństwa oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. W ramach oceny skuteczności jedynie takie punkty końcowe jak odniesienie sukcesu terapeutycznego oraz remisja choroby otrzymały wysoką wagę.

Oceny jakości danych dokonano głównie na podstawie jakości wykorzystanych w analizie źródeł danych. W przypadku danych pochodzących z badań randomizowanych z racji braku znaczących zastrzeżeń do ich metodyki uznano, że są to dane wysokiej jakości. Dane pochodzące z badania *Kolbach 1992* oraz badań obserwacyjnych wykorzystanych do oceny

---

skuteczności i bezpieczeństwa w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 16 tygodni uznano za dane niskiej jakości.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych oraz badaniach obserwacyjnych umożliwiającymi wnioskowanie m.in. o skuteczności praktycznej i bezpieczeństwie w długim okresie obserwacji. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została również jako średnia. W raporcie uwzględniono zarówno eksperymentalne, jak i obserwacyjne badania kliniczne, w których większość uczestników stanowili mężczyźni, podczas gdy dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u osób płci męskiej. Za czynnik mogący negatywnie wpływać na wiarygodność zewnętrzną analizy może zostać uznana populacja uczestników badania *BRIDGE*, w którym większość z nich nie była uprzednio poddana terapii systemowej oraz cechowała się umiarkowaną aktywnością choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na dane przedstawione w rekomendacji NICE opublikowanej dla analizowanej interwencji w 2017 roku [22]. Wskazano w niej, iż przeprowadzono analizę częstości występowania odpowiedzi PASI 75 na podstawie danych z badania *BRIDGE* w podgrupach chorych wyszczególnionych w zależności od stosowanego uprzednio leczenia (tak vs nie). Na podstawie wyników tej analizy wskazano, iż FDM wykazuje podobną skuteczność (istotną statystycznie różnicę na korzyść FDM względem PLC i brak istotnej statystycznie różnicy względem leku Fumaderm®) niezależnie od tego czy stosowany jest u chorych uprzednio nieleczonych (stosujących wcześniej tylko leczenie miejscowe) czy chorych uprzednio leczonych. Na tej podstawie można przyjąć, że wskazane ograniczenie nie jest poważne i ma obiektywnie niewielki wpływ na wnioskowanie.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania, na podstawie których przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FDM/FAE w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 16 tygodni (tj. w okresie obserwacji dłuższym niż w badaniu *BRIDGE*). Wśród włączonych do tej części analizy badań wszystkie z wyjątkiem badania *Kolbach 1992* są badaniami obserwacyjnymi, dlatego też wyniki opracowane na ich podstawie można traktować jako wyniki skuteczności praktycznej oraz odzwierciedlające profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w warunkach praktyki klinicznej.

---

W opinii analityków uzupełnienie oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa FDM z badania *BRIDGE* o wyniki uzyskane w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 16 tygodni oraz opracowanie danych o bezpieczeństwie z innych źródeł wpływa pozytywnie na możliwość kompleksowego wnioskowania o skuteczność i bezpieczeństwie FDM w analizowanej populacji. Na podstawie zgromadzonych danych można wnioskować o porównywalnej skuteczności praktycznej i eksperymentalnej, co korzystnie wpływa na wiarygodność wniosków przedstawionych w ramach niniejszej analizy.

W ramach etapu I przeglądu systematycznego zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych spełniające kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że spośród nich jeden był przeglądem wysokiej jakości (*Sbidian 2017*). Pozostałe uzyskały oceny odpowiadające bardzo niskiej jakości. Wyniki włączonych w ramach przeglądów badań wskazują na skuteczność FAE w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, szczególnie u chorych z nietolerancją lub niereagujących na inne leki. Wyniki potwierdzają również poprawę odpowiedzi w skali PASI u badanych chorych. Co więcej, wszystkie opracowania wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa FAE, a najczęściej odnotowane zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie nagłego zaczerwienienia, biegunki oraz bólu w nadbrzuszu. Wskazano, iż w celu zagwarantowania bezpieczeństwa terapii za pomocą FAE należy dokonywać regularnych badań krwi. Wnioski przedstawione we wskazanych powyżej przeglądach są spójne z tymi, które uzyskano w ramach niniejszej analizy.

Przeszukiwanie rejestru badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) wykazało istnienie jednego badania randomizowanego dotyczącego porównania FDM względem ADA, które jest aktualnie w fazie rejestracji chorych. Rejestr nie zawiera wyników tego badania, dlatego nie było możliwe uwzględnienie ich w analizie. W związku z faktem braku badań zakończonych nieopublikowanych aktualnie ryzyko *publication bias* należy ocenić jako niskie.

Pewnym ograniczeniem metaanalizy sieciowej jest fakt, iż dostarcza ona wyników wyłącznie dla okresu indukcji odpowiedzi na leczenie, czyli w zależności od analizowanego leku od 10 do 16 tygodni. Należy jednak podkreślić, że jest to okres wystarczający do wykazania skuteczności poszczególnych leków biologicznych i, jak pokazują wyniki w dłuższym okresie obserwacji, może on być traktowany jako wyznacznik skuteczności w dalszym okresie leczenia. Analiza procesów refundacyjnych dla leków biologicznych stosowanych w analizowanej populacji w Polsce oraz innych metaanaliz sieciowych potwierdzają prawidłowość takiego podejścia do analizy.

---

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Skilarence<sup>®</sup> w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną.

---

## 14. Załączniki

### 14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 77

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fumaranu dimetylu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
The Influence of Adalimumab vs. Fumaric Acid Esters on Cardiovascular and Metabolic Risk Factors in the Therapy of Patients With Moderate to Severe Psoriasis Vulgaris	NCT01088165	W fazie rekrutacji chorych	Medical University of Vienna	RCT, potrójnie zaślepione	Ocena wpływu adalimumabu i fumaranu dimetylu na czynniki ryzyka cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej.	Marzec 2010	Maj 2013

Data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2018r.

## 14.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 14.2.1. Etap I i II

Tabela 78.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	(Skilarence OR DMF OR dimethyl fumarate OR "LAS41008" OR "LAS 41008" OR "LAS-41008" OR dimethylfumarate OR Fumaderm OR Tecfidera OR "BG-12" OR "BG12" OR "BG 12" OR "BG 00012" OR "BG-00012" OR "BG00012" OR "FAG 201" OR "FAG-201" OR "FAG201")	16 302	1200	10 527
#2	psoriasis	45 886	5850	53 308
#3	#1 AND #2	184	41*	343

publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 35 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 6 (I etap)

\*\*deskryptory: ab (ang. *abstract*) – streszczenie, ti (ang. *title*) – tytuł, ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), kw (ang. *key words*) – słowa kluczowe

Data wyszukiwania: 20.07.2018 r.

### 14.2.2. Etap III

Tabela 79.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]*^
#1	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001)	7700	1798	15193
#2	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa OR LU200134)	6826	2175	16635
#3	(infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade)	12991	2143	25502
#4	(ustekinumab OR Stelara OR "CNTO 1275" OR "1275, CNTO" OR "CNTO-1275" OR "CNTO1275")	1339	451	2958
#5	(ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "LY 2439821")	267	213	583
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	20918	5204	40695
#7	psoriasis	45870	5850	53289



Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]*^
#8	(#6 AND #7)	4024	1181	6330
#9	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1412282	n/d	1579529
#10	(#8 AND #9)	724	n/d	1234

\*w przypadku interwencji zastosowano dodatkowo deskryptor „tn” (ang. *trade name* – nazwa handlowa)

^w przypadku metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor „pt” (ang. *publication type* – typ publikacji)

\*\*\* publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (III etap): 1065

Data wyszukiwania: 20.07.2018 r.

### 14.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 80.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	skilarence	1
	dimethyl fumarate	13
II etap		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	skilarence	106
	dimethyl fumarate	576
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	skilarence	1
	dimethyl fumarate	2
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	skilarence OR dimethyl fumarate	374
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	skilarence OR dimethyl fumarate	98
<b>EU Clinical Trials Register</b>	Skilarence	2

Baza	Strategia	Wynik
<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	dimethyl fumarate	43
<p><b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a></p>	fumaran dimetylu	5

\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 20.07.2018 r.

#### **14.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

**Tabela 81.**  
**Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
Atwan 2015 (wraz z Atwan 2016)	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska	Do 7 maja 2015 przeszukano następujące bazy danych: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Cochrane Skin Group Specialised Register,</li> <li>⊕ Cochrane Library (CENTRAL),</li> <li>⊕ MEDLINE (od 1946),</li> <li>⊕ EMBASE (od 1974),</li> <li>⊕ LILACS (od 1982).</li> </ul> Dodatkowo przeszukano 5 rejestrów badań klinicznych (do 14 maja 2015), przeszukano referencje zawarte w badaniach włączonych i wyłączonych z przeglądu oraz materiały z 6 konferencji.	Celem przeglądu była ocena efektów i bezpieczeństwa doustnego stosowania estrów kwasu fumarowego w łuszczycy.	Łącznie włączono 6 badań RCT, z których 5 dotyczyło porównania FAEs vs. PLC (Altmeyer 1994, Langner 2004, Mrowietz 2006, Nugteren-Huying 1990, Peeters 1992), a 1 porównania FAEs z MTX (Fallah Arani 2011).	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ badania porównujące FAE z PLC wykazały korzystny wpływ FAE na przebieg łuszczycy.</li> <li>⊕ w badaniu porównującym FAE z MTX odnotowano porównywalną skuteczność leczenia.</li> <li>⊕ w badaniach Altmeyer 1994, Langner 2004 i Mrowietz 2006 odnotowano zmniejszenie wskaźnika PASI po zastosowaniu FAE.</li> <li>⊕ w badaniu Fallah Arani 2011, w którym porównywano FAE z MTX odnotowano zmniejszenie wyniku PASI z początkowego 14,5 do 6,7 po 12 tygodniach leczenia w grupie stosującej MTX oraz z PASI 18,1 do 10,5 w grupie stosującej FAE. Nie odnotowano również znaczących różnic w ilości chorych osiągających PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane wynosił 76% u chorych stosujących FAE i 16% w chorych stosujących PLC.</li> <li>⊕ zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie bólów brzucha, biegunki i napadowego rumienia twarzy.</li> <li>⊕ nie odnotowano różnic w odsetku chorych przedwcześnie opuszczających badanie ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <p>Istnieją graniczone dowody na większą skuteczność FAE względem PLC. Ze względu na bardzo niską jakość dowodów nie można również jednoznacznie określić względnej skuteczności FAE w porównaniu z MTX.</p>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<i>Balak 2015</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska	W styczniu 2014 roku przeszukano bazę Medline i Embase.	Celem był przegląd terapii za pomocą FAE w leczeniu łuszczycy.	Łącznie włączono 6 badań RCT ( <i>Balak 2014, Fallah Arani 2011, Gollnick 2002, Altmeyer 1994, Nieboer 1990, Nugteren-Huying 1990</i> ) oraz 29 badań obserwacyjnych.	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>około 50%–70% chorych osiągnęło poprawę wyniku PASI o co najmniej 75% po 12-16 tygodniach leczenia</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem FAE były dolegliwości żołądkowo-jelitowe (skurcze brzucha, nudności i biegunka – odnotowano u 60% chorych leczonych FAE) i napadowy rumień twarzy.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niedobór limfocytów, eozynofilia, oraz białkomocz często występują podczas stosowania FAE, aczkolwiek rzadko prowadzą do przerwania leczenia. Należy jednak obserwować chorych pod kątem wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych.</li> <li>Długotrwałe stosowanie FAE nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia infekcji, nowotworów lub innych poważnych zdarzeń niepożądanych.</li> <li>Istnieją pewne dowody sugerujące, że FAE może pozytywnie wpływać na współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego i współistniejące choroby zapalne.</li> <li>W przeglądzie potwierdzono, że FAE przynosi pozytywne efekty stosowania i posiada korzystny profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<i>Blair 2017</i>	Kryteria Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR	W ramach przeglądu przeszukano bazy EMBASE, MEDLINE i PubMed (od 1946 do 8 grudnia 2017)	W przeglądzie omówiono skuteczność kliniczną, tolerancję i bezpieczeństwo FDM (fumaran	<i>BRIDGE (Mrowietz 2017), Fallah Arani 2011, Altmeyer 1994, Nieboer 1990, Nieboer 1989, Nugteren-Huying 1990</i>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W analizowanym badaniu FDM był <i>superior</i> względem PLC i <i>non-inferior</i> względem FAE w zmniejszaniu nasilenia i zasięgu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</li> <li>W 16. tygodniu znacznie więcej chorych stosujących</li> </ul>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
	2: jakość bardzo niska		dimetylu) u chorych na łuszczycę plackowatą i podsumowano jej właściwości farmakologiczne.		<p>FDM uzyskało odpowiedź PASI 75 i wynik PGA 0 lub 1 niż chorzy otrzymujący PLC niezależnie od tego czy stosowali wcześniej terapie systemowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ stosowanie FDM spowodowało również znaczącą redukcją BSA niż PLC w 8. i 16. tygodniu;</li> <li>⊕ analiza post hoc wykazała, że FDM miał podobną skuteczność u chorych wcześniej nieleczonych jak i u chorych stosujących wcześniej terapie systemowe.</li> <li>⊕ FDM był znacząco skuteczniejszy od PLC w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi PASI 75 i PGA 0-1 w 16. tygodniu u chorych z wyjściową wartością PASI 10-20 lub &gt;20, u chorych z wyjściową wartością PGA 3 (umiarkowane) lub 4-5 (umiarkowane do ciężkiego lub ciężkie), u chorych z wyjściową wartością BSA 10-20% oraz u chorych z wyjściową wartością DLQL 1-10 lub &gt;10.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ profil bezpieczeństwa FDM był podobny do profilu FAE u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą uczestniczących w badaniu <i>BRIDGE</i> bez większych lub nieoczekiwanych obaw dotyczących bezpieczeństwa;</li> <li>⊕ w badaniu <i>BRIDGE</i> zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia wystąpiły u 84% chorych stosującym FDM, 84% chorych stosujących FAE i u 60% chorych stosujących PLC. Najczęściej występowały: biegunka, ból w nadbrzuszu, ból brzucha oraz napadowy rumień twarzy. Większość z nich była o łagodnym nasileniu. Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3% chorych zarówno w grupie FDM jak i FAE oraz u 4% chorych stosujących PLC.</li> </ul>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
Griffiths 2001	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska	Przeszukano następujące bazy danych: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ MEDLINE (od 1966 do czerwca 1999),</li> <li>⊗ EMBASE (od 1980 do czerwca 1999),</li> <li>⊗ Cochrane Controlled Trials Register,</li> <li>⊗ European Dermato-Epidemiology Network.</li> </ul>	Celem przeglądu było porównanie skuteczności obecnie dostępnych metod leczenia ciężkiej łuszczycy oraz określenie obszarów wymagających dalszych badań.	Do przeglądu włączono łącznie 109 badań RCT (18 dotyczyło stosowania cyklosporyny, 33 dotyczyło doustnego stosowania retinoidów, 51 dotyczyło fototerapii i fotochemioterapii, 5 dotyczyło fumaranów, 1 dotyczyło hydroksymocznika, 1 dotyczyło sulfasalazyny).	<p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <p>Istnieje silny dowód na skuteczność niektórych systematycznych metod leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ cyklosporyny;</li> <li>⊗ retinoidów układowych (acytretyna i etretinian), szczególnie w połączeniu z PUVA;</li> <li>⊗ fotochemioterapii i fototerapii (PUVA, szerokopasmowe i wąskopasmowe promieniowania UVB (ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B));</li> <li>⊗ odpowiednika witaminy D<sub>3</sub> stosowanego miejscowo i sterydów stosowanych miejscowo w połączeniu z fotochemioterapią lub fototerapią</li> <li>⊗ fumarany.</li> </ul> <p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>cyklosporyna:</b> niska dawka cyklosporyny jest skuteczniejsza niż etretynat;</li> <li>⊗ <b>doustne retinoidy:</b> skuteczna wynosi 75 mg/dzień lub 1 mg/kg/dzień, zmniejszenie wyniku PASI i BSA,</li> <li>⊗ <b>metotreksat:</b> MTX wydaje się skuteczniejszy od PUVA i cyklosporyny przy długotrwałym leczeniu ciężkiej łuszczycy;</li> <li>⊗ <b>fototerapia i fotochemioterapia:</b> zmniejszenie wyniku PASI i BSA;</li> <li>⊗ <b>hydroksymocznik:</b> istnieją nieliczne dowody na jego skuteczność w leczeniu łuszczycy;</li> <li>⊗ <b>fumarany:</b> wykazano skuteczność fumaranów w leczeniu łuszczycy plackowatej;</li> <li>⊗ <b>azatiopryna:</b> wykazano, że jest rzadko stosowana i ma niewielką skuteczność w leczeniu łuszczycy plackowatej o ciężkim nasileniu;</li> <li>⊗ <b>sulfasalazyna:</b> wykazano niewielką skuteczność w leczeniu łuszczycy plackowatej o ciężkim nasileniu,</li> </ul>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
					<p>(mniejsza skuteczność od acytryny, cyklosporyny, PUVA i MTX)</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ skutki uboczne stosowania cyklosporyny obejmują nadciśnienie i podwyższone stężenie kreatyniny;</li> <li>⊛ skutki uboczne stosowania doustnego retinoidów dotyczą hiperlipidemii oraz zapalenia wątroby (chorych należy monitorować w tym kierunku);</li> <li>⊛ skutki uboczne stosowania hydroksymocznika obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego lub teratogenność;</li> <li>⊛ skutki uboczne stosowania fumaranów obejmują napadowy rumień twarzy i zaburzenia pokarmowe;</li> <li>⊛ skutki uboczne stosowania azatiopryny obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, nudności oraz wymioty;</li> <li>⊛ skutki uboczne stosowania azatiopryny obejmują nudności, wymioty i wysypkę;</li> </ul>
<p><i>Landeck 2018</i></p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska</p>	<p>Do 23 stycznia 2018 r. w ramach przeglądu przeszukano następujące bazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ PUBMED/MEDLINE (od 1946 r.),</li> <li>⊛ EMBASE (w tym baza COCHRANE).</li> </ul> <p>Dodatkowo przeszukano również referencje włączonych publikacji.</p>	<p>Celem przeglądu jest ocena efektów poszczególnych estrów kwasu fumarowego, w szczególności fumaranu dimetylu oraz estrów monoetylowego kwasu fumarowego oraz przypisanie ich udziału w aktywności przeciwłuszczycowej FAE</p>	<p>Do przeglądu włączono łącznie 10 badań, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ 8 badań dotyczących estrów kwasu fumarowego (<i>Altmeyer 1996, Bayard 1987, Mrowietz 1998, Nieboer 1989, Langner 2005, Eppinga 2017, Mrowietz 2006, Nieboer 1990</i>)</li> <li>⊛ 2 badania porównujące FDM i</li> </ul>	<p><b>WNIOSKI AUTORÓW SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ FDM jest głównym aktywnym składnikiem preparatów zawierających estry kwasu fumarowego. Za ich aktywność wydaje się być odpowiedzialna metaboliczna konwersja do fumaranu monometylu (MMF). Fumaran dimetylu jest prolekiem, który po podaniu doustnym jest natychmiast hydrolizowany do MMF, głównego aktywnego składnika, który odpowiada za większość działania przeciwłuszczycowego;</li> <li>⊛ Monoterapia FDM jest skuteczna u chorych na łuszczycę o nasileniu średnim do umiarkowanego;</li> <li>⊛ Ostatnie badanie RCT fazy III potwierdziło kliniczną istotność FDM, składnika preparatów zawierających estry kwasu fumarowego;</li> <li>⊛ Skuteczność i bezpieczeństwo FDM w monoterapii jest</li> </ul>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
				FAE ( <i>Kolbach 1992 i BRIDGE</i> )	klinicznie równoważna do preparatów zawierających FAE, dlatego też dodatek monoetylowego estru kwasu fumarowego jest zbędny.
Sbidian 2017	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość wysoka	Do 15 grudnia 2016 r. w ramach przeglądu przeszukano następujące bazy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ the Cochrane Skin Specialised Register,</li> <li>⊛ CENTRAL,</li> <li>⊛ MEDLINE (od 1946 r.),</li> <li>⊛ EMBASE ( od 1974 r.),</li> <li>⊛ OVID (od 1982 r.).</li> </ul> Dodatkowo przeszukano również: referencje, poprzednie meta-analizy i przeglądy systematyczne, nieopublikowane i trwające badania kliniczne, sprawozdania z konferencji oraz następujące rejestry badań klinicznych do 22 grudnia 2016 r. włącznie: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ISRCTN	Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych terapii systemowych (acytretyna, cyklosporyna, estrów kwasu fumarowego, metotreksat, leków małocząsteczkowych (apremilast (APR), tofacetynib (TOF), ponesimod), przeciwciał anti-TNF- $\alpha$ (etanercept, infliksymab, adalimumab), anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, iksekizumab, brodalumab (BRO)), anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab (TIL)) i innych leków (alefacept, itolizumab) u	Do przeglądu włączono łącznie <b>109</b> badań RCT, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ 21 badań porównujących konwencjonalne terapie systemowe z PLC;</li> <li>⊛ 9 badań porównujących leki małocząsteczkowe z PLC;</li> <li>⊛ 43 badania porównujące terapie biologiczne z PLC;</li> <li>⊛ 25 badań porównujących ze sobą różne terapie systemowe;</li> <li>⊛ 11 badań z grupą równoległą porównujących ze sobą różne terapie systemowe z PLC.</li> </ul>	<b>WNIOSKI AUTORÓW I SKUTECZNOŚĆ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ wszystkie interwencje poddane ocenie wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z PLC;</li> <li>⊛ biologiczne terapie takie jak przeciwciała anti-IL-17, anti-IL12/23, anti-IL23 oraz anti-TNF-<math>\alpha</math> wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z lekami małocząsteczkowymi oraz konwencjonalnymi terapiami systemowymi (leki małocząsteczkowe dały lepsze wyniki niż konwencjonalne terapie systemowe);</li> <li>⊛ wszystkie badane przeciwciała anti-IL17 i anti-IL23 wykazały wyższą skuteczność od przeciwciał anti-TNF-<math>\alpha</math> z wyjątkiem certolizumabu. Ustekinumab wykazał wyższą skuteczność od etanerceptu;</li> <li>⊛ Kolejność leków biologicznych porównywanych z PLC w kolejności od najwyższej do najniższej skuteczności: IKS, SEC, BRO, GUS, certolizumab pegol (CER), UST;</li> <li>⊛ TOF wykazał wyższą skuteczność od MTX;</li> <li>⊛ nie wykazano różnic pomiędzy lekami małocząsteczkowymi i lekami konwencjonalnymi.</li> </ul> <b>BEZPIECZEŃSTWO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ bezpieczeństwo badanych leków w kolejności od najbardziej bezpiecznych do najmniej na podstawie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych: MTX, cyklosporyna, certolizumab, infliksymab, alefacept, FAEs.</li> <li>⊛ terapie o wysokiej skuteczności wiążą się z częstszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych (UST, INF i CER wykazały pozytywniejszą zależność między skutecznością a bezpieczeństwem);</li> </ul>



Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
		<p>registry, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, Australian New Zealand Clinical Trials Registry oraz EU Clinical Trials Register.</p>	<p>chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy oraz ustalenie rankingu tych terapii zgodnie z ich skutecznością i bezpieczeństwem.</p>		
<p><i>Smith 2017</i></p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: jakość bardzo niska</p>	<p>W ramach przeglądu przeszukano bazy PubMed, TRIP, Embase i Cochrane Collaboration (od stycznia 1972 do grudnia 2014).</p>	<p>Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa FAE w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy u dorosłych.</p>	<p>Do przeglądu włączono łącznie <b>19</b> badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 2 badania RCT (<i>Altmeyer 1994, Nugteren-Huying 1990</i>);</li> <li>⊗ 1 nierandomizowane badanie porównawcze (Kolbach 1992);</li> <li>⊗ 7 retrospektywnych badań kohortowych (<i>Hoefnagel 2003, Harries 2005, Sladden 2006, Brewer 2007, Fika 2006, Heelan 2012, Reich 2009</i>);</li> <li>⊗ 2 prospektywne badania kohortowe (<i>Mrowietz 1998, Carboni 2004</i>);</li> <li>⊗ 7 badań studium przypadku (<i>Ermis 2013, Reid 2013, van Oosten 2013, Barth 2011, Ogilvie</i></li> </ul>	<p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stosowanie FAE w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest obiecującą opcją leczenia, szczególnie dla chorych z nietolerancją lub niereagujących na inne leki.</li> <li>⊗ w celu gwarancji bezpieczeństwa leczenia za pomocą FEA należy regularnie monitorować parametry krwi.</li> </ul> <p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ FAE są bezpieczną i skuteczną opcją leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych;</li> <li>⊗ działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą wystąpić podczas rozpoczynania leczenia i mogą być zminimalizowane przez powolne miareczkowanie dawki.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zburzenia żołądkowo-jelitowe i napadowy rumień występują często na początku leczenia i mogą je ograniczać;</li> <li>⊗ występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak uszkodzenie wątroby lub nerek jest stosunkowo rzadkie i ustaje po zaprzestaniu leczenia;</li> <li>⊗ zaburzenia hematologiczne takie jak umiarkowana limfocytopenia są częste, jednak nie są dostępne</li> </ul>

Publikacje	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
				2011, <i>Jennings</i> 2009, <i>Raschka</i> 1999).	dowody wysokiej jakości, które mogłyby sugerować jakiegokolwiek zwiększone ryzyko wstąpienia nowotworu.



Domena		Publikacja		Atwan 2015 (wraz z Atwan 2016)	Balak 2016	Blair 2017	Griffiths 2001	Landeck 2018	Sbidian 2017	Smith 2017
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
	publikacji?									
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań		Tak Częściowo tak Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak

Domena		Publikacja		Atwan 2015 (wraz z Atwan 2016)	Balak 2016	Blair 2017	Griffiths 2001	Landeck 2018	Sbidian 2017	Smith 2017
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
	włączonych?									
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie Włączono jedynie NSRI/RCT	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Włączono jedynie RCT	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ		Tak Nie	Nie	Nie przeprowadzono	Nie przeprowadzono	Nie	Nie przeprowadzono	Tak	Nie przeprowadzono

Domena		Publikacja		<i>Atwan 2015 (wraz z Atwan 2016)</i>	<i>Balak 2016</i>	<i>Blair 2017</i>	<i>Griffiths 2001</i>	<i>Landeck 2018</i>	<i>Sbidian 2017</i>	<i>Smith 2017</i>
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
	ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Nie przeprowadzono metaanalizy		metaanalizy	metaanalizy		metaanalizy		metaanalizy
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
15.	Czy poddano	TAK	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie

Domena		Publikacja		<i>Atwan 2015 (wraz z Atwan 2016)</i>	<i>Balak 2016</i>	<i>Blair 2017</i>	<i>Griffiths 2001</i>	<i>Landeck 2018</i>	<i>Sbidian 2017</i>	<i>Smith 2017</i>
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
	ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)		Nie Nie przeprowadzono metaanalizy		przeprowadzono metaanalizy	przeprowadzono metaanalizy		przeprowadzono metaanalizy		przeprowadzono metaanalizy
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

- 
- ⊕ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
  - ⊕ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
  - ⊕ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
-



## 14.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 14.6.1. Badanie randomizowane **BRIDGE**

**BRIDGE (publikacja Mrowietz 2017 oraz EMA 2017) [42, 50]**

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie III fazy**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja do 1 z 3 grup w stosunku 2:2:1 stosujących we wzrastającej dawce (do 720 mg) LAS41008 (FDM), Fumaderm® lub PLC. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi;

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** w badaniu zaślepieno pod kątem przydzielonego leczenia badaczy. FDM podawano razem z tabletką placebo by zachować zaślepienie;

**Opis utraty chorych z badania:** w czasie trwania badania łącznie utracono 264 z 704 (37,5%). Z grupy otrzymującej FDM utracono 37,1%, Fumaderm® 38,5%, PLC 40,8% zrandomizowanych chorych w tym:

- w grupie stosującej FDM – 104 (37,1%) z 280 chorych: 64 (22,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 13 (4,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (1,1%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 5 (1,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 12 (4,3%) chorych z powodu braku skuteczności, 6 (2,1%) chorych z innych przyczyn, 1 (0,4%) chory nie otrzymał terapii;
- w grupie stosującej Fumaderm® – 110 (38,5%) z 286 chorych: 70 (24,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (3,8%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 7 (2,4%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 5 (1,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 9 (3,1%) chorych z powodu braku skuteczności, 5 (1,7%) chorych z innych przyczyn, 3 chorych (1,0%) nie otrzymało terapii;
- w grupie stosującej PLC – 40 (29,0%) z 138 chorych: 6 (4,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (5,1%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,7%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 5 (3,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 20 (14,5%) chorych z powodu braku skuteczności, 1 (0,7%) chory nie został poddany terapii;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Almirall S.A.;

**Liczba ośrodków:** 53 (Austria, Niemcy, Holandia, Polska);

**Okres obserwacji:** 16 tygodni okresu leczenia, po którym nastąpił okres obserwacji, trwający maksymalnie 12 miesięcy;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority* FDM vs PLC i *non-inferiority* FDM vs Fumaderm®

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- chorzy w wieku  $\geq 18$  lat;
- chorzy ze zdiagnozowaną przewlekłą ( $\geq 12$  miesięcy) łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowanym jako: PASI  $>10$ , BSA  $>10$ , PGA  $\geq 3$  (tzn. umiarkowany lub wyżej w skali od 0 do 5);
- chorzy wcześniej leczeni przeszli przez okres całkowitej eliminacji leku z ustroju (2 tygodnie w przypadku terapii miejscowej, 1 miesiąc w przypadku konwencjonalnej terapii systemowej i fototerapii oraz 3 miesiące w przypadku terapii biologicznej).

W EMA 2017 wskazano, iż włączano chorych, którzy:

- 1) byli uprzednio leczeni systemowo i w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych bądź z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie zaprzestali jej stosowania;
- 2) chorych nieleczonych uprzednio systemowo, jednak kwalifikujących się do takiej terapii.

**BRIDGE (publikacja Mrowietz 2017 oraz EMA 2017) [42, 50]**

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ chorzy po niepowodzeniu terapii estrami kwasu fumarowego z powodu braku skuteczności lub tolerancji;
- ⊕ chorzy z początkowym poziomem leukocytów poniżej  $3 \times 10^9$  komórek/l i/lub limfocytów poniżej  $1 \times 10^9$  komórek/l;
- ⊕ kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (FDM)	Grupa badana (Fumaderm®)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		279	283	137
Mężczyźni, n (%)		174 (62,4)	185 (65,4)	93 (67,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		44,0 (15,2)	45,0 (13,8)	44,0 (14,3)
Rasa, n (%)	Biała	275 (98,6)	280 (98,9)	137 (100)
	Czarna/afroamerykańska	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Azjatycka	1 (0,4)	3 (1,1)	0 (0,0)
	Inna	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
PASI wynik całkowity		16,3 (5,7)	16,4 (6,79)	16,2 (4,9)
Typ PGA, n (%)	Umiarkowany	162 (60,7)	164 (60,1)	79 (60,3)
	Umiarkowany do ciężkiego	93 (34,8)	94 (34,3)	49 (37,4)
	Ciężki	12 (4,5)	15 (5,5)	3 (2,3)
Procent powierzchni ciała, średnia (SD)		21,9 (11,6)	21,3 (12,5)	21,9 (12,3)
Wcześniejsza terapia, n [%]	Metotreksat	20 (7,2)	39 (13,8)	14 (10,2)
	Cyklosporyna	12 (4,3)	8 (2,8)	8 (5,8)
	Fumaderm®	9 (3,2)	11 (3,9)	4 (2,9)
	Acytretyna	8 (2,9)	15 (5,3)	9 (6,6)
	Apremilast	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Wcześniejsza biologiczna terapia, n [%]	Inhibitory interleukiny	7 (2,5)	4 (1,4)	3 (2,2)
	Inhibitory TNF-α	1 (0,4)	6 (2,1)	0 (0,0)
Wcześniejsza terapia nefarmakologiczna, w tym fototerapia, n [%]		75 (26,9)	86 (30,4)	43 (31,4)

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** chorzy w 2 grupach otrzymywali doustnie FDM lub Fumaderm® we wzrastającej dawce:

- ⊕ 1. tydzień: 30 mg OD (1 x 30 mg);
- ⊕ 2. tydzień: łącznie 60 mg podawanych w dawce 30 mg BID;
- ⊕ 3. tydzień: łącznie 90 mg podawanych w dawce 30 mg TID
- ⊕ 4. tydzień: 120 mg OD (1 x 120 mg);
- ⊕ 5. tydzień: łącznie 240 mg podawanych w dawce 120 mg BID;
- ⊕ 6. tydzień: łącznie 360 mg podawanych w dawce 120 mg TID;
- ⊕ 7. tydzień: łącznie 480 mg podawanych w dawce 120 mg TID (4 x 120 mg);
- ⊕ 8. tydzień: łącznie 600 mg podawanych w dawce 120 mg TID (5 x 120 mg);
- ⊕ 9-16. tydzień: łącznie 720 mg podawanych w dawce 120 mg TID (6 x 120 mg).

Po 4. tygodniu możliwa była redukcja do najmniejszej tolerowanej dawki w przypadku nietolerancji leku.

**BRIDGE (publikacja Mrowietz 2017 oraz EMA 2017) [42, 50]**

Chorzy nie mogli używać żadnych dodatkowych terapii miejscowych lub ogólnych.

**Interwencja kontrolna:** PLC, chorzy otrzymywali do 6 tabletek na dobę.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione**

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75 ( $\geq 75\%$  poprawę PASI w porównaniu do stanu początkowego, uważany za klinicznie istotny);
- odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali PGA.

Oba punkty końcowe zostały ocenione w 16. tygodniu badania.

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- PASI 75 w tygodniu 3. i 8. oraz PASI 50;
- PASI 90 w tygodniu 16.;
- wynik 0 lub 1 w skali PGA w tygodniu 3. i 8.;
- BSA w tygodniach 3., 8. i 16.;
- Jakość życia zależna od zdrowia została zmierzona, wykorzystując skalę DLQI, jako punkt wyjściowy, w 16. tygodniu oraz 2 miesiące po zakończeniu badania.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- Wyniki dla leku Fumaderm®;
- Wyniki pochodzące z EMA 2017 dla porównania FDM vs Fumaderm®;
- Wyniki pochodzące z EMA 2017 i publikacji Mrowietz 2017 dla porównania Fumaderm® vs PLC
- Dane dotyczące liczby przyjętych tabletek (fig. S1);
- Nie przedstawiano:
  - median i zakresów dla zmiany wskaźnika PASI względem wartości początkowych (przedstawiono wyłącznie średnie i SD);
  - wyników dla analiz wstępnych;
  - wyników w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek;
  - danych dla PASI i PGA z EMA 2017 (fig. 7 i 8, str. 54) przedstawionych w postaci obliczonych już parametrów RD (95%CI);

**Uwagi:**

- Wskaźnik korzyści dla chorego (PBI) – według danych pochodzących z EMA 2017 stanowił on punkt końcowy w badaniu, jednak nie przedstawiono takich wyników ani w publikacji Mrowietz 2017 ani w EMA 2017

---

## **14.6.2. Badania włączone do oceny skuteczności i bezpieczeństwa w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni**

### **14.6.2.1. Badanie eksperymentalne**

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja			Interwencja
Kolbach 1992	Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną IIC; Skala Jadad: 1/5	Fumaderm® Mite i Fumaderm® Forte przez 24 miesiące	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę pieniążkową lub plackowatą, z zajęciem <math>\geq 10\%</math> ciała przez chorobę.</p> <p><b>Utrata chorych:</b> w ciągu 24 miesięcy, z badania utracono łącznie 139 (90,7%) ze 196 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* w grupie stosującej FDM jako mieszanina estrów FAE: 30 (44,8%) z 67 chorych, w tym 12 (17,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</li> <li>* w grupie stosującej FDM w monoterapii: 108 (83,7%) ze 129 chorych, w tym 47 (36,4%) chorych z powodu niewystarczających efektów terapii i 34 (26,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><b>Sponsor:</b> b/d.</p>			<p><u>Grupa FDM:</u> Chorzy otrzymywali kapsułki fumaranu dimetylu zawierające dawkę 60 mg w postaci powlekanego granulatu częściowo dojelitowego. W 1. tygodniu chorzy otrzymywali dawkę 60 mg na dzień, a następnie dawka ta była zwiększana cotygodniowo aż do maksymalnej dawki 240 mg dziennie.</p> <p><u>Grupa FAE:</u> chorzy otrzymywali dwa rodzaje powlekanych tabletek dojelitowych: Fumaderm® Mite zawierający 30 mg estrów monoetylowego kwasu fumarowego lub Fumaderm® Forte zawierający 120 mg estru monoetylowego kwasu fumarowego. Leczenie rozpoczęto od dawki w postaci 1 tabletki dziennie Fumadermu® Mite zwiększanej cotygodniowo do 3 tabletek dziennie. Od 4. tygodnia chorzy otrzymywali Fumaderm® Forte w dawce 1 tabletki dziennie, zwiększając ją cotygodniowo do maksymalnie 4 tabletek dziennie podawanych 2 razy po 2 tabletki po posiłku, maksymalna dawka wynosiła 480 mg dziennie.</p>
			<b>Dane demograficzne</b>			
			Parametr	Grupa badana (FDM w monoterapii)	Grupa badana (FDM jako mieszanina estrów FAE)	
			Liczba chorych	129	67	

