



# Certolizumab (Cimzia®) w leczeniu [REDACTED] łuszczycy plackowatej

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, [REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Vedim Sp. z o.o.  
ul. Z. Herberta 8  
00-380 Warszawa (Polska)

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Vedim Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel pracy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>10</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	10
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	10
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	13
2.4 Ocena jakości informacji.....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	14
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>15</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	15
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	15
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	16
3.1.3 Opracowania wtórne .....	18
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	20
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	23
3.4 Ocena jakości informacji.....	28
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	30
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>32</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	32
4.1.1 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 .....	32
4.1.2 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 90 .....	34
4.1.3 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PGA .....	36
4.2 Analiza skuteczności długoterminowa .....	37
4.2.1 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 .....	37
4.2.2 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 90 .....	40
4.2.3 Odsetek pacjentów uzyskujących PGA.....	42
4.3 Profil bezpieczeństwa .....	42
<b>5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>44</b>
5.1 Wyniki z fazy przedłużonej dla certolizumabu w badaniach CIMPASI i CIMPACT.....	44
5.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports .....	44
5.3 VigiAccess.....	45
<b>6 Terapia certolizumabem pegol w ciąży i w trakcie laktacji – poszerzona analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>47</b>
<b>7 Analiza wyników efektywności praktycznej.....</b>	<b>51</b>

<b>8</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia</b>	<b>52</b>
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	52
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia	53
8.2.1	Ograniczenia analizy	53
8.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	54
8.3	Wyniki innych analiz	54
8.4	Siła dowodów	55
<b>9</b>	<b>Wnioski</b>	<b>56</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych</b>		<b>57</b>
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	57
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	59
	Identyfikacja opracowań wtórnych	60
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania</b>		<b>62</b>
	Badania pierwotne	62
	Badania efektywności praktycznej	63
	Opracowania wtórne	63
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania</b>		<b>64</b>
	Badania pierwotne	64
	Badania efektywności praktycznej	66
	Opracowania wtórne	66
<b>Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych</b>		<b>69</b>
	clinicaltrials.gov	69
	clinicaltrialsregister.eu	69
<b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych</b>		<b>71</b>
<b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych</b>		<b>75</b>
<b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania</b>		<b>78</b>
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania</b>		<b>81</b>
<b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań</b>		<b>82</b>
<b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego</b>		<b>86</b>
<b>Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR</b>		<b>88</b>
<b>Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych</b>		<b>92</b>
<b>Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne</b>		<b>93</b>
<b>Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych</b>		<b>95</b>
Spis rysunków		96
Spis tabel		97
Bibliografia		99



## Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b. d.	brak danych
BSA	ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (ang. <i>Body Surface Area</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CZP	certolizumab pegol
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA	Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ETN	etanercept
FDA	amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
■	■
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
m. c.	masa ciała
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MHRA	brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków (ang. <i>Medicines &amp; Healthcare products Regulatory Agency</i> )
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie
NAPSI	wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci (ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	prawdopodobieństwo testowe
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBO	placebo
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i>
PICO(S)	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	terapia skojarzona psoralenami i UVA [ang. <i>psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)</i> ]

QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i> )
TGA	australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i> )
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UVA	ang. <i>long-wave ultraviolet radiation</i>
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia®) w leczeniu [REDAKTOWANE] łuszczycy plackowatej.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 9 badań randomizowanych, oceniających bezpieczeństwo i skuteczność certolizumabu pegol oraz jego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Próby kliniczne stanowiły wielośrodkowe, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne (Sbidian 2017). Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących efektywności praktycznej.



[REDAKTOWANE] Certolizumab pegol jest humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała monoklonalnego, skoniugowanym z glikolem polietylenowym. Obecność glikolu polietylenowego ma na celu wydłużenie czasu półtrwania leku w organizmie. Skutkuje to opóźnionym czasem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do pozostałych inhibitorów czynnika TNF- $\alpha$ . [REDAKTOWANE]



Badanie CRIB jest jedynym dotychczasowym badaniem transferu przez łożysko, a badanie CRADLE było pierwszym badaniem transferu mleka z piersi, przeprowadzonym dla leków biologicznych w przewlekłych chorobach zapalnych. Są to wielośrodkowe, prospektywne, farmakokinetyczne badania, w których zastosowano bardzo specyficzny i czuły test do oceny transferu certolizumabu przy dawce podtrzymującej 200 mg Q2W i dawce 400 mg Q4W u kobiet cierpiących na przewlekłe



choroby zapalne (w tym reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i spondyloartropatię osiową). Dane z badania CRIB wskazują, że nie było minimalnego transferu certolizumabu przez łożysko. Wyniki badania CRADLE sugerują, że poziom certolizumabu przyjęty w mleku przez niemowlę jest minimalny, co wskazuje, że kontynuacja leczenia Cimzia® jest możliwa dla kobiet karmiących piersią. W badaniu klinicznym oceniającym wpływ certolizumabu pegol na jakość nasienia, nie zaobserwowano wpływu certolizumabu pegol na parametry jakości nasienia względem placebo.