---

#### 14.6.2.2. **Badania prospektywne**

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja		Interwencja
Carboni 2004	Badanie, obserwacyjne prospektywne IVC; Skala NICE: 4/8	Tabletki Fumaderm® w dawce 30 mg i 120 mg stosowane przez 6 miesięcy	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których odnotowano brak skuteczności lub nietolerancję na co najmniej 1 konwencjonalną terapię systemową, z zajęciem $\geq 10\%$ powierzchni ciała przez chorobę.		Chorzy otrzymywali przez maksymalnie 6 miesięcy doustnie FAE w formie tabletek w dawce zawierającej 30 mg FDM (różowe tabletki) lub 120 mg FDM (niebieskie tabletki) zgodnie z harmonogramem:  1 tydzień: 1 tabletkę 30 mg dziennie o godz. 20:00 2 tydzień: 1 tabletkę 30 mg o 8:00 i 1 tabletkę 30 mg o 20:00 3 tydzień: 1 tabletkę 30 mg o 8:00, 1 tabletkę 30 mg o 14:00 i 1 tabletkę 30 mg o 20:00 4 tydzień: 1 tabletkę 120 mg o 20:00 5 tydzień: 1 tabletkę 120 mg o 8:00 i 1 tabletkę 120 mg o 20:00 6 tydzień: 1 tabletkę 120 mg o 8:00, 1 tabletkę 120 mg o 14:00 i 1 tabletkę 120 mg o 20:00
			Utrata chorych: z badania utracono łącznie 4 (10,0%) z 40 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.		
			Sponsor: b/d.		
			Dane demograficzne		
			Parametr	Grupa badana (FAE)	
			Liczba chorych	40	
			Mężczyźni, n (%)	25 (62,5)	
Wiek, średnia [zakres]	46,2 [18-72]				
Wynik w skali PASI, średnia [zakres]	26,5 [12-56]				
					Leczenie dodatkowe: b/d
Wain 2010	Badanie jednośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, prospektywne IVC; Skala NICE: 4/8	Estry kwasu fumarowego (Fumaderm® Initial lub Fumaderm®) chorzy byli rekrutowani od lipca 2001 do stycznia 2007	Dorośli chorzy na ciężką, przewlekłą, oporną na leczenie postacią łuszczycy plackowatej wymagającą leczenia systemowego. W chwili włączenia do badania chorzy przyjmowali terapię systemową w stałej dawce od 3 miesięcy lub nie przyjmowali żadnej terapii systemowej. Chorzy, którzy stosowali dotychczas środki miejscowo (emolienty, analogi witaminy D lub steroidy stosowane miejscowo) oraz inne środki systemowe mogli kontynuować ich stosowanie w przeciwieństwie do terapii UV, której należało zaprzestać.		Chorzy otrzymywali estry kwasu fumarowego w stężeniu niskim (Fumaderm® Initial) lub wysokim (Fumaderm®) zgodnie z harmonogramem. Stopniowe zwiększanie dawki trwało 9 tygodni. Początkowo chorzy otrzymywali raz dziennie Fumaderm® Initial zawierający dawkę 30 mg aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 2 tabletek 3 razy dziennie Fumadermu® (łącznie 720 mg dziennie). Jeśli występowały zdarzenia niepożądane dawkę zmniejszano do wcześniejszej, po której nie występowały
			Utrata chorych: z badania utracono łącznie 77 (96,3%) z 80 chorych: * po 3 miesiącach utracono 10 (12,5%) chorych: 8 (10,0%) z		

			<p>powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (1,3%) z powodu braku skuteczności, 1 (1,3%) z nieznanego powodu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ po 6 miesiącach utracono 15 (18,8%) chorych: 12 (15,0%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,5%) z powodu braku skuteczności, 1 (1,3%) z powodu osiągnięcia poprawy; 2 (2,5%) chorych nie osiągnęło punktu czasowego;</li> <li>⊗ po roku utracono 11 (13,8%) chorych: 3 (3,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (6,3%) z powodu braku skuteczności, 2 (2,5%) z powodu osiągnięcia poprawy, 1 (1,3%) z nieznanego powodu; 4 (5,0%) chorych nie osiągnęło punktu czasowego;</li> <li>⊗ po 18 miesiącach utracono 7 (8,8%) chorych z powodu braku skuteczności; 5 (6,3%) chorych nie osiągnęło punktu czasowego;</li> <li>⊗ po 2 latach utracono 3 (3,8%) chorych: 1 (1,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,5%) z powodu braku skuteczności; 5 (6,3%) chorych nie osiągnęło punktu czasowego;</li> <li>⊗ po 3 latach utracono 3 (3,8%) chorych z powodu braku skuteczności; 4 (5,0%) chorych nie osiągnęło punktu czasowego;</li> <li>⊗ po 4 latach utracono 1 (1,3%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; 6 (7,5%) chorych nie osiągnęło punktu czasowego;</li> <li>⊗ po 5 latach 1 (1,3%) chory nie osiągnął punktu czasowego;</li> </ul> <p><b>Sponsor:</b> b/d.</p>	<p>zdarzenia niepożądane.</p>
<b>Dane demograficzne</b>			<p><u>Leczenie dodatkowe:</u> 47 (68,8%) chorych kontynuowało leczenie standardowymi lekami stosowanymi w łuszczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ acytretyna – 6 (7,5%) chorych</li> <li>⊗ cyklosporyna – 29 (36,3%) chorych</li> <li>⊗ metotreksat – 11 (13,8%) chorych</li> <li>⊗ mykofenolan mofetylu – 4 (5,0%) chorych</li> <li>⊗ hydroksykarbamid – 3 (3,8%) chorych</li> <li>⊗ terapia skojarzona dwoma środkami doustnymi – 6 (7,5%) chorych: MTX + cyklosporyna – 3 (3,8%) chorych</li> </ul>	
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana FAE</b>			
<b>Liczba chorych</b>	80			
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	58 (72,5)			
<b>Wiek, średnia (SD) [zakres]</b>	44 (12,0) [22-77]			
<b>Masa ciała, średnia (SD) [zakres; kg]</b>	88 (20,0) [54-150] N=78			




			Liczba chorych stosujących wcześniej terapię systemowe, n (%)	79 (98,8)	<p>cyklosporyna + mykofenolan mofetylu – 1 (1,3%) chory            cyklosporyna + acytretyna – 1 (1,3%) chory            hydroksykarbamid + acytretyna – 1 (1,3%) chory</p>
			Liczba chorych, u których stosowanie INF nie przyniosło efektów, n (%)	2 (2,5)	
			Liczba chorych, u których stosowanie efalizumabu nie przyniosło efektów, n (%)	1 (1,3)	
			Liczba chorych, u których stosowanie doustnych terapii w skojarzeniu nie przyniosło efektów, n (%)	17 (21,3)	
		Liczba chorych stosujących wcześniej terapię UV, n (%)	Ogółem	77 (96,3)	
			UVB wąskopasmowe	49 (61,3)	
			PUVA	65 (81,3)	
			UVB + PUVA	38 (47,5)	
			Wynik w skali PASI, średnia (SD)	13,9 (9,0)	
			Wynik w skali DLQI, średnia (SD)	11,2 (7,3) N=74	
			Poziom limfocytów, średnia (SD) [ $\times 10^9 L^{-1}$ ]	1,77 (0,74)	
			Poziom eozynofili, średnia (SD) [ $\times 10^9 L^{-1}$ ]	0,23 (0,20)	
			Poziom kreatyniny, średnia (SD)	88,0 (28,1)	
			Poziom ALT, średnia (SD)	30,6 (23,2)	
			Poziom GGT, średnia (SD)	35,9 (30,0)	
Walker 2014	Badanie, obserwacyjne wieloośrodkowe prospektywne IVC; Skala NICE: 5/8	Tabletki Fumaderm®, okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę plackową o nasileniu ciężkim leczeni lekiem Fumaderm®</p> <p><b>Utrata chorych:</b> z badania utracono łącznie 104 (41,8%) z 249 chorych. Dla 76 chorych udokumentowano przyczyny przerwania leczenia: 33 (13,3%) chorych utracono z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 9 (3,6%) z powodu braku skuteczności, 3 (1,2) z</p>		<p>Średnia dawka Fumadermu® wynosiła 2,8 tabletki.</p> <p>W grupie chorych przyjmujących Fumaderm® przez okres krótszy niż miesiąc przed przyjęciem do badania, w pierwszych 3-4 miesiącach średnia dawka wynosiła 2,75 tabletki dziennie. Większość</p>

			powodu ustąpienia łuszczycy, 15 (6,0%) chorych utracono z okresu obserwacji, 2 (0,8%) chorych z powodu zmian w morfologii krwi.		<p>chorych (70,6%) przyjmowała 1-3 tabletki dziennie, natomiast 27,3% chorych przyjmowało 4-6 tabletek dziennie. Nie podano dawki leku dla 2,1% chorych. W fazie leczenia podtrzymującego średnia dawka wynosiła 2,85 tabletki dziennie. Dla 4,6% chorych w tej grupie brak jest danych dotyczących dawkowania.</p> <p>W grupie chorych przyjmujących Fumaderm® przez okres dłuższy niż 1 miesiąc przed rozpoczęciem badania średnia dawka wynosiła 2,86 tabletki.</p>	
			<b>Sponsor:</b> Biogen Idec GmbH.			
			<b>Dane demograficzne</b>			
			<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana FAE</b>		
			<b>Liczba chorych</b>	249		
			<b>Mężczyźni, n (%)</b>	140 (56,2)		
			<b>Wiek, średnia [zakres]</b>	49,7 [18-89]		
			<b>Nasilenie choro w skali PGA, n (%); N=229</b>	<b>Łagodna</b>		10 (4,4)
				<b>Umiarkowana</b>		80 (34,9)
				<b>Umiarkowana do ciężkiej</b>		98 (42,8)
				<b>Ciężka</b>		38 (16,6)
				<b>Bardzo ciężka</b>		2 (0,9)
			<b>Choroby współwzrostające, n (%); N=246</b>	<b>Nadciśnienie</b>		53 (21,5)
				<b>Cukrzyca typu 2</b>		13 (5,4)
				<b>Hiperlipoproteinemia</b>		11 (4,5)
<b>Artropatie zwyrodnieniowe</b>	6 (2,4)					
<b>Choroba wieńcowa</b>	5 (2,0)					
<b>Choroby psychiczne</b>	4 (1,6)					
	<b>Przewlekła choroba wątroby</b>	3 (1,2)				
		<p style="text-align: center;"><u>Leczenie dodatkowe:</u> 87 (34,9%) chorych przyjmowało dodatkowe leki. (20,7%) chorych przyjmowało 1 lek, 8,5% przyjmowało 2 dodatkowe leki, 5,3% 3 dodatkowe leki, 1 chory otrzymywał 5 dodatkowych leków, 1 chory otrzymywał 8 dodatkowych leków. 50 (20,1%) chorych przyjmowało leki hipotensyjne, 13 (5,2%) chorych przyjmowało niesteroidowe leki przeciwzapalne, 12 (4,8%) chorych przyjmowało leki przeciwcukrzycowe, 6 (2,4%) chorych przyjmowało leki przeciwpsychotyczne, 5 (2,0%) chorych przyjmowało diuretyki</p>				

				Astma	3 (1,2)	
				Niewydolność serca	3 (1,2)	

### 14.6.2.3. **Badania retrospektywne**

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja		Interwencja	
Harries 2005		Skilarence® umiarkowan	<p>Dorośli chorzy na ciężką postać łuszczycy plackowatej, u których odnotowano brak skuteczności lub nietolerancję na co najmniej 1 terapię systemową. Chorzy włączeni do analizy otrzymali estry kwasu fumarowego w ośrodku referencyjnym w Wielkiej Brytanii między czerwcem 1999 a październikiem 2003.</p> <p><b>Utrata chorych:</b> w czasie trwania badania 32 (55,2%) z 58 chorych przerwało leczenie, w tym: 15 (25,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 12 (20,7%) chorych z powodu braku skuteczności, 4 (6,9%) chorych z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d.</p>		<p>Chorzy otrzymywali estry kwasu fumarowego w stężeniu niskim (Fumaderm® Initial) lub wysokim (Fumaderm®) we wzrastającej dawce. Wzrost dawki zależał od tolerancji i odpowiedzi chorego i był zgodnym z następującym schemat dawkowania:</p>	
	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne IVC; Skala NICE: 3/8</p>	<p>Estry kwasu fumarowego (Fumaderm® Initial lub Fumaderm®) włączono chorych leczonych od czerwca 1999 do października 2003</p>	Dane demograficzne		<p><u>1 tydzień</u> – 1 tabletki FAE 30 mg na wieczór</p> <p><u>2 tydzień</u> – 2 tabletki FAE 30 mg w ciągu dnia: 1 dawka rano i 1 wieczorem</p> <p><u>3 tydzień</u> – 3 tabletki FAE 30 mg w ciągu dnia: 1 rano, 1 po południu i 1 wieczorem</p> <p><u>4 tydzień</u> – 1 tabletki FAE 120 mg wieczorem</p> <p><u>5 tydzień</u> – 2 tabletki FAE 120 mg w ciągu dnia: 1 tabletki rano i 1 wieczorem</p> <p><u>6 tydzień</u> – 3 tabletki FAE 120 mg w ciągu dnia: 1 tabletki rano, 1 po południu i 1 wieczorem</p> <p><u>7 tydzień</u> – 4 tabletki FAE 120 mg stężeniu w ciągu dnia: 1 dawka rano, 1 dawka po południu i 2 dawki wieczorem</p> <p><u>8 tydzień</u> – 5 tabletki FAE o wysokim stężeniu w ciągu dnia: 2 tabletki</p>	
			Parametr	Grupa badana FAE		
			Liczba chorych	58		
			Mężczyźni, n (%)	33 (56,9)		
			Wiek, średnia (SD) [zakres]	47,2 (14,9) [14-77]		
			Czas trwania łuszczycy, średnia [zakres]	26,2 [1-59]		
			Liczba chorych stosujących wcześniej terapie systemowe, n (%)			55 (94,8)
			Liczba chorych stosujących wcześniej terapie systemowe, n (%)	≥2		41 (70,7)
				cyklosporyna		39 (67,2)
metotreksat	36 (62,1)					

						<p>rano, 1 tabletka po południu i 2 tabletki wieczorem</p> <p><b>9 tydzień</b> – 6 tabletek FAE 120 mg w ciągu dnia: 2 tabletki rano, 2 tabletki po południu i 2 tabletki wieczorem</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> b/d</p>		
				acytretyna	30 (51,7)	<p><u>Leczenie dodatkowe:</u> b/d</p>		
				PUVA	30 (51,7)			
				UVB	25 (43,1)			
				opieka stacjonarna	29 (50,0)			
			Liczba chorych stosujących terapie systemowe w momencie rozpoczęcia leczenia FAE, n (%)		32 (55,2)			
Heelan 2012	Badanie retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe, IVC; Skala NICE: 3/8	Estry kwasu fumarowego stosowane między styczniem 2006 a grudniem 2010	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę o nasileniu ciężkim, otrzymujący estry kwasu fumarowego. jako leczenie I oraz II rzutu.</p> <p><b>Utrata chorych:</b> w czasie trwania badania 30 (66,7%) z 45 chorych przerwało leczenie, w tym: 15 (33,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (11,1%) chorych z powodu niepowodzenia leczenia, 5 (11,1%) chorych z powodu zaostrzenia choroby, 1 (2,2%) chory z powodu eozynofilii, 1 (2,2%) chory z powodu limfopenii, 3 (6,7%) chorych z innych przyczyn.</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d</p>			<p>Schemat dawkowania FAE u poszczególnych chorych oparto na standardowym protokole. Terapię rozpoczynano od Fumadermu® Initial, zawierającej 30 mg fumaranu dimetylu, początkowo od 1 tabletki dziennie, a następnie zwiększano dawkę o 1 tabletkę tygodniowo w ciągu 3 tygodni. Jeżeli dawkowanie to było tolerowane, chorzy stopniowo otrzymywali lek w wyższej dawce – Fumaderm® (120mg fumaranu dimetylu) do maksymalnie 2 tabletek trzy razy dziennie, w celu osiągnięcia pełnej dawki leku u wszystkich chorych. Chorzy, u których było to</p>		
			Dane demograficzne					
			Parametr				Grupa badana (FAE)	

<p>Hoefnagel I 2003</p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoosrodkowe, HTA IVC; Skala NICE: 5/8</p>	<p>Estry kwasu fumarowego stosowane w przeszłości lub obecnie z uwzględnieniem, iż pierwsza wizyta odbyła się przed 1.01.1994 a ostatnia po</p>	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę o nasileniu ciężkim, przyjmujących przewlekłe terapię systemową FAEs, u których okresy kontrolne (ang. <i>follow up periods</i>) wynosiły do 14 lat.</p> <p><b>Utrata chorych:</b> w czasie trwania badania 38 (57,6%) z 66 chorych przerwało leczenie. Terapia została przerwana z więcej niż 1 przyczyny u 5 chorych. 9 (13,6%) chorych przerwało z powodu braku skuteczności, 4 (6,1%) chorych z powodu poprawy stanu choroby, 12 (18,2%) chorych z powodu zaostrzenia objawów w czasie terapii po początkowej poprawie, 9 (13,6%) chorych z powodu subiektywnych zdarzeń niepożądanych, 4</p>	<p>Wszyscy chorzy byli leczeni indywidualnie różniącymi się dawkami estrów kwasu fumarowego. Dawka FAE była stopniowo zwiększana do 6 tabletek o wysokim stężeniu zawierających 120 mg fumaranu dimetylu (łącznie 720 mg). Średnia dawka podtrzymująca wynosiła 3 – 4 tabletki o wysokim</p>																														
			<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Liczba chorych, n (%)</td> <td>Ogółem</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Przewlekła łuszczycza plackowata</td> <td>42 (93,3)</td> </tr> <tr> <td>Łuszczycza dłoni i stóp</td> <td>2 (4,4)</td> </tr> <tr> <td>Łuszczycza paznokci</td> <td>1 (2,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mężczyźni, n (%)</td> <td>28 (62,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek, średnia [zakres]</td> <td>46 [21-71]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wcześniejsza fototerapia UVB, n (%)</td> <td>20 (44,4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Liczba chorych stosujących wcześniej terapie systemowe, n (%)</td> <td>Ogółem</td> <td>14 (31,1)</td> </tr> <tr> <td>Metotreksat</td> <td>8 (17,8)</td> </tr> <tr> <td>Acytretyna</td> <td>3 (6,7)</td> </tr> <tr> <td>Cyklosporyna</td> <td>7 (15,5)</td> </tr> </table>				Liczba chorych, n (%)	Ogółem	45	Przewlekła łuszczycza plackowata	42 (93,3)	Łuszczycza dłoni i stóp	2 (4,4)	Łuszczycza paznokci	1 (2,2)	Mężczyźni, n (%)		28 (62,2)	Wiek, średnia [zakres]		46 [21-71]	Wcześniejsza fototerapia UVB, n (%)		20 (44,4)	Liczba chorych stosujących wcześniej terapie systemowe, n (%)	Ogółem	14 (31,1)	Metotreksat	8 (17,8)	Acytretyna	3 (6,7)	Cyklosporyna	7 (15,5)	<p>możliwe, otrzymywali niższe dawki leku – w grupie tej znalazło się 25 chorych (2 chorych – 1 tabletki/d, 6 chorych – 2 tabletki/d, 7 chorych – 3 tabletki/d, 5 chorych – 4 tabletki/d i 5 chorych – 5 tabletek/d).</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> b/d</p>
Liczba chorych, n (%)	Ogółem	45																																
	Przewlekła łuszczycza plackowata	42 (93,3)																																
	Łuszczycza dłoni i stóp	2 (4,4)																																
	Łuszczycza paznokci	1 (2,2)																																
Mężczyźni, n (%)		28 (62,2)																																
Wiek, średnia [zakres]		46 [21-71]																																
Wcześniejsza fototerapia UVB, n (%)		20 (44,4)																																
Liczba chorych stosujących wcześniej terapie systemowe, n (%)	Ogółem	14 (31,1)																																
	Metotreksat	8 (17,8)																																
	Acytretyna	3 (6,7)																																
	Cyklosporyna	7 (15,5)																																

		1.01.2000	<p>(6,1%) chorych z powodu względnej limfocytopenii, 2 (3,0%) chorych z powodu podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, 1 (1,5%) chory z powodu zmiany terapii na metotreksat, 1 (1,5%) chora z powodu ciąży, 1 (1,5%) chory z powodu problemów z ubezpieczeniem. 19 chorych przerwało terapię tymczasowo.</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d</p> <table border="1" data-bbox="864 469 1677 1158"> <thead> <tr> <th colspan="3">Dane demograficzne</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Parametr</th> <th>Grupa badana FAE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Liczba chorych</td> <td>Ogółem</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>Łuszczycza zwyczajna, n (%)</td> <td>62 (93,9)</td> </tr> <tr> <td>Łuszczycza grudkowa, n (%)</td> <td>3 (4,5)</td> </tr> <tr> <td>Łuszczycowe zapalenie stawów, n (%)</td> <td>1 (1,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mężczyźni, n (%)</td> <td>41 (62,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek, średnia (SD) [zakres]</td> <td>52 (14,7) [25-82]</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)</td> <td>Ogółem</td> <td>23 (34,8)</td> </tr> <tr> <td>Metotreksat</td> <td>8 (12,1)</td> </tr> <tr> <td>Acytretyna</td> <td>18 (27,3)</td> </tr> <tr> <td>Cyklosporyna</td> <td>6 (9,1)</td> </tr> </tbody> </table>	Dane demograficzne			Parametr		Grupa badana FAE	Liczba chorych	Ogółem	66	Łuszczycza zwyczajna, n (%)	62 (93,9)	Łuszczycza grudkowa, n (%)	3 (4,5)	Łuszczycowe zapalenie stawów, n (%)	1 (1,5)	Mężczyźni, n (%)		41 (62,1)	Wiek, średnia (SD) [zakres]		52 (14,7) [25-82]	Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)	Ogółem	23 (34,8)	Metotreksat	8 (12,1)	Acytretyna	18 (27,3)	Cyklosporyna	6 (9,1)	<p>stężeniu na dobę. 27 chorych otrzymywało maksymalną dawkę. 41 chorych włączonych do badania otrzymywało FAE co najmniej rok, w tym 12 chorych otrzymywało FAE między 10 - 14 lat.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> b/d</p>
Dane demograficzne																																		
Parametr		Grupa badana FAE																																
Liczba chorych	Ogółem	66																																
	Łuszczycza zwyczajna, n (%)	62 (93,9)																																
	Łuszczycza grudkowa, n (%)	3 (4,5)																																
	Łuszczycowe zapalenie stawów, n (%)	1 (1,5)																																
Mężczyźni, n (%)		41 (62,1)																																
Wiek, średnia (SD) [zakres]		52 (14,7) [25-82]																																
Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)	Ogółem	23 (34,8)																																
	Metotreksat	8 (12,1)																																
	Acytretyna	18 (27,3)																																
	Cyklosporyna	6 (9,1)																																
Ismail 2014	Badanie retrospektywne, jednośrodkowe IVC; Skala NICE:4/8	Estry kwasu fumarowego od października 2003 do lipca 2012	<p>Chorzy na łuszczycę, stosujący estry kwasu fumarowego (FAE).</p> <p><b>Utrata chorych:</b> w czasie trwania badania 146 (58,6%) z 249 chorych przerwało leczenie, w tym: 59 (23,6%) chorych z powodu braku skuteczności, 39 (15,7%) chorych z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, 16 (6,4%) chorych z powodu limfopenii, 6 (1,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 5 (2,0%) chorych z powodu uderzeń gorąca o znacznym nasileniu, 21 (8,4%) chorych z innych powodów.</p>	<p>Chorzy otrzymywali Fumaderm® we wzrastającej dawce fumaranu dimetylu od 30 mg raz dziennie do 720 mg dziennie (2 tabletki zawierające 120mg 3 razy dziennie). 72 (32%) chorych otrzymywało maksymalną dawkę FDM. Średnia dawka dobową</p>																														

		<b>Sponsor:</b> brak		wynosiła 415mg. Średni czas trwania leczenia wynosił 28 miesięcy [1 – 106 miesięcy].	
		<b>Dane demograficzne</b>			
		<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana FAE</b>	<p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <p>13 chorych (5,2%) przyjmowało FAE jednocześnie z leczeniem systemowym lub biologicznym:</p>	
		Liczba chorych	249		
		Mężczyźni, n (%)	160 (64,3)		
		Wiek, średnia (SD) [zakres]	44,5 (13,8) [17-82]		
		Wcześniejsza fototerapia/chemioterapia, n (%)	205 (82,3)		
		Masa ciała, średnia [zakres]	87,1 [45-142] n=245		
		BMI*, średnia [zakres]	29,5 [19,7-42,3]		
		Palący papierosy, n (%)	71 (28,5)		
		PASI, średnia [zakres]	9,2 [0-22,2] n=146		
		DLQI, średnia [zakres]	13,4 [0-27] n=53		
		Liczba chorych stosujących wcześniej terapię UV, n (%)	<b>Ogółem</b>		100 (40,2)
			Metotreksat		62 (24,9)
			Cyklosporyna		27 (10,1)
			Acitrecyna	23 (9,2)	
			Adalimumab	6 (2,4)	
			Hydroksymocznik	5 (2,0)	



				FAEs	4 (1,6)		
				Etanercept	4 (1,6)		
				Infliximab	2 (0,8)		
			Liczba chorych z chorobami współwystępującymi, n (%)	Łuszczycowe zapalenie stawów	25 (10,0)		
				Nadciśnienie	50 (20,1)		
				Dyslipidemia	48 (19,3)		
				Choroba niedokrwienna serca	9 (3,6)		
				Schorzenie wątroby	5 (2,0)		
				Choroba naczyniowa mózgu	4 (1,6)		
FUTURE	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe IVC; Skala NICE: 5/8	Estry kwasu fumarowego (Fumaderm® Initial lub Fumaderm®) przez ponad 36 miesięcy	Dorośli chorzy na łuszczycę stosujący estry kwasu fumarowego nieprzerwanie przez co najmniej 24 miesiące lub z przerwami w leczeniu nieprzekraczającymi 6 miesięcy łącznie przez 36 miesięcy.				Chorzy otrzymywali estry kwasu fumarowego w stężeniu niskim (Fumaderm® Initial) lub wysokim (Fumaderm®) zgodnie z harmonogramem. Stopniowe zwiększanie dawki trwało 9 tygodni. W tygodniach 1-3 chorzy otrzymywali raz dziennie Fumaderm® Initial zawierający dawkę 30 mg, zwiększając co tydzień o 1 tabletkę leku. W dalszych tygodniach 4-9 chorzy zwiększali dawkę Fumadermu® o 1 tabletkę na tydzień aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 6 tabletek Fumadermu® dziennie (łącznie 720 mg dziennie). 4 (0,4%) chorych otrzymywało powyżej 6 tabletek Fumadermu® dziennie. Dawkę zmniejszono,
			<b>Utrata chorych:</b> w czasie trwania badania utracono łącznie 103 (10,5%) z 948 chorych. Powody przerwania terapii zostały udokumentowane u 171 (17,4%) chorych (więcej niż 1 powód mógł być podany): 58 (5,9%) chorych z powodu nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, 18 (1,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (0,9%) chorych z powodu przeciwwskazań, 37 (3,8%) chorych z innego powodu. Z nieznanego powodu utracono 68 (6,9%) chorych.				
			<b>Sponsor:</b> Biogen Idec GmbH.				
			<b>Dane demograficzne</b>				
			Parametr	Grupa badana FAE			
			Liczba chorych	984			
			Mężczyźni, n (%)	572 (58,1)			

			<b>Wiek, średnia (SD) [zakres]</b>	50,5 (25,0) [15-105]	jeśli występowała poprawa wyników, zdarzenia niepożądane lub nieodpowiednia odpowiedź na leczenie.
		<b>Typ łuszczycy, n (%)</b> , N=981	<b>Przewlekła, stabilna łuszczycy plackowata</b>	849 (86,5)	<p><u>Leczenie dodatkowe:</u> 146 (14,8%) chorych przyjmowało inne leki. Najczęściej były to inhibitory konwertazy angiotensyny (4,4%), antagonisty wapnia (3,0%), beta-blokery (2,5%), leki przeciwcukrzycowe (2,1%) oraz leki stosowane w zaburzeniach metabolizmu lipidów</p>
			<b>Łuszczycy skóry głowy</b>	372 (37,9)	
			<b>Łuszczycy z zajęciem paznokci</b>	220 (22,4)	
			<b>Łuszczycy grudkowa</b>	152 (15,5)	
			<b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b>	81 (8,3)	
			<b>Łuszczycy odwrócona</b>	72 (7,3)	
			<b>Łuszczycy dłoni i stóp</b>	34 (3,5)	
			<b>Łuszczycy uogólniona</b>	16 (1,6)	
			<b>Łuszczycy krostkowa (uogólniona)</b>	8 (0,8)	
		<b>Wynik w skali PGA, n (%)</b> , N=981	<b>Łagodna</b>	28 (2,9)	
			<b>Umiarkowana</b>	295 (30,1)	
			<b>Umiarkowana do ciężkiej</b>	396 (40,4)	
			<b>Ciężka</b>	223 (22,7)	
			<b>Bardzo ciężka</b>	39 (4,0)	
		<b>Wynik w skali PASI, n (%)</b> , N=107	<b>&lt;10</b>	19 (17,8)	
			<b>10-20</b>	48 (44,9)	
			<b>&gt;20</b>	40 (37,4)	
			<b>Liczba chorych leczonych uprzednio za pomocą FAE przez ≥2 lata nieprzerwanie, n (%)</b>	699 (71,0)	
			<b>Liczba chorych leczonych uprzednio za pomocą FAE przez ≥3 lata z przerwami</b>	453 (46,0)	

		nieprzekraczającymi 6 mies., n (%)			
Brewer 2007	Badanie retrospektywne, obserwacyjne IVC; Skala NICE: 4/8	Estry kwasu fumarowego (Fumaderm <sup>®</sup> Initial lub Fumaderm <sup>®</sup> ) przez okres 21 miesiący	<p>Dorośli chorzy na łuszczycę, rozpoznaną i leczoną <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej, u których odnotowano brak skuteczności lub nietolerancję na co najmniej 1 terapię systemową oraz, którzy wykorzystali maksymalny limit stosowania fototerapii. Chorzy włączeni do analizy otrzymali estry kwasu fumarowego między lipcem 2003 a wrześniem 2004.</p> <p><b>Utrata chorych:</b> z badania utracono łącznie 14 (45,2%) z 31 chorych, w tym 4 (12,9%) z powodu niepowodzenia terapii, 1 (3,2%) chorego z powodu niestosowania się do zasad, 1 (3,2%) chorą z powodu zachorowania na raka piersi oraz 8 (25,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: (3 (9,7%) chorych z powodu wystąpienia zaburzeń ze strony układu pokarmowego, 2 (6,5%) chorych z powodu limfopenii, 1 (6,5%) chorego z powodu napadowego rumienienia, 1 (3,2%) chorego z powodu zmęczenia i 1 (3,2%) chorego z powodu wysypki uogólnionej.</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d.</p>		<p>Chorzy otrzymywali estry kwasu fumarowego w stężeniu niskim (Fumaderm<sup>®</sup> Initial) lub wysokim (Fumaderm<sup>®</sup>) zgodnie z następującym harmonogramem:</p> <p><u>1 tydzień</u> – 1 dawka FAE o niskim stężeniu raz dziennie</p> <p><u>2 tydzień</u> – 1 dawka FAE o niskim stężeniu 2 razy dziennie</p> <p><u>3 tydzień</u> – 1 dawka FAE o niskim stężeniu 3 razy dziennie</p> <p><u>4 tydzień</u> – 1 dawka FAE o wysokim stężeniu raz dziennie</p> <p><u>5 tydzień</u> – 1 dawka FAE o wysokim stężeniu 2 razy dziennie</p> <p><u>6 tydzień</u> – 1 dawka FAE o wysokim stężeniu 3 razy dziennie</p> <p><u>Kolejne tygodnie</u> (leczenie podtrzymujące) – maksymalnie 2 dawki FAE o wysokim stężeniu 3 razy dziennie</p>
			Dane demograficzne		
			Parametr	Grupa badana FAE	
			Liczba chorych	31	
			Mężczyźni, n (%)	21 (67,7)	
			Wiek, średnia (SD) [zakres]	46,8 (13,9) [27-78]	
			Liczba chorych danym wieku, n (%)		
				<30 lat	2 (6,5)
	30-60 lat	22 (71,0)			
	>60 lat	7 (22,6)			
	Wiek w momencie zachorowania, n (SD)	21,9 (14,5) [7-67]			
			<p><u>Leczenie dodatkowe:</u> miejscowe stosowanie kalcypotriolu oraz emolienty; 2 (6,5%) z 31 chorych otrzymywało również hydroksykarbamid z powodu słabej odpowiedzi na leczenie a 2 (6,5%) chorych stosujących wcześniej acytretynę na nieczerniakowego nowotwora skóry mogło dalej ją stosować w</p>		

			[zakres]		celu zapobiegnięcia dalszego rozwoju choroby.
			Liczba chorych na łuszczycę krostkową dłoni i stóp, n (%)	2 (6,5)	
			Liczba chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, n (%)	29 (93,5)	
			Liczba chorych stosujących wcześniej inne terapie, n (%)	31 (100,0)	
			Ogółem		
		Liczba chorych stosujących fototerapie, n (%)	PUVA	23 (74,2)	
			UVB	22 (71,0)	
			retinoidy + PUVA	8 (25,8)	
		Liczba chorych stosujących wcześniej terapie systemowe, n (%)	Ogółem	19 (61,3)	
			metotreksat	14 (45,2)	
			cyklosporyna	11 (35,5)	
			acytretyna	9 (29,0)	
			hydroksykarbamid	5 (16,1)	
			mykofenolan mofetylu	1 (3,2)	
			≥1	14 (45,2)	
			Liczba chorych hospitalizowanych, n (%)	22 (71,0)	
			Liczba chorych przyjętych do szpitala 3 lub więcej razy, n (%)	14 (63,6) N=22	
			Liczba chorych, którzy wykorzystali limit fototerapii, n (%)	8 (25,8)	

Thaci 2013	Badanie retrospektywne, wielośrodkowe, przekrojowe IVC; Skala NICE: 5/8	Estry kwasu fumarowego (Fumaderm <sup>®</sup> Initial lub Fumaderm <sup>®</sup> ) przez 36 miesięcy	Dorośli chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, leczoną od $\geq 6$ tygodni za pomocą FAE, u których występuje co najmniej 1 choroba współistniejąca wymagająca leczenia (w szczególności choroby metaboliczne lub układu krążenia).		Chorzy stosowali estry kwasu fumarowego w stężeniu niskim (Fumaderm <sup>®</sup> Initial) lub wysokim (Fumaderm <sup>®</sup> ) według rekomendowanego schematu leczenia.		
			<p><b>Utrata chorych:</b> z badania utracono łącznie 1 (1,4%) z 69 chorych z powodu wystąpienia limfopenii.</p> <p><b>Sponsor:</b> Biogen Idec GmbH, Niemcy.</p>				
			<b>Dane demograficzne</b>				
			<b>Parametr</b>			<b>Grupa badana FAE</b>	
			<b>Liczba chorych</b>			69	
			<b>Mężczyźni, n (%)</b>			52 (75,4)	
			<b>Wiek, średnia (SD) [zakres]</b>			57,8 (12,6) [25-84]	
			<b>Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [zakres]</b>			24,5 (15,6) [3,2-67,8] N=62	
			<b>Masa ciała, średnia (SD) [zakreskg]</b>			91,5 (23,6) [55-171] N=48	
			<b>Wzrost, średnia (SD) [zakres; cm]</b>			174 (8,7) [158-197] N=47	
			<b>BMI, średnia (SD) [zakres; kg/m<sup>2</sup>]</b>			29,7 (5,9) [19,5-46,2] N=47	
			<b>Ocena w skali PGA, n (%)</b>			<b>Łagodna</b>	
<b>Umiarkowana</b>							

				Ciężka	23 (33,3)	
				Bardzo ciężka	5 (7,2)	
			Liczba chorych ze współwystępującym i chorobami metabolicznymi i zaburzeniami odżywiania, n (%)	Ogółem	44 (63,8)	
				Cukrzyca	19 (27,5)	
				Hiperlipidemia	15 (21,7)	
				Hipercholesterolemia	13 (18,8)	
				Otyłość	7 (10,1)	
				Hiperurykemia	4 (5,8)	
				Liczba chorych ze współwystępującym i chorobami naczyniowymi, n (%)	Ogółem	
			Nadciśnienie		42 (60,9)	
			Żylakowatość		3 (4,3)	
			Liczba chorych ze współwystępującym i chorobami serca, n (%)	Ogółem	14 (20,3)	
				Choroba wieńcowa serca, dusznica bolesna, choroba niedokrwienna serca	6 (8,7)	
				Zawał mięśnia sercowego	4 (5,8)	
Niewydolność serca	2 (2,9)					
<b>Menzies 2016</b>	badanie obserwacyjne, przekrojowe retrospektywne, jednoośrodkowe IVC Skala NICE: 6/8	FAE przez 18 tygodni w dawce 30-1080 mg dziennie od lutego do czerwca 2015	Chorzy na łuszczycę stosujący estry kwasu fumarowego. <b>Utrata chorych:</b> b/d <b>Sponsor:</b> b/d.			Wszyscy chorzy włączeni do badania byli uprzednio leczeni estrami kwasu fumarowego. Dawka w czasie włączenia do badania wynosiła od 30 do 1080

	r.	Dane demograficzne		mg dziennie. Czas trwania leczenia wynosił od 3 miesięcy do 11,1 lat
		Parametr	Grupa badana (FDM)	
		Liczba chorych	127	<b>Leczenie dodatkowe:</b> Sulfasalazyna – 2 (1,6%) chorych Cyklosporyna – 6 (4,7%) chorych Infliksymab – 3 (2,4%) chorych niesteroidowe leki przeciwzapalne /aspiryna – 22 (17,3%) chorych oraz inne leki na choroby współtowarzyszące np.: mesalazyna, lanzoprazol, topiramata, bisfosfoniary
		Mężczyźni, n (%)	75 (59,1)	
		Wiek, średnia [zakres]	47,3 [24-88]	
		Wynik w skali PASI, średnia	9,1	

\* BMI – (ang. Body Mass Index) wskaźnik masy ciała





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

<sup>38</sup> EOW (ang. *Every Other Week*) – co drugi tydzień

























[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]					
			[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]	<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ [REDACTED]</li> <li>⊕ [REDACTED]</li> <li>⊕ [REDACTED]</li> <li>⊕ [REDACTED]</li> </ul> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]	[REDACTED]							
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="647 1090 1055 1137">[REDACTED]</th> <th data-bbox="1055 1090 1162 1137">[REDACTED]</th> <th data-bbox="1162 1090 1308 1137">[REDACTED]</th> <th data-bbox="1308 1090 1440 1137">[REDACTED]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="647 1137 1055 1257">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1055 1137 1162 1257">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1162 1137 1308 1257">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1308 1137 1440 1257">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="647 1257 1055 1329">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1055 1257 1162 1329">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1162 1257 1308 1329">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1308 1257 1440 1329">[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>			[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]	[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]	
			[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]						
			<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>⊕ [REDACTED]</p> <p>⊕ [REDACTED]</p> <p>⊕ [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		[REDACTED]						
			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="721 981 1108 1109">[REDACTED]</td> <td colspan="2" data-bbox="1108 981 1507 1109">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="721 1109 1108 1173">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1108 1109 1227 1173">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1227 1109 1507 1173">[REDACTED]</td> </tr> </table>	[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]	[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]	[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]
[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]

## 14.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Skilarence® vs Fumaderm®

Hipoteza *non-inferiority* przyjęta w badaniu *BRIDGE* miała na celu wykazanie, że FDM jest nie mniej skuteczny niż Fumaderm® w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego tj. odpowiedzi PASI 75 w 16. tygodniu badania oraz drugorzędowych punktów końcowych: odpowiedzi PASI 75 w tygodniu 3. i 8. (zarówno w przypadku analizy dla populacji FAS jak i populacji PPS). Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* badanie *BRIDGE* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku osiągnięcia przez chorego wyniku 0 lub 1 (brak zmian lub prawie całkowity brak zmian) w skali PGA (pierwszorzędowego punktu końcowego), oceny dla drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz oceny bezpieczeństwa. Przedstawione w raporcie wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych interpretowano w pierwszej kolejności na podstawie wartości wskazanych przez autorów badania. W badaniu *BRIDGE* hipoteza *non-inferiority* została spełniona, jeśli dolna granica dwustronnego przedziału ufności wynosiła powyżej -15,0% (dla populacji FAS i PPS) dla PASI 75 w 16. tygodniu (pierwszorzędowego punktu końcowego).

Dla drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa w niniejszym raporcie przedstawiono wartości różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności) lub p-wartości, jeśli zostały one wskazane przez autorów badania. Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku tych punktów końcowych uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Istotność statystyczną różnic między grupami określano w analizie na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania i/lub wartości samodzielnie obliczonego parametru RD (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) (wraz z

przedziałem ufności). Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazanie, że FDM jest nie mniej skuteczny lub bezpieczny niż Fumaderm®.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono następujące punkty końcowe oceniane w badaniu *BRIDGE*:

- ⊕ punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (odpowiedź PASI: PASI 50, PASI 75, PASI 90, zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych, sukces terapeutyczny);
- ⊕ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza DLQI;
- ⊕ punkty końcowe dotyczące aktywności choroby: (zmiana nasilenia choroby oceniana w skali BSA, zmiana nasilenia choroby w skali PGA, nawrót choroby, remisja choroby, pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (zgon, zdarzenia/działania niepożądane).

W badaniu *BRIDGE* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano częstość występowania poprawy wskaźnika PASI o  $\geq 75\%$  oraz osiągnięcie przez chorego wyniku 0 lub 1 (brak zmian lub prawie całkowity brak zmian) w skali PGA. Oba punkty oceniane były w 16. tygodniu. W badaniu zakładano potwierdzenie nie mniejszej skuteczności FDM względem Fumadermu® (hipoteza *non-inferiority*) dla częstości występowania odpowiedzi PASI 75, jednego z pierwszorzędowych punktów końcowych, zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi leczenia chorych na łuszczycę. Dla testowania hipotezy *non-inferiority* została policzona jednostronna p-wartość dla testu decyzji, porównując FDM względem produktu leczniczego Fumaderm®. Testowanie hipotezy *non-inferiority* dla PASI 75 zostało zlecone hierarchicznie po zbadaniu pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących hipotezy *superiority* względem placebo. Wartość graniczna dla hipotezy *non-inferiority* została ustalona na poziomie 15% zgodnie z EMA Scientific Advise.

Analizy statystyczne były przeprowadzone dla populacji pełnej analizy FAS (ang. *full analysis set*) oraz populacji zgodnej z protokołem badania PPS (ang. *protocol per set*). Zgodnie z wytycznymi ICH (ang. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi) przyjętymi przez EMA należy uznać, że podejście to jest w pełni uzasadnione i nie stanowi ograniczenia, ponieważ analiza dla pełnej populacji jest niekonserwatywna i daje bardziej wiarygodne rezultaty tylko dla podejścia *superiority*.

W badaniu *BRIDGE* wykonano analizę wrażliwości dla głównych parametrów skuteczności, w przypadku, gdy brakowało wszystkich danych, uznając brakujące dane jako brak odpowiedzi.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *BRIDGE* oceniano m.in. odpowiedź PASI 50, PASI 90, wynik w skali BSA, nawrót choroby, jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza DLQI. W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano m.in. częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Wszystkie punkty zostały ocenione po 16 tygodniach leczenia, a dodatkowo poszczególne punkty oceniono po 3 i 8 tygodniach, a także po 2, 6 oraz 12 miesiącach po zakończeniu leczenia.

### **14.9.1. Ocena skuteczności**

#### **14.9.1.1. Odpowiedź PASI 75, PASI 50 oraz PASI 90**

W badaniu *BRIDGE* częstość występowania poprawy wskaźnika PASI o  $\geq 75\%$  w 16. tygodniu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.

W niniejszym badaniu częstość występowania poprawy wskaźnika PASI o  $\geq 75\%$  w 16. tygodniu w populacji FAS (dane ogółem) wynosiła 37,5% w grupie badanej i 40,3% w grupie stosującej Fumaderm®, natomiast w populacji PPS odpowiedź PASI 75 odnotowano odpowiednio u 37,8% i 42,7% chorych. Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, dla częstości występowania odpowiedzi PASI 75, została spełniona hipoteza *non-inferiority*. Oznacza to, że FDM jest nie mniej skuteczny niż Fumaderm® w odniesieniu do częstości występowania poprawy wskaźnika PASI o  $\geq 75\%$ . Dla pozostałych odpowiedzi w skali PASI tj. PASI 50 oraz PASI 90 nie podano zakładanej różnicy pomiędzy grupami, jednak w badaniu nie odnotowano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy FDM a lekiem Fumaderm® w ocenie tych wskaźników, za wyjątkiem wyniku PASI 50 w populacji PPS i FAS (w 16. tygodniu).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 97.**  
**Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Non-inferiority	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Populacja FAS</b>											
BRIDGE (EMA 2017)	PASI 50	3 tyg.	15 (5,6)	267	16 (5,9)	273	0,96 (0,46; 1,98)	-0,002 (-0,04; 0,04)	n/d	n/d	NIE
		8 tyg.	71 (26,6)	267	87 (31,9)	273	0,77 (0,53; 1,12)	-0,05 (-0,13; 0,02)	n/d	n/d	NIE
		16 tyg.	143 (53,6)	267	169 (61,9)	273	0,71 (0,50; 1,00)	-0,08 (-0,17; -0,0004)	n/d		TAK
BRIDGE (Mrowietz 2017; EMA 2017)	PASI 75	8 tyg.	20 (7,5)	267	23 (8,4)	273	0,88 (0,47; 1,64)	-0,01 (-0,05; 0,04) <sup>^</sup>	TAK <sup>^^</sup>	n/d	NIE
		16 tyg.	100 (37,5)	267	110 (40,3)	273	0,89 (0,63; 1,25)	-0,03 (-0,11; 0,05)*	TAK <sup>^^</sup>	n/d	NIE
BRIDGE (EMA 2017)	PASI 90	3 tyg.	0 (0,0)	267	0 (0,0)	273	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	n/d	NIE
		8 tyg.	4 (1,5)	267	4 (1,5)	273	1,02 (0,25; 4,13)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	n/d	NIE
BRIDGE (Mrowietz 2017; EMA 2017)		16 tyg.	49 (18,4)	267	61 (22,3)	273	0,78 (0,51; 1,19)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	n/d	NIE
<b>Populacja PPS</b>											
BRIDGE (EMA 2017)	PASI 50	3 tyg.	15 (6,1)	246	15 (5,9)	253	1,03 (0,49; 2,16)	0,002 (-0,04; 0,04)	n/d		NIE
		8 tyg.	66 (26,8)	246	81 (32,0)	253	0,78 (0,53; 1,15)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	n/d	NIE
		16 tyg.	132 (53,7)	246	159 (62,8)	253	0,68 (0,48; 0,98)	-0,09 (-0,18; -0,01)	n/d		TAK
	PASI 75	8 tyg.	17 (6,9)	246	22 (8,7)	253	0,78 (0,40; 1,51)	-0,02 (-0,06; 0,03) <sup>^^</sup>	TAK <sup>^^</sup>	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Non-inferiority	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N					
	PASI 90	16 tyg.	93 (37,8)	246	108 (42,7)	253	0,82 (0,57; 1,17)	-0,05 (-0,13; 0,04)**	TAK^^	n/d	NIE
		3 tyg.	0 (0,0)	246	0 (0,0)	253	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	n/d	NIE
		8 tyg.	4 (1,6)	246	4 (1,6)	253	1,03 (0,25; 4,16)	0,0004 (-0,02; 0,02)	n/d	n/d	NIE
		16 tyg.	45 (18,3)	246	61 (24,1)	253	0,70 (0,46; 1,09)	-0,06 (-0,13; 0,01)	n/d	n/d	NIE
<b>Populacja SAS</b>											
BRIDGE (EMA 2017)	PASI 75	16 tyg.	b/d	279	b/d	283	n/o	n/o***	^^	n/d	n/o
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*wartość dla RD (99,24% CI) wskazana przez autorów publikacji: -2,8 (-14,0; 8,4); p=0,0003 dla hipotezy *non-inferiority*

\*\* wartość dla RD (99,24% CI) wskazana przez autorów publikacji: -4,9 (-16,6; 6,8); p=0,0024 dla hipotezy *non-inferiority*

\*\*\* wartość dla RD (99,24% CI) wskazana przez autorów publikacji: -2,0 (-12,9; 9,0); p<0,0001 dla hipotezy *non-inferiority*

^ wartość dla RD (99,24% CI) wskazana przez autorów publikacji: -0,9 (-5,5; 3,6) p=0,69 dla hipotezy *non-inferiority*

^^ wartość dla RD (99,24% CI) wskazana przez autorów publikacji: -1,8 (-6,5; 2,9) p=0,46 dla hipotezy *non-inferiority*

^^^ dolna granica przedziału ufności jest wyższa niż przyjęta minimalna wartość -15,0%, zatem terapia FDM jest nie mniej skuteczna niż Fumaderm® (hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona)

---

#### **14.9.1.2. Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych**

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do zmiany wartości wskaźnika PASI względem wartości początkowych po 3, 8 i 16 tygodniach leczenia, a także po 2, 6 oraz 12 miesiącach po zakończeniu leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 98.**  
**Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Populacja FAS</b>								
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych [%]	3 tyg.	-11,8 (24,19)	267	-12,3 (22,14)	273	0,50 (-3,41; 4,41)	NIE
		8 tyg.	-30,9 (33,36)		-33,1 (31,77)		2,20 (-3,30; 7,70)	NIE
		16 tyg.	-50,8 (41,78)		-54,1 (39,94)		3,30 (-3,60; 10,20)	NIE
		2 mies. po zakończeniu leczenia	-48,5 (41,72)		-51,6 (39,87)		3,10 (-3,79; 9,99)	NIE
		6 mies. po zakończeniu leczenia	-42,7 (41,38)		-44,2 (40,60)		1,50 (-5,42; 8,42)	NIE
		12 mies. po zakończeniu leczenia	-40,6 (41,93)		-43,6 (39,19)		3,00 (-3,85; 9,85)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 14.9.1.3. PGA

Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza w 16. tygodniu stanowiło w badaniu *BRIDGE* drugi pierwszorzędowy punkt końcowy.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że badanie *BRIDGE* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny odpowiedzi w skali PGA. W badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a Fumaderm® zarówno w populacji grupy FAS jak i PPS po 8 oraz 16 tygodniach leczenia.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 99.**
**Częstość występowania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Populacja FAS</b>									
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza	8 tyg.	15 (5,6)	267	19 (7,0)	273	0,80 (0,40; 1,60)	-0,01 (-0,05; 0,03)*	NIE p=0,52
		16 tyg.	88 (33,0)	267	102 (37,4)	273	0,82 (0,58; 1,17)	-0,04 (-0,12; 0,04)	NIE
<b>Populacja PPS</b>									
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza	8 tyg.	12 (4,9)	246	19 (7,5)	253	0,63 (0,30; 1,33)	-0,03 (-0,07; 0,02)**	NIE p=0,22
		16 tyg.	80 (32,5)	246	100 (39,5)	253	0,74 (0,51; 1,06)	-0,07 (-0,15; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*wg publikacji EMA 2017 wskazano RD (95%CI): -1,3 (-5,4; 2,7)

\*\*wg publikacji EMA 2017 wskazano RD (95%CI): -2,6 (-6,8; 1,6)

#### 14.9.1.4. Jakość życia mierzona w skali DLQI

W badaniu *BRIDGE* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla średniej zmiany wartości wskaźnika DLQI po 3, 8 oraz 16 tygodniach stosowania leczenia.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 100.**  
**Wskaźnik DLQI**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Populacja FAS</b>								
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Wskaźnik DLQI	16 tyg.	5,4 (6,07)	253	6,0 (7,17)	258	-0,60 (-1,75; 0,55)*	NIE p=0,2733
		2 mies. po zakończeniu leczenia	4,8 (5,57)	139	5,4 (6,12)	142	-0,60** (-1,97; 0,77)	NIE p=0,3415
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w publikacji EMA wskazano MD (95% CI): -0,64 (-1,79; 0,51)

\*\*w publikacji EMA wskazano MD (95% CI): -0,64 (-2,12; 0,74)

#### 14.9.1.5. Wskaźnik BSA

W badaniu *BRIDGE* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami dla średniej zmiany wartości wskaźnika BSA względem wartości początkowych, w grupie chorych przyjmujących FDM oraz przyjmujących Fumaderm® po 3, 8 oraz 16 tygodniach leczenia.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 101.**

**Zmiana wskaźnika powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja FAS								
BRIDGE (EMA 2017)	Zmiana wskaźnika powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi względem wartości początkowych [%]	3 tyg.	-0,5 (5,02)	267	-0,5 (3,63)	273	0,0000 (-0,74; 0,74)	NIE
		8 tyg.	-4,1 (7,56)	243	-3,5 (6,20)	252	-0,60 (-1,82; 0,62)	NIE
		16 tyg.	-13,2 (12,07)	190	-11,3 (10,25)	197	-1,90 (-4,13; 0,33)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

---

#### **14.9.1.6. Sukces terapeutyczny, remisja choroby oraz pogorszenie łuszczycy po zakończeniu leczenia**

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu sukcesu terapeutycznego w grupach chorych przyjmujących FDM oraz Fumaderm® w czasie 3, 8 i 16 tygodni oraz po 2 miesiącach po zakończeniu leczenia. Nie odnotowano również istotnej różnicy w częstości występowania remisji choroby oraz pogorszenia zmian łuszczycowych.

Szczegółowe dane zestawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 102.**  
**Częstość występowania sukcesu terapeutycznego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Populacja FAS</b>									
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	<b>Sukces terapeutyczny</b>	3 tyg.	1 (0,4)	267	0 (0,0)	273	7,56 (0,15; 380,9)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE p=0,317
		8 tyg.	15 (5,6)		19 (7,0)		0,80 (0,40; 1,60)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE p=0,415
		16 tyg.	89 (33,3)		104 (38,1)		0,81 (0,57; 1,16)	-0,05 (-0,13; 0,03)	NIE p=0,218
		2 mies. po zakończeniu leczenia	73 (27,3)		89 (32,6)		0,78 (0,54; 1,13)	-0,05 (-0,13; 0,02)	NIE p=0,187
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**Tabela 103.**  
**Wskaźnik remisji choroby**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Populacja FAS</b>									
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	<b>Remisja choroby</b>	3 tyg.	0 (0,0)	267	0 (0,0)	273	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		8 tyg.	1 (0,4)		0 (0,0)		7,56 (0,15; 380,94)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE p=0,317



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		16 tyg.	17 (6,4)		21 (7,7)		0,82 (0,42; 1,58)	-0,01 (-0,06; 0,03)*	NIE p=0,563
		2 mies. po zakończeniu leczenia	16 (6,0)		19 (7,0)		0,85 (0,43; 1,69)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE p=0,602
Populacja PPS									
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Remisja choroby</b>	16 tyg.	16 (6,5)	246	21 (8,3)	253	0,77 (0,39; 1,51)	-0,02 (-0,06; 0,03)**	NIE p=0,52
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*wg publikacji EMA 2017 RD wynosi -1,3

\*\* wg publikacji EMA 2017 RD wynosi -1,8

#### Tabela 104.

#### Częstość występowania pogorszenia zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia (ang. rebound)</b>	2 mies. po zakończeniu leczenia	3 (1,1)	267	6 (2,2)	273	0,51 (0,13; 2,04)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

---

## **14.9.2. Ocena bezpieczeństwa**

### **14.9.2.1. Zgon**

W badaniu *BRIDGE* odnotowano jeden przypadek zgonu w grupie chorych przyjmujących Fumaderm®. W grupie stosującej FDM nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą chorych przyjmujących Fumaderm® dla częstości występowania zgonu.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 105.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
BRIDGE (EMA 2017)	Zgony w czasie trwania leczenia ogółem*	16 tyg.	0 (0,0)	279	1 (0,4)**	283	0,14 (0,003; 6,92)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dotyczy zgonów odnotowanych w czasie trwania leczenia lub w czasie do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego produktu

\*\*chory zmarł w wyniku podwójnego niedokrwienia. Zdarzenie nie zostało uznane jako związane z leczeniem

### 14.9.2.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *BRIDGE* odnotowano 4 ciężkie działania niepożądane, wszystkie wystąpiły w grupie przyjmujących Fumaderm®. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania tych zdarzeń pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 106.**

**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BRIDGE</i> (Mrowietz 2017)	Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem	16 tyg.	0 (0,0)	279	3	283	0,14 (0,01; 1,32)	-0,01 (-0,02; 0,003)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
<i>BRIDGE</i> (Mrowietz 2017)	Ciężka nadżerka błony śluzowej żołądka	16 tyg.	0 (0,0)	279	1 (0,4)	283	0,14 (0,003; 6,92)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ciężkie zapalenie błony śluzowej żołądka		0 (0,0)	279	1 (0,4)	283	0,14 (0,003; 6,92)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ciężkie wrzody żołądka		0 (0,0)	279	1 (0,4)	283	0,14 (0,003; 6,92)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
	Ciężkie zapalenie żołądka i dwunastnicy		0 (0,0)	279	1 (0,4)	283	0,14 (0,003; 6,92)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 14.9.2.3. Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą chorych przyjmujących Fumaderm® dla częstości występowania większości działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia. Jedyną różnicę odnotowano w występowaniu u chorych przyjmujących FDM parestezji (klasyfikowanej jako zaburzenie układu nerwowego).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 107.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem</b>	16 tyg.	206 (73,8)	279	209 (73,9)	283	1,00 (0,69; 1,46)	-0,0002 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Zakażenia</b>	16 tyg.	0 (0,0)	279	2 (0,7)	283	0,14 (0,01; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,005)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Ogółem</b>	16 tyg.	46 (16,5)	279	47 (16,6)	283	0,99 (0,64; 1,55)	-0,001 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
	<b>Limfopenia</b>		25 (9,0)		28 (9,9)		0,90 (0,51; 1,58)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	<b>Eozynofilia</b>		25 (9,0)		15 (5,3)		1,76 (0,91; 3,41)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Ogółem</b>	16 tyg.	26 (9,3)	279	15 (5,3)	283	1,84 (0,95; 3,55)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE
	<b>Ból głowy</b>		11 (3,9)		9 (3,2)		1,25 (0,51; 3,06)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	<b>Parestezje</b>		10 (3,6)		3 (1,1)		3,47 (0,94; 12,74)	0,03 (0,0004; 0,05)	33 (20; 2500)	TA K
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Ogółem</b>	16 tyg.	60 (21,5)	279	48 (17,0)	283	1,34 (0,88; 2,05)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
	<b>Zaczerwienienie</b>		51 (18,3)		44 (15,5)		1,22 (0,78; 1,89)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
	<b>Uderzenia gorąca</b>		7 (2,5)		5 (1,8)		1,43 (0,45; 4,56)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>	<b>Ogółem</b>	16 tyg.	169 (60,6)	279	170 (60,1)	283	1,02 (0,73; 1,43)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
	<b>Biegunka</b>		103 (36,9)		109 (38,5)		0,93 (0,66; 1,31)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Ból nadbrzusza		55 (19,7)		59 (20,8)		0,93 (0,62; 1,41)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
	Ból brzucha		54 (19,4)		43 (15,2)		1,34 (0,86; 2,08)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
	Nudności		30 (10,8)		24 (8,5)		1,30 (0,74; 2,29)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
	Wzdęcia		15 (5,4)		16 (5,7)		0,95 (0,46; 1,96)	-0,003 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
	Wymioty		12 (4,3)		17 (6,0)		0,70 (0,33; 1,50)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Dyskomfort w obrębie brzucha		8 (2,9)		11 (3,9)		0,73 (0,29; 1,84)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Napięcie w obrębie brzucha		4 (1,4)		9 (3,2)		0,44 (0,13; 1,46)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	Niestrawność		6 (2,2)		4 (1,4)		1,53 (0,43; 5,49)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zaparcia		6 (2,2)		4 (1,4)		1,53 (0,43; 5,49)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zaburzenie żołądkowo-jelitowe		2 (0,7)		8 (2,8)		0,25 (0,05; 1,18)	-0,02 (-0,04; 0,001)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
BRIDGE (EMA 2017)	Ogółem	16 tyg.	60 (21,5)	279	55 (19,4)	283	1,14 (0,75; 1,71)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
	Rumień		26 (9,3)		22 (7,8)		1,22 (0,67; 2,21)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Świąd		19 (6,8)		19 (6,7)		1,02 (0,53; 1,96)	0,001 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Uczucie pieczenia		21 (7,5)		18 (6,4)		1,20 (0,62; 2,30)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
BRIDGE (EMA 2017)	Ogółem	16 tyg.	25 (9,0)	279	20 (7,1)	283	1,29 (0,70; 2,39)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Zmęczenie		10 (3,6)		5 (1,8)		2,07 (0,70; 6,13)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Uczucie gorąca		6 (2,2)		6 (2,1)		1,01 (0,32; 3,18)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach laboratoryjnych</b>										

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>BRIDGE</i> (EMA 2017)	Ogółem	16 tyg.	30 (10,8)	279	25 (8,8)	283	1,24 (0,71; 2,17)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
	Podwyższenie enzymów wątrobowych		6 (2,2)		9 (3,2)		0,67 (0,23; 1,91)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej		7 (2,5)		5 (1,8)		1,43 (0,45; 4,56)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy		4 (1,4)		7 (2,5)		0,57 (0,17; 1,98)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

#### 14.9.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą chorych przyjmujących Fumaderm® w czasie 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 108.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BRIDGE (EMA 2017; Mrowietz 2017)</i>	<b>Ciężkie zdarzenie niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem*</b>	16 tyg.	9 (3,2)	279	8 (2,8)	283	1,15 (0,44; 3,01)	0,004 (-0,02; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji EMA 2017 podano informację, że jednym ciężkim TEAE raportowanym u więcej niż 1 chorego w dowolnej grupie było migotanie przedsionków (zdarzenie wystąpiło u 2 chorych w grupie FDM);



---

#### 14.9.2.5. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą chorych przyjmujących Fumaderm®. Jedyną różnicę istotną statystycznie (na niekorzyść grupy stosującej FDM) odnotowano dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w podgrupie chorych o ciężkim stopniu nasilenia łuszczycy według skali PASI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 109.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia</b>	Ogółem	16 tyg.	234 (83,9)	279	238 (84,1)	283	0,98 (0,63; 1,54)	-0,002 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>BRIDGE (EMA 2017)</i>		≤18-<40 r.ż.		96 (80,7)	119	88 (85,4)	103	0,71 (0,35; 1,45)	-0,05 (-0,15; 0,05)	n/d	NIE
		≤40-<65 r.ż.		115 (87,1)	132	129 (81,6)	158	1,52 (0,79; 2,91)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		≥65 r.ż.		23 (82,1)	28	21 (95,5)	22	0,22 (0,02; 2,03)	-0,13 (-0,30; 0,03)	n/d	NIE
		Mężczyźni		138 (79,3)	174	147 (79,5)	185	0,99 (0,59; 1,65)	-0,002 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
		Kobiety		96 (91,4)	105	91 (92,9)	98	0,82 (0,29; 2,29)	-0,01 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Umiarkowany stopień nasilenia łuszczycy (PASI)		195 (83,3)	234	205 (88,4)	232	0,66 (0,39; 1,12)	-0,05 (-0,11; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężki stopień nasilenia łuszczycy (PASI)		39 (86,7)	45	33 (64,7)	51	3,55 (1,26; 9,97)	0,22 (0,06; 0,38)		TAK
		Umiarkowany stopień nasilenia łuszczycy (PGA)		138 (82,6)	167	145 (86,8)	167	0,72 (0,40; 1,32)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
		Ciężki stopień nasilenia łuszczycy (PGA)		96 (85,7)	112	93 (80,2)	116	1,48 (0,74; 2,98)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
<i>BRIDGE (EMA 2017; Mrowietz 2017)</i>	Łagodny stopień nasilenia	Ogółem		186 (66,7)	279	190 (67,1)	283	0,98 (0,69; 1,39)	-0,005 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
BRIDGE (EMA 2017)	Umiarkowany stopień nasilenia	Ogółem		133 (47,7)	279	135 (47,7)	283	1,00 (0,72; 1,39)	-0,0003 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE	
	Ciężki stopień nasilenia	Ogółem		42 (15,1)	279	34 (12,0)	283	1,30 (0,80; 2,11)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE	
	Prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem		67 (24,0)	279	69 (24,4)	283	0,98 (0,67; 1,44)	-0,004 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>												
BRIDGE (EMA 2017)	<b>Nowotwór złośliwy</b>		Ogółem	16 tyg.	0 (0,0)	279	1 (0,4) <sup>‡</sup>	283	0,14 (0,003; 6,92)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>												
BRIDGE (Mrowietz 2017)	<b>Limfopenia</b>		Ogółem	16 tyg.	28 (10,0)**	279	30 (10,6)***	283	0,94 (0,55; 1,62)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	<b>Eozynofilia</b>		Ogółem	16 tyg.	25 (9,0)	279	17 (6,0)	283	1,54 (0,81; 2,92)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>												
BRIDGE (Mrowietz 2017)	<b>Ból głowy</b>		Ogółem	16 tyg.	23 (8,2)	279	23 (8,1)	283	1,02 (0,56; 1,86)	0,001 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>												
BRIDGE (Mrowietz 2017)	<b>Zaczerwienienie</b>		Ogółem	16 tyg.	51 (18,3)	279	46 (16,3)	283	1,15 (0,74; 1,79)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>												

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
BRIDGE (Mrowietz 2017)	Zapalenie jamy ustnej i gardła	Ogółem	16 tyg.	18 (6,5)	279	23 (8,1)	283	0,78 (0,41; 1,48)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
BRIDGE (EMA 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	16 tyg.	169 (60,6)	279	170 (60,1)	283	1,02 (0,73; 1,43)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
BRIDGE (Mrowietz 2017)	Biegunka	Ogółem	16 tyg.	108 (38,7)	279	113 (39,9)	283	0,95 (0,68; 1,33)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
	Ból nadbrzusza	Ogółem	16 tyg.	56 (20,1)	279	64 (22,6)	283	0,86 (0,57; 1,29)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
	Ból brzucha	Ogółem	16 tyg.	55 (19,7)	279	45 (15,9)	283	1,30 (0,84; 2,00)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Nudności	Ogółem	16 tyg.	30 (10,8)	279	24 (8,5)	283	1,30 (0,74; 2,29)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
	Wzdęcia	Ogółem	16 tyg.	15 (5,4)	279	16 (5,7)	283	0,95 (0,46; 1,96)	-0,003 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
	Wymioty	Ogółem	16 tyg.	13 (4,7)	279	19 (6,7)	283	0,68 (0,33; 1,40)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątrobowe</b>											
BRIDGE (EMA 2017)	Uraz wątrobowy <sup>†</sup>	Ogółem	16 tyg.	21 (7,5)	279	26 (9,2)	283	0,80 (0,44; 1,47)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>											
BRIDGE (Mrowietz 2017)	Świąd	Ogółem	16 tyg.	24 (8,6)	279	28 (9,9)	283	0,86 (0,48; 1,52)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	Rumień	Ogółem	16 tyg.	27 (9,7)	279	23 (8,1)	283	1,21 (0,68; 2,17)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Uczucie pieczenia	Ogółem	16 tyg.	22 (7,9)	279	20 (7,1)	283	1,13 (0,60; 2,11)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>											

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>BRIDGE (Mrowietz 2017)</i>	<b>Białkomocz</b>	Ogółem	16 tyg.	4 (1,4)	279	6 (2,1)	283	0,67 (0,19; 2,41)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*w publikacji przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u  $\geq 5\%$  chorych w dowolnej z grup

\*\*w tym 3 (1,1%) chorych o ciężkim stopniu nasilenia (liczba limfocytów  $< 0,5 \times 10^9/l$ )

\*\*\*w tym u 2 (0,7%) chorych o ciężkim stopniu nasilenia (liczba limfocytów  $< 0,5 \times 10^9/l$ )

†w publikacji EMA 2017 podano informację, że większość zdarzeń uznano za związane z leczeniem oraz że większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane

‡u chorego wystąpiło znamię dysplastyczne określone jako łagodne, nieciężkie i niezwiązane z leczeniem

### 14.9.2.6. Parametry laboratoryjne

W publikacji *EMA 2017* podano informację, że w badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w zakresie ciśnienia krwi, tętna czy temperatury ciała.

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla częstości występowania u chorych stężenia limfocytów poniżej  $0,7 \times 10^9/l$  pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą stosującą Fumaderm®.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 110.**  
Częstość występowania u chorych stężenia limfocytów poniżej  $0,7 \times 10^9/l$

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	FDM		Fumaderm®		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>BRIDGE</i> (Mrowietz 2017)	Stężenie limfocytów poniżej $0,7 \times 10^9/l$ *	16 tyg.	22 (7,9)	279	21 (7,4)	283	1,07 (0,57; 1,99)	0,005 (-0,04; 0,05)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*według dostępnych danych, po zakończeniu leczenia FDM liczba białych krwinek powróciła do prawidłowych wartości;

### 14.9.3. Podsumowanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania Skilarence® vs Fumaderm®

W ramach analizy wykazano, że hipoteza *non-inferiority* wobec pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest ocena PASI 75 dla 8 oraz 16 tygodni została spełniona, jako że dolna granica dwustronnego przedziału ufności w populacji FAS oraz PPS wynosiła powyżej - 15,0%, co oznacza, że interwencja FDM jest nie mniej skuteczna niż Fumaderm®.

Dla drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego – oceny aktywności choroby w skali PGA nie podano założeń dotyczących testowania hipotezy *non-inferiority*, w czasie 8 oraz 16 tygodni nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy w osiągnięciu wyniku 0 lub 1 w tej skali pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą chorych przyjmujących Fumaderm®, na podstawie czego, można wnioskować, że interwencja FDM jest nie mniej skuteczna niż Fumaderm®.

Do ocenianych drugorzędowych punktów końcowych należało osiągnięcie wyniku w skali PASI 50, PASI 90, zmiana wyniku w skali PASI, ocena jakości życia w skali DLQI, aktywność choroby w skali BSA oraz remisję, sukces terapeutyczny oraz pogorszenie choroby. Dla drugorzędowych punktów końcowych nie podano założeń dotyczących testowania hipotezy *non-inferiority*, w związku z tym o nie mniejszej skuteczności wnioskowano na podstawie istotności statystycznej. W badaniu wykazano brak istotnej różnicy statystycznej w ocenie w skali PASI 50, PASI 90 dla 3, 8 oraz 16 tygodni. Analiza wykazała również brak statystycznej różnicy w średniej zmianie wskaźnika PASI dla 3, 8 oraz 16 tygodni leczenia, a także dla 2, 6 oraz 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie powierzchni ciała dotkniętej zmianami łuszczycowymi, ocenianymi w skali BSA, jakości życia ocenianej w skali DLQI. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano również w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego, wystąpienia remisji choroby oraz pogorszenia choroby.

Ocena bezpieczeństwa została wykonana dla 16 tygodni leczenia. Dla większości ocenianych punktów końcowych w profilu bezpieczeństwa ni odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości ich występowania. Jediną różnicę istotną statystycznie (na niekorzyść grupy stosującej FDM) odnotowano dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w podgrupie chorych o ciężkim stopniu nasilenia łuszczycy według skali PASI, natomiast jedyną istotną statystycznie różnicę w występowaniu działań niepożądanych odnotowano w przypadku występowania parestezji (również na niekorzyść grupy stosującej FDM). Na podstawie otrzymanych wyników można zatem wnioskować, że terapia FDM nie jest mniej bezpieczna od terapii lekiem Fumaderm®.

## 14.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 14.10.1. Etap I

Tabela 111.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Al-Jaderi 2017</i> [31]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe dotyczące wykorzystania FDM w leczeniu różnych chorób (w tym stwardnienia rozsianego, łuszczycy i nowotworów)
<i>Gold 2015</i> [32]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące oceny wpływu terapii FDM u szczurów oraz ludzi chorych na stwardnienie rozsiane, łuszczycę, RZS oraz zdrowych na zagadnienia związane z płodnością. Nie przedstawiono oddzielnie wyników uzyskanych u chorych na łuszczycę.
<i>Mrowietz 1999</i> [33]	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne dotyczące terapii łuszczycy z zastosowaniem estrów kwasu fumarowego
<i>Sbidian 2015</i> [34]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego opracowanego przez Cochrane Collaboration (do analizy włączono przegląd systematyczny <i>Sbidian 2017</i> będący pełną wersją opracowania)
<i>Tan 2016</i> [35]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
<i>Volc 2016</i> [36]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym



## 14.10.2. Etap II

Tabela 112.

### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Altmeyer 1994</i> [55]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane dotyczące porównania FAE względem placebo, w którym sposób dostosowania dawki był niezgodny z zalecanym w ChPL (już w 2 tygodniu rozpoczęto podawanie chorym dawki 120 mg FDM, podczas gdy CHPL przewiduje zastosowanie wysokiej dawki dopiero od czwartego tygodnia).
<i>Balasubramaniam 2004</i> [56]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne dotyczące opisu 12 przypadków osób chorych na łuszczycę o ciężkim nasileniu, u których zastosowano terapię estrami kwasu fumarowego
<i>Eppigna 2017</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania próbek kału chorych na łuszczycę względem zdrowych osób w celu oceny wpływu FDM na <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Gambichler 2012</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania estrów kwasu fumarowego u chorych na łuszczycę vs u osób zdrowych
<i>Lijnen 2015</i> [60]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne, dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Fumaderm. U połowy chorych zastosowano dawkowanie leku powyżej dawki zalecanej w ChPL, tj. powyżej 720 mg (mediana dawki wynosiła 740 mg (600-1680 mg))
<i>Mrowietz 1998</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, prospektywne, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa estrów kwasu fumarowego w okresie obserwacji nie dłuższym niż zaprezentowany w badaniu <i>BRIDGE</i> , tj. w czasie 16 tygodni
<i>Mrowietz 2007</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne dotyczące terapii łuszczycy z zastosowaniem estrów kwasu fumarowego
<i>Nieboer 1990</i> [63]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane dotyczące porównania FDMAE-EC (monoterapia) względem FAC-EC, w którym sposób dostosowania dawki nie był zgodny z zalecanym w ChPL (dawkowanie rozpoczęło od dawki 120 mg, podczas gdy ChPL zaleca rozpoczęcie leczenia od 30 mg)
<i>Nugteren-Huying 1990</i> [64]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane dotyczące porównania FDMAE (monoterapia) względem FAC, w którym sposób dostosowania dawki nie był zgodny z zalecanym w ChPL (dawkowanie rozpoczęło od dawki 120 mg, podczas gdy ChPL zaleca rozpoczęcie leczenia od 30 mg)
<i>Thio 1995</i> [65]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące leku Fumaderm, 1R, n=83, różne okresy obserwacji; w którym sposób dostosowania dawki nie był zgodny z zalecanym w ChPL (dawkowanie rozpoczęło od dawki 120 mg, podczas gdy ChPL zaleca rozpoczęcie leczenia od 30 mg)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Dickel 2018</i> [57]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne dotyczące oceny bezpieczeństwa u chorych poddanych terapii FDM, gdzie większość chorych nie była poddana wcześniej żadnej terapii systemowej

### 14.10.3. Etap III

Tabela 113.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Almirall 2017</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny UST w kohorcie chorych na łuszczycę pochodzących z Hiszpanii, u których stwierdzono współwystępowanie ŁZS
<i>Asahina 2015</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Kontynuacja badania RCT włączonego do NMA ( <i>Asahina 2010</i> ), dotyczącego porównania ADA vs PLC. Przedstawiono wyniki dla 24 i 52 tygodni.
<i>Atalay 2017</i> [113]	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT dotyczące chorych na łuszczycę o łagodnym nasileniu (PASI ≤ 5 i DLQI ≤ 5)
<i>Burden 2017</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania <i>de Vries 2016</i>
<i>CHAMPION (Reich 2010)</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>CHAMPION (Saurat 2008)</i> włączonego do analizy. Nie zawiera dodatkowych wyników uwzględnionych w analizie
<i>Chaudhari (Gottlieb 2003)</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Chaudhari 2001</i> zawierająca wyniki z okresu od 10 do 26 tygodni
<i>CIMPACT (Lebwohl 2018)</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane <i>CIMPACT</i> dotyczące porównania CZP względem ETA i względem PLC, w którym grupa chorych zrandomizowana do grupy ETA nie była zaślepiona (w badaniu uczestniczyło mniej niż 80% chorych nieleczonych uprzednio biologicznie)
<i>CRYSTEL (Ortonne 2008)</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA podawanego w sposób ciągły względem ETA, który był przez chorych przyjmowany z przerwą
<i>Elewski 2007</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Kontynuacja innego badania ( <i>Papp 2005</i> i <i>Leonardi 2003</i> ); przedstawiono wyniki po okresie kontrolowanym PLC
<i>EXPRESS (Rich 2008)</i> [154]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>EXPRESS (Reich 2005)</i> dotycząca chorych na łuszczycę plackowatą, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność łuszczycy paznokci. W publikacji analizowano korelację pomiędzy skalą PASI a NPSI (ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci)

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Gordon 2006 (Menter 2010)</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Gordon 2006</i> ; dotycząca oceny związku PASI z depresją; brak dodatkowych danych do uwzględnienia w analizie
<i>Gordon 2006 (Shihiar 2007)</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Gordon 2006</i> . W analizie uwzględniono wyniki wyłącznie z publikacji głównej
<i>Gordon 2006b</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Kontynuacja badania randomizowanego dotyczącego porównania ETA vs PLC (12 tyg.). Po tym okresie chorzy zostali rerandomizowani do terapii ETA. Przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji 12-24 tyg.
<i>Gordon 2017</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i>
<i>Gottlieb 2017</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań <i>UNCOVER 2</i> i <i>UNCOVER 3</i> dla punktów końcowych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy
<i>Guenther 2011</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne wyników badań <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>
<i>Guenther 2017</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wyników badań <i>UNCOVER 2</i> i <i>UNCOVER 3</i> , dla których dostępne z publikacji głównych wyniki są wystarczające
<i>Iharashi 2012 (Nakagawa 2012)</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Igarashi 2012</i> . Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA
<i>Krueger 2007</i> [132]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane, w którym chorzy zostali przydzieleni do 4 grup: pojedyncza dawka UST w dawce 45 mg lub 90 mg oraz UST w dawce 45 lub 90 mg 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie (dawkowanie niezgodne ze zarejestrowanym oraz niezgodne z przedstawionym w Programie lekowym)
<i>Leonardi 2003 (Feldman 2005)</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Leonardi 2003</i> , w której nie przedstawiono wyniki oceny jakości życia w skali DLQI, w sposób uniemożliwiający wykorzystanie ich w NMA
<i>Leonardi 2003 (Krueger 2006)</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Leonardi 2003</i> , dotyczącego porównania ETA vs PLC, zawierająca wyniki dla okresu obserwacji od 24 tygodni wzwyż
<i>Leonardi 2011</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane dotyczące porównania ADA względem PLC u chorych na łuszczycę plackowatą dłoni i stóp. Nie przedstawiono wyników w skali PASI. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących wcześniej stosowanej terapii biologicznej.
<i>Leonardi 2012 (Langley 2015)</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Leonardi 2012</i> , w której przedstawiono wyniki analizy <i>post-hoc</i> dla chorych z łuszczycą skóry głowy i paznokci
<i>Leonardi 2012 (Zhu 2014)</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Leonardi 2012</i>

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Leonardi 2012</i> [139]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane 2 fazy dotyczące porównania IKS vs PLC, w którym sposób dawkowania nie był zgodny z przedstawionym w ChPL Taltz® (podawano interwencję badaną w dawkach 10, 25, 75, lub 150 mg, w tygodniach 0, 2, 4, 8, 12, podczas gdy zgodnie z ChPL zalecana dawka to 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
<i>LIBERATE (Reich 2017)</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>LIBERATE</i> zawierająca wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 16 tygodni
<i>Mease 2000</i> [140]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA vs PLC, u chorych na ŁZS, w którym dodatkowo dla części chorych z BSA>3 przeprowadzono analizę PASI. Kryteria włączenia dotyczą chorych na ŁZS
<i>Menter 2017</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań <i>UNCOVER 1-3</i>
<i>Papp 2005 (Krueger 2005)</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Papp 2005</i> . W analizie uwzględniono wyniki wyłącznie z publikacji głównej
<i>Papp 2017</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie zbiorcze wyników badań <i>UNCOVER 1-3</i>
<i>Paul 2017</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań <i>UNCOVER 2</i> i <i>UNCOVER 3</i> , w której wyniki te zostały przedstawione łącznie
<i>PHOENIX 2 (Langley 2015)</i> [133])	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PHOENIX 2</i> , będącego badaniem randomizowanym dotyczącym porównania UST względem placebo w populacji chorych, spośród których blisko 40% było wcześniej leczonych lekami biologicznymi. Publikacja zawiera dane dotyczące okresu obserwacji wynoszącego 5 lat
<i>PHOENIX-1 (Lebwohl 2010)</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane (publikacja do badania <i>PHOENIX 1</i> ), dotyczące porównania UST względem PLC. Udział chorych wcześniej leczonych lekami biologicznymi w populacji uczestników badania wynosił ok. 50%. Nie zawarto wyników wykorzystanych w analizie
<i>PHOENIX-2 (Langley 2010)</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PHOENIX 2</i> , będącego badaniem randomizowanym dotyczącym porównania UST względem placebo w populacji chorych, spośród których blisko 40% było wcześniej leczonych lekami biologicznymi
<i>PIECE (de Vries 2017)</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane w którym uczestniczyło w grupie ETA 78,3% chorych wcześniej nie poddanych terapii biologicznej. Brak wyników bezpieczeństwa w okresie krótszym niż 24 tygodnie.

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>PRESTA (Sterry 2010)</i> [157]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA 50 mg BIW/QW względem ETA 50 mg QW/QW, w którym uczestniczyli chorzy na łuszczycę ze współistniejącym ŁZS
<i>PRISTINE (Kemeny 2015)</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania randomizowanego <i>PRISTINE (Strohal 2013)</i> , dotyczące porównania ETA QW/QW względem ETA BIW/QW; w publikacji przedstawiono dane do subpopulacji ze względu na kraj pochodzenia uczestników (Asian, Central European and Latin American)
<i>PRISTINE (Thaci 2014)</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PRISTINE</i> , dotycząca oceny jakości snu u chorych na łuszczycę plackowatą leczonych etanerceptem
<i>REVEAL (Armstrong 2016)</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> zawierająca dane w podgrupach ze względu na region ciała dotknięty chorobą oraz jakości życia i jej związku z PASI
<i>REVEAL (Kimball 2011)</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> dotycząca oceny wpływu chorób współistniejących na skuteczność leczenia
<i>REVEAL (Menter 2010)</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do <i>REVEAL (Menter 2008)</i> . W analizie uwzględniono wyniki wyłącznie z publikacji głównej
<i>REVEAL (Mostafa 2016)</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> dotycząca oceny wpływu immunogenności na farmakokinetykę ADA
<i>REVEAL (Revicki 2008)</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> dotycząca oceny jakości życia (SF-36 (ang. 36-Item Short-Form Health Survey) – kwestionariusz oceny stanu zdrowia)
<i>Shikier 2006</i> [156]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane II fazy, dotyczące porównania 2 dawek ADA względem PLC (nie przedstawiono danych o zastosowanych dawkach ADA, jak również nie przedstawiono wyników w podziale ze względu na zastosowaną dawkę). Publikacja zawiera analizę korelacji punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej z jakością życia
<i>SPIRIT (Feldman 2005b)</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Gottlieb 2004</i> , będącego badaniem randomizowanym dotyczącym porównania INF vs PLC, w którym powyżej 30% chorych było uprzednio leczonych lekami biologicznymi. Brak wyników do uwzględnienia w analizie
<i>SPIRIT (Gottlieb 2004)</i> [123]	N156 niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane dotyczące porównania INF vs PLC, w którym powyżej 30% chorych było uprzednio leczonych lekami biologicznymi, w którym nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa w okresie krótszym niż 30 tygodni
<i>Strober 2017</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań randomizowanych <i>ERASURE</i> i <i>FIXTURE</i> dla okresów obserwacji wynoszących 24 i 52 tygodnie

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Torii 2010</i> [160]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania INF względem PLC u 54 chorych, z czego 37 chorych na łuszczycę oraz 17 chorych na ŁZS
<i>Tyring 2006 (Tyring 2007)</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Tyring 2006</i> dotycząca oceny ETA vs PLC w okresie obserwacji wynoszącym 96 tygodni
<i>UNCOVER 3 (Reich 2018)</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>UNCOVER 3</i> nie zawierająca dodatkowych danych do NMA
<i>UNCOVER 3 (Valenzuela 2017)</i> [162]	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy chorych
<i>UNCOVER-3 (Blauvelt 2017)</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>UNCOVER 3</i> , w której przedstawiono wyniki badania w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni
<i>van der Kerkhof 2016</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>UNCOVER 3</i> , w którym nie przedstawiono wyników dla PASI (badanie dotyczy chorych z objawami łuszczycy paznokci)
<i>VOYAGE 1 (Papp 2018)</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>VOYAGE 1</i> nie zawierająca dodatkowych danych do NMA
<i>Zhou 2010</i> [163]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna, dotycząca populacji chorych uczestniczących w badaniach <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i> (w zależności od grupy 40-60% chorych leczonych uprzednio lekami biologicznymi); wyniki przedstawiono łącznie dla obydwu badań

## 14.11. Skale oceny jakości badań

**Tabela 114.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 115.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja		
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie	
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie	
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze		Tak Częściowo tak	

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie Włączono jedynie NSRI/RCT
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	



- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeгляdu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 116.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 117.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 118.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE</b>			
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
<b>Dobór próby</b>			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	..... (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu)	*	.....

	chirurgicznego)		(max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 119.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		

Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 120.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich</li> </ul>

<p>wiarygodności (+2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>
--

**Tabela 121.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w czasie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. other bias)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 122.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 14.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 123.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

**Tabela 124.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

## 14.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 125.**  
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań











Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)







<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdział 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.3, 3.7, 14.4
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział 6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 14.2, 14.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział 3.3.3, 3.4.3, 0
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 14.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 14.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 14.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 14.6

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 14.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 14.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 14.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 14.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 0, 5, 6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 10

## 15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	25
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	29
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III .....	37
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy .....	46
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>BRIDGE</i> .....	47
<b>Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>BRIDGE</i> wg zaleceń Cochrane .....</b>	<b>58</b>
 .....	61
 .....	62
 .....	63
 .....	64
 .....	65
 .....	67
 .....	69
 .....	70
 .....	71
 .....	71

---

  .....73	73
<b>Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane</b> .....	79
Tabela 19. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	83
  .....87	87
Tabela 21. Wynik w skali DLQI .....	89
Tabela 22. Zmiana wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych .....	90
Tabela 23. Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI .....	91
Tabela 24. Częstość występowania pogorszenia łuszczycy po zakończeniu leczenia .....	93
Tabela 25. Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych .....	95
Tabela 26. Częstość występowania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza .....	97
Tabela 27. Wskaźnik remisji choroby .....	99
Tabela 28. Zmiana wskaźnika powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi względem wartości początkowych .....	101
Tabela 29. Częstość występowania sukcesu terapeutycznego.....	103
Tabela 30. Częstość występowania zgonów w czasie trwania leczenia.....	105
Tabela 31. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	105
Tabela 32. Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	107

---

Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....112

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ..... 114



  
 .....118
   
 .....120
   
 .....122
   
 .....124
   
 .....126
   
 .....128
   
 .....131
   
 .....132
   
 .....132
   
 .....133
   
 .....134
   
 .....135

Tabela 47. Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI 75 ..... 137

Tabela 48. Odpowiedź PASI ..... 138

Tabela 49. Wynik w skali DLQI ..... 139

Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego ..... 140







Tabela 51. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem ..... 141

---

<b>Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit .....</b>	<b>141</b>
<b>Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego .....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń naczyń krwionośnych.....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 56. Częstość występowania ogólnych i stanów w miejscach podania .....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń w wynikach laboratoryjnych .....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń niepożądanych ogółem .....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego .....</b>	<b>145</b>
<b>Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego .....</b>	<b>147</b>
<b>Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka.....</b>	<b>147</b>
<b>Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń naczyń krwionośnych.....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 63. Częstość występowania zaburzeń serca .....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 64. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 65. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych .....</b>	<b>150</b>
<b>Tabela 66. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania</b>	<b>151</b>
<b>Tabela 67. Częstość występowania zaburzeń w badaniach laboratoryjnych.....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 68. Częstość występowania dużych zdarzeń niepożądanych.....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 69. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem.....</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 70. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit .....</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 71. Częstość występowania zaburzeń naczyń krwionośnych.....</b>	<b>156</b>
<b>Tabela 72. Częstość występowania zaburzeń w ciąży, porożu i okresie poporodowym .....</b>	<b>157</b>

---

---

<b>Tabela 73. Częstość występowania zaburzeń w procedurach medycznych i chirurgicznych .....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 74. Częstość występowania zaburzeń w procedurach medycznych i chirurgicznych .....</b>	<b>158</b>
<b>Tabela 75. Częstość występowania zaburzeń w badaniach laboratoryjnych.....</b>	<b>158</b>
Tabela 76. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych fumaranem dimetylu .....	165
Tabela 77 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fumaranu dimetylu w populacji docelowej .....	189
Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	190
<b>Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....</b>	<b>190</b>
Tabela 80. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	191
Tabela 81. Charakterystyka i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	193
<b>Tabela 82. Skala AMSTAR 2.....</b>	<b>201</b>
 .....	230
 .....	242
 .....	264
 .....	269
 .....	271
 .....	281

---

.....	283
.....	284
.....	287
.....	287
.....	288
.....	288
.....	289
.....	289
Tabela 97. Częstość występowania poprawy wskaźnika PASI .....	293
Tabela 98. Zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych .....	296
Tabela 99. Częstość występowania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian łuszczycowych w ogólnej ocenie według lekarza .....	297
Tabela 100. Wskaźnik DLQI .....	298
Tabela 101. Zmiana wskaźnika powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi względem wartości początkowych .....	299
Tabela 102. Częstość występowania sukcesu terapeutycznego .....	301
Tabela 103. Wskaźnik remisji choroby .....	301
Tabela 104. Częstość występowania pogorszenia zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia .....	302
Tabela 105. Częstość występowania zgonów w czasie trwania leczenia .....	304
Tabela 106. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	305



---

Tabela 107. Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	306
Tabela 108. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	309
Tabela 109. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	311
Tabela 110. Częstość występowania u chorych stężenia limfocytów poniżej $0,7 \times 10^9/l$ .....	315
Tabela 111. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .....	317
Tabela 112. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap .....	318
Tabela 113. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap .....	319
Tabela 114. Kryteria Cook .....	324
<b>Tabela 115. Skala AMSTAR 2 .....</b>	<b>324</b>
Tabela 116. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	326
Tabela 117. Ocena jakości danych wg skali NICE .....	327
<b>Tabela 118. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych .....</b>	<b>327</b>
<b>Tabela 119. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>328</b>
Tabela 120. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	329
Tabela 121. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	330
<b>Tabela 122. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>331</b>
<b>Tabela 123. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>333</b>
<b>Tabela 124. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>333</b>







---

---

Tabela 125. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	334
--	-----

---

## 16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	27
<b>Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....</b>	<b>34</b>
<b>Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....</b>	<b>40</b>
 .....	120
 .....	122
 .....	124
 .....	126
 .....	128
 .....	130

## 17. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2016
2. Basra M. K. A., Salek M.S., Camilleri L. *Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data*. *Dermatology* 2015;230: 27-33
3. Bożek A., Reich A., *W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?* *Forum Dermatologicum* 2016, 2(1): 6-11
4. Charakterystyka produktu leczniczego Skilarence<sup>®</sup>  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx\\_138037\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf) (data dostępu: 11.07.2018 r.)
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
6. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
7. [REDACTED]
8. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
9. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 20.08.2018 r.)
10. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
11. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
12. Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A.: *Łuszczycyca*, [w:] *Dermatologia geriatryczna* pod red. A. Kaszuby, J. Szepietowskiego, Z. Adamskiego. T. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202

13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.; [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia1.pdf/9ca6bf0c-bff3-5a70-149d-bad3c3528d17) (data dostępu: 18.09.2018 r.)
14. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
15. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu: 10.08.2018 r.)
16. RECIST, Perceptive Informatics, Version *Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools*, <http://www.recist.com/recist-comparative/01.html> (data dostępu 14.08.2018 r.)
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
18. Shea B.J., Reeves B.C., Hamel C. i in., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, *BMJ* 2017;358:j4008
19. Schmitt J., Wozel G., *The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis*, *Dermatology* 2005;210:194–199
20. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, *Dz.U.* 2011 Nr 122 Poz. 696
21. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu: 10.08.2018 r.)
22. *National Institute for Health and Care Excellence, Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis*, *Technology appraisal guidance* 2017

**Badania włączone do analizy (etap I)**

- 
23. Atwan A., Ingram J.R., Abbott R., i in., *Oral fumaric acid esters for psoriasis*, Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 10;(8):CD010497
  24. Atwan A., Ingram J.R., Abbott R., i in., *Oral fumaric acid esters for psoriasis: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments*, Br J Dermatol. 2016 Nov;175(5):873-881
  25. Balak D.M.W., *Fumaric acid esters in the management of psoriasis*, Psoriasis: Targets and Therapy. 5 (pp 9-23), 2015
  26. Blair H.A., *Dimethyl fumarate: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis*, Drugs. 2017 Dec 13
  27. Griffiths C.E., Clark C.M., Chalmers R.J., i in., *A systematic review of treatments for severe psoriasis*, Health Technology Assessment YR: 2000 VL: 4 NO: 40 PG: 1-125 KY
  28. Landeck L., Asadullah K., Amasuno A., i in., *Dimethyl fumarate (DMF) vs. monoethyl fumarate (MEF) salts for the treatment of plaque psoriasis: a review of clinical data*, Arch Dermatol Res. 2018 Aug;310(6):475-483
  29. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I., i in., *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD011535
  30. Smith D., *Fumaric acid esters for psoriasis: a systematic review*, Ir J Med Sci. 2017 Feb;186(1):161-177

**Badania wykluczone z analizy (I etap):**

31. Al-Jaderi Z., Maghazachi A.A., *Utilization of Dimethyl fumarate and Related Molecules for Treatment of Multiple Sclerosis, Cancer, and Other Diseases*, Front Immunol. 2016 Jul 22;7:278.
  32. Gold R., Phillips J.T., Havrdova E., i in., *Delayed-Release Dimethyl fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience*, Neurol Ther. 2015 Dec;4(2):93-104.
  33. Mrowietz U., Christophers E., Altmeyer P., *Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: Scientific background and guidelines for therapeutic use*, British Journal of Dermatology. 141 (3) (pp 424-429), 1999
-

34. Sbidian E., Le Cleach L., Trinquart L. i in., *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis*, Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2015 NO: 2
35. Tan K.W., Griffiths C.E., *Novel systemic therapies for the treatment of psoriasis*, Expert Opin Pharmacother. 2016;17(1):79-92.
36. Volc S., Ghoreschi K., *Pathophysiological basis of systemic treatments in psoriasis*, J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Jun;14(6):557-72

### **Badania włączone do analizy (etap II)**

37. Brewer L., Rogers S., *Fumaric acid esters in the management of severe psoriasis*, Clinical and Experimental Dermatology. 32 (3) (pp 246-249), 2007
38. Carboni I., De Felice C., De Simoni I., i in., *Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience*, J Dermatolog Treat. 2004 Jan;15(1):23-6.
39. Harries M.J., Chalmers R.J., Griffiths C.E., *Fumaric acid esters for severe psoriasis: a retrospective review of 58 cases*, Br J Dermatol. 2005 Sep;153(3):549-51.
40. Kolbach D.N., Nieboer C., *Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment*, J Am Acad Dermatol. 1992 Nov;27(5 Pt 1):769-71
41. Menzies S., Ismail N., Abdalla A., i in., *Renal dysfunction in patients taking fumaric acid esters - a retrospective cross-sectional study*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 31 (4) (pp 686-691), 2017.
42. Mrowietz U., Szepietowski J.C., Loewe R., i in., *Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE)*, Br J Dermatol. 2017 Mar;176(3):615-623
43. Reich K., Thaci D., Mrowietz U., i in., *Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis--a retrospective study (FUTURE)*, J Dtsch Dermatol Ges. 2009 Jul;7(7):603-11
44. Thaci D., Weisenseel P., Philipp S., i in., *Efficacy and safety of fumaric acid esters in patients with psoriasis on medication for comorbid conditions - A retrospective evaluation (FACTS)*, JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 11 (5) (pp 429-436), 2013

45. Wain E.M., Darling M.I., Pleass R.D., i in., *Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study*, Br J Dermatol. 2010 Feb 1;162(2):427-34
46. Ismail N., Collins P., Rogers S., i in., *Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: aretrospective study*, Br J Dermatol. 2014 Aug;171(2):397-402
47. Heelan K., Markham T., *Fumaric acid esters as a suitable first-line treatment for severe psoriasis: an Irish experience*, Clinical and Experimental Dermatology, 37, 786–801
48. Hoefnagel J.J., Thio H.B., Willemze R., i in., *Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis*, Br J Dermatol. 2003 Aug;149(2):363-9.
49. Walker F., Adamczyk A., Kellerer C., i in., *Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life*, Br J Dermatol. 2014 Nov;171(5):1197-205
50. EMA 2017, *EMA Assessment report Skilarence*, 21 April 2017, EMA/412737/2017, Procedure No. EMEA/H/C/002157/0000
51. Charakterystyka produktu leczniczego Skilarence®  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx\\_138037\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf) (data dostępu: 10.08.2018 r.)
52. ADRreports Skilarence®, ADRReports, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 17.08.2018 r.)
53. ADRReports: fumaran dimetylu, ADRReports, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 17.08.2018 r.)
54. PSUR SKILARENCE® 30 and 120 mg, Gastro-resistant tablets (Dimethyl Fumarate), PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Reporting interval: 23-Jun-2017 to 23-Dec-2017

### **Badania wykluczone z analizy (etap II)**

55. Altmeyer P.J., Matthes U., Pawlak F., i in, *Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients*, Journal of the american academy of dermatology YR: 1994 VL: 30 NO: 6 PG: 977-981 PM
56. Balasubramaniam P., Stevenson O., Berth-Jones J., *Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities*, British Journal of Dermatology. 150 (4) (pp 741-746), 2004



57. Dickel H., Bruckner T., Altmeyer P., *Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study*, Br J Dermatol. 2014 Aug;171(2):397-402
58. Eppinga H., Thio H.B., Schreurs M.W.J., i in, *Depletion of Saccharomyces cerevisiae in psoriasis patients, restored by Dimethylfumarate therapy (DMF)*, PLoS ONE. 12 (5) (no pagination), 2017. Article Number: e0176955
59. Gambichler T., Bechara F.G., Scola N., i in, *Serum levels of antimicrobial peptides and proteins do not correlate with psoriasis severity and are increased after treatment with fumaric acid esters*, Archives of Dermatological Research. 304 (6) (pp 471-474), 2012
60. Lijnen R., Otters E., Balak D., Thio B., *Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethylfumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study*, J Dermatolog Treat. 2016;27(1):31-6
61. Mrowietz U., Altmeyer P., Bieber T., i in, *Treatment of psoriasis with fumaric acid esters (Fumaderm)*, J Dtsch Dermatol Ges. 2007 Aug;5(8):716-7
62. Mrowietz U., Christophers E., Altmeyer P., *Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study*, German Multicentre Study Br J Dermatol. 1998 Mar;138(3):456-60
63. Nieboer C., de Hoop D., Langendijk P.N., i in, *Fumaric acid therapy in psoriasis: a double-blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy with dimethylfumaric acid ester*, Dermatologica. 1990;181(1):33-7.
64. Nugteren-Huying W.M., van der Schroeff J.G., Hermans J., i in., *Fumaric acid therapy for psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*, Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 22, No 2, Part I, February 1990
65. Thio H.B., Van Der Schroeff J.G., Nugteren-Huying W.M, i in, *Long-term systemic therapy with dimethylfumarate and monoethylfumarate (Fumaderm) in psoriasis*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 4 (1) (pp 35-40), 1995

**Badania włączone do analizy (etap III):**

66. 

67. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

68. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

69. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

70. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

71. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

72. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

73. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

74. [REDACTED]  
[REDACTED]

75. [REDACTED]  
[REDACTED]

- 
76. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
77. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
78. [REDACTED]  
[REDACTED]
79. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
80. [REDACTED]  
[REDACTED]
81. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
82. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
83. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
84. [REDACTED]  
[REDACTED]
85. [REDACTED]  
[REDACTED]
-

- 
- [REDACTED]
- [REDACTED]
86. [REDACTED]
- [REDACTED]
87. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
88. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
89. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
90. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
91. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
92. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
93. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
-

94. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

95. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

96. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

97. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

98. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

99. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

100. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

101. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

- [REDACTED]
102. [REDACTED]
103. [REDACTED]
104. [REDACTED]
105. [REDACTED]
106. [REDACTED]
107. [REDACTED]
108. [REDACTED]

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (etap III):**

109. Almirall M., Rodriguez J., Mateo L., i in., *Treatment with ustekinumab in a Spanish cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis in daily clinical practice*, Clinical rheumatology YR: 2017 VL: 36 NO: 2 PG: 439-443

- 
110. Armstrong A.W., Villanueva Quintero D.G., Echeverría C.M., i in., *Body Region Involvement and Quality of Life in Psoriasis: Analysis of a Randomized Controlled Trial of Adalimumab*, Am J Clin Dermatol. 2016 Dec;17(6):691-699.
111. Asahina A., Ohtsuki M. Etoh T., i in., *Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study*, Journal of Dermatology. 42 (11) (pp 1042-1052), 2015
112. Atalay S., Reek J.M.P.A., Vugt L.J., i in., *Tight controlled dose reduction of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic non-inferiority trial*, BMC dermatology YR: 2017 VL: 17 NO: 1) (no pagination)
113. Blauvelt A., Gooderham M., Iversen L., i in., *Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3)*, J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):855-862.
114. Burden AD, *Etanercept or infliximab for psoriasis? An independent randomized clinical trial*, Br J Dermatol. 2017 Mar;176.:565.
115. de Vries A.C., Thio H.B., de Kort W.J., i in., *A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study*, Br J Dermatol. 2017 Mar;176.:624-633.
116. Elewski B., Leonardi C., Gottlieb A.B., i in., *Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis*, Br J Dermatol. 2007 Jan;156.:138-42
117. Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M., i in., *Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial*, Br J Dermatol. 2005 May;152(5):954-60
118. Feldman S.R., Kimball A.B, Krueger G.G., i in., *Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial*, J Am Acad Dermatol. 2005 Nov;53(5):887-9.
-

- 
119. Gordon K.B., Blauvelt A., Foley P., i in., *Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies*, Br J Dermatol. 2017 Sep 22. doi: 10.1111/bjd.16008
120. Gordon K.B., Gottlieb A.B., Leonardi C.L., i in., *Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy*, J Dermatolog Treat. 2006;17.:9-17
121. Gottlieb A.B., Chaudhari U., Mulcahy L.D., i in., *Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis*, J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):829-35.
122. Gottlieb A.B., Evans R., Li S., Dooley L.T., i in., *Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, J Am Acad Dermatol. 2004 Oct;51(4):534-42
123. Gottlieb A.B., Lacour J.P., Korman N., i in., *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*, Journal of the european academy of dermatology and venereology : JEADV YR: 2016 VL: (no pagination)
124. Guenther L., Han C., Szapary P., i in., *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. 2011 Jul;25(7):851-7.
125. Guenther L., Warren R.B. Cather J.C., i in., *Impact of ixekizumab treatment on skin-related personal relationship difficulties in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two Phase 3 trials*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 31 (11) (pp 1867-1875), 2017
126. Kemeny L., Amaya M., Cetkovska P., i in., *Effect of etanercept therapy on psoriasis symptoms in patients from Latin America, Central Europe, and Asia: a subset analysis of the PRISTINE trial*, BMC dermatology. 15 (pp 9), 2015.
127. Kerkhof P., Guenther L., Gottlieb A.B., i in., *Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized,*
-



---

*controlled and open-label phases of UNCOVER-3*, Journal of the european academy of dermatology and venereology :JEADV YR: 2017 VL: 31 NO: 3 PG: 477-482

128. Kimball A.B. Bensimon A.G. Guerin A., i in., *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*, American Journal of Clinical Dermatology. 12 . (pp 51-62), 2011.
129. Krueger G.G., Elewski B., Papp K., i in., *Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial*, J Am Acad Dermatol. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S112-9
130. Krueger G.G., Langley R.G., Finlay A.Y., i in., *Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial*, Br J Dermatol. 2005 Dec;153(6):1192-9
131. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C., i in., *A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis*, N Engl J Med. 2007 Feb 8;356(6):580-92
132. Langley R.G. Lebwohl M. Krueger G.G., i in., *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*, British Journal of Dermatology. 172 (5) (pp 1371-1383), 2015.
133. Langley R.G., Feldman S.R., Han C., i in., *Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial*, J Am Acad Dermatol. 2010 Sep;63.:457-65.
134. Langley R.G., Rich P., Menter A., i in., *Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis*, Journal of the european academy of dermatology and venereology : JEADV YR: 2015 VL: 29 NO: 9 PG: 1763-1770
135. Lebwohl M., Blauvelt A., Paul C., i in., *Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized,*
-

- 
- double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT)*, J Am Acad Dermatol. 2018 Aug;79.:266-276.
136. Lebwohl M., Papp K., Han C., i in., *Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial*, Br J Dermatol. 2010 Jan;162.:137-46.
137. Leonardi C., Langley R.G., Papp K., i in., *Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial*, Arch Dermatol. 2011 Apr;147(4):429-36.
138. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C., i in., *Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis*, N Engl J Med. 2012 Mar 29;366(13):1190-9.
139. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., i in., *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial*, Lancet (london, england) YR: 2000 VL: 356 NO: 9227 PG: 385-390
140. Menter A., Augustin M., Signorovitch J., i in., *The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial*, J Am Acad Dermatol. 2010 May;62(5):812-8.
141. Menter A., Gordon K.B., Leonardi C.L., i in., *Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis*, J Am Acad Dermatol. 2010 Sep;63.:448-56.
142. Menter A., Warren RB., Langley RG., i in., *Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3)*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct;31(10):1686-1692.
143. Mostafa N.M., Nader A.M., Noertersheuser P., i in., *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. 2017 Mar;31.: 490-497.
-

- 
144. Nakagawa H., Schenkel B., Kato M., i in., *Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial*, J Dermatol. 2012 Sep;39(9):761-9.
145. Ortonne J.P.; Griffiths C.E.M.; Daudén E., i in., *Efficacy and Safety of Continuous Versus Paused Etanercept Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis Over 54 Weeks: The CRYSTEL Study*, Expert Rev Dermatol. 2008;3(6):657-665.
146. Papp K.A., Blauvelt A., Kimball A.B., i in., *Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Mar 6.
147. Papp K.A., Leonardi C.L., Blauvelt A., i in., *Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3)*, Br J Dermatol. 2018 Mar;178(3):674-681
148. Paul C., Guenther L., Torii H., i in., *Impact of ixekizumab on facial psoriasis and related quality of life measures in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two phase III trials*, Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep 7. doi: 10.1111/jdv.14581
149. Reich K., Gooderham M., Bewley A., i in., *Safety and Efficacy of Apremilast Through 104 Weeks in Patients With Moderate to Severe Psoriasis Who Continued on Apremilast or Switched From Etanercept Treatment: Findings From the LIBERATE Study*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Dec 8.
150. Reich K., Jackson K., Ball S., i in., *Ixekizumab Pharmacokinetics, Anti-Drug Antibodies, and Efficacy through 60 Weeks of Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis*, J Invest Dermatol. 2018 May 8. pii: S0022-202X(18)31954-7
151. Reich K., Signorovitch J., Ramakrishnan K., i in., *Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial*, J Am Acad Dermatol. 2010 Dec;63(6):1011-8.
152. Revicki D.A., Menter A., Feldman S., i in., *Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United*
-

- 
- States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study, Health Qual Life Outcomes. 2008 Oct 2;6:75.*
153. Rich P., Griffiths C.E., Reich K., i in., *Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year, J Am Acad Dermatol. 2008 Feb;58.:224-31.*
154. Shikiar R., Heffernan M., Langley R.G., i in., *Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial, J Dermatolog Treat. 2007;18.:25-31*
155. Shikiar R., Willian M.K., Okun M.M., i in., *The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study, Health Qual Life Outcomes. 2006 Sep 27;4:71.*
156. Sterry W., Ortonne J.P., Kirkham B., i in., *Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, BMJ. 2010 Feb 2;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147*
157. Strober B., Gottlieb A.B., Sherif B., i in., *Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept, J Am Acad Dermatol. 2017 Apr;76(4):655-661.*
158. Thaci D., Galimberti R., Amaya-Guerra M., i in., *Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PRISTINE trial, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 28 (7) (pp 900-906), 2014.*
159. Torii H., Nakagawa H., *Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, J Dermatol Sci. 2010 Jul;59.:40-9.*
160. Tying S., Gordon K.B, Poulin Y., i in., *Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis, Arch Dermatol. 2007 Jun;143(6):719-26*
-

- 
161. Valenzuela F., de la Cruz Fernandez C., Galimberti R.L., i in., *Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis: Subgroup analysis of Latin American patients in the phase 3 randomized UNCOVER-3 study*, Actas Dermosifiliogr. 2017 Jul - Aug;108(6):550-563
162. Zhou H., Hu C., Zhu Y., i in., *Population-based exposure-efficacy modeling of ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis*, Journal of Clinical Pharmacology. 50 . (pp 257-267), 2010
163. Zhu B., Edson-Heredia E., Guo J., i in., *Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial*, British journal of dermatology YR: 2014 VL: 171 NO: 5 PG: 1215-1219
-