## Wnioski

W kontekście powyższych wyników certolizumab pegol stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycy plackowej.

[REDACTED]. Certolizumab pegol może być rozważany jako bezpieczna terapia dla kobiet ciężarnych oraz odpowiedni lek dla kobiet w wieku reprodukcyjnym, które rozważają macierzyństwo. Certolizumab pegol może być zatem preferowaną opcją terapeutyczną dla kobiet w wieku reprodukcyjnym, u których istnieje szansa zajścia w ciążę. W tym przypadku ciąża nie wymagałaby przerywania leczenia u pacjentki. Fakt ten powinien być rozważany przy wyborze odpowiedniej terapii dla kobiet, mając na uwadze preferencje pacjentek.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Cimzia®].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci powyżej 18 roku życia [REDACTED] łuszczycy plackowatej.
Interwencja (I)	Certolizumab pegol (Cimzia®)
[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• PASI 75;</li><li>• PASI 90;</li><li>• PGA.</li></ul> W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</li></ul>
Typ badań (S)	Badania kliniczne z randomizacją

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline);
- EMBASE;
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>;
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 29.10.2018r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (J.R., K.S.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z [REDAKTOWANE] łuszczycą plackowatą</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z innym typem łuszczycy niż łuszczycą plackowatą</li> <li>Badania na zdrowych ochotnikach</li> </ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Certolizumab pegol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Certolizumab pegol stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>[REDAKTOWANE]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komparatory niepozwalające na porównanie pośrednie</li> <li>Dawkowanie zdefiniowanych komparatorów niezgodne z ChPL</li> </ul>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PASI 75;</li> <li>PASI 90;</li> <li>PGA</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia</li> <li>Sposób raportowania wyników uniemożliwiający wykorzystanie ich w niniejszej analizie</li> </ul>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania z grupą kontrolną</li> <li>Badania randomizowane z grupą kontrolną</li> <li>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa)</li> <li>Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków</li> <li>Odpowiedzi/komentarze na badania</li> <li>Badania pogładowe</li> <li>Badania retrospektywne</li> <li>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu</li> <li>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne)</li> <li>Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji</li> </ul>

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase)</li> <li>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne)</li> <li>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)</li> <li>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase)</li> <li>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy</li> <li>Odpowiedzi na badania</li> <li>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji</li> </ul>

**Tab. 4. Kryteria selekcji dla badań dotyczących efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne</li> <li>retrospektywne</li> <li>obserwacyjne</li> <li>bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo)</li> <li>Opisy przypadków</li> <li>Prace pogładowe</li> <li>Odpowiedzi na badania</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji</li> </ul>

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (J.R.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (K.S.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 14.). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych\*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>

\* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

† Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 2016.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Heterogeniczność danych oraz częściowy ich brak zdeterminowały deskryptywny charakter analizy.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

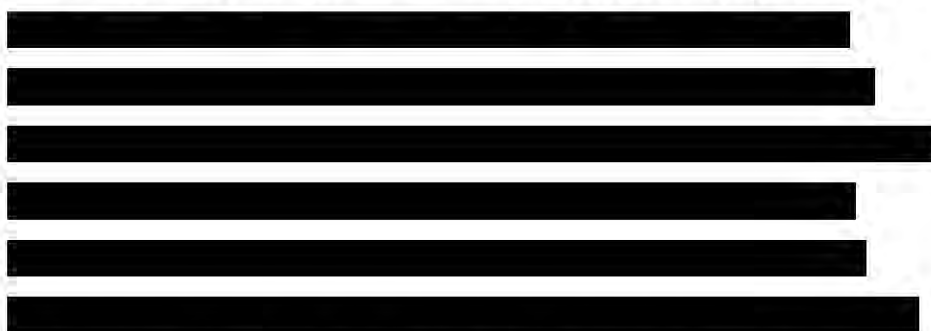
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.S. i J.R.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii certolizumab pegol z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 942 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 58 pełnych tekstów zostało poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 10 prac pełnotekstowych, które opisywały 9 RCT.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol włączono następujące badania:

- CIMPACT porównujące certolizumab pegol 200mg Q2W, 400mg Q2W z placebo i etanerceptem;
- CIMPASI porównujące certolizumab pegol 200mg Q2W, 400 mg Q2W z placebo;
- Reich 2012 porównujące certolizumab pegol 200mg Q2W, 400 mg Q2W z placebo;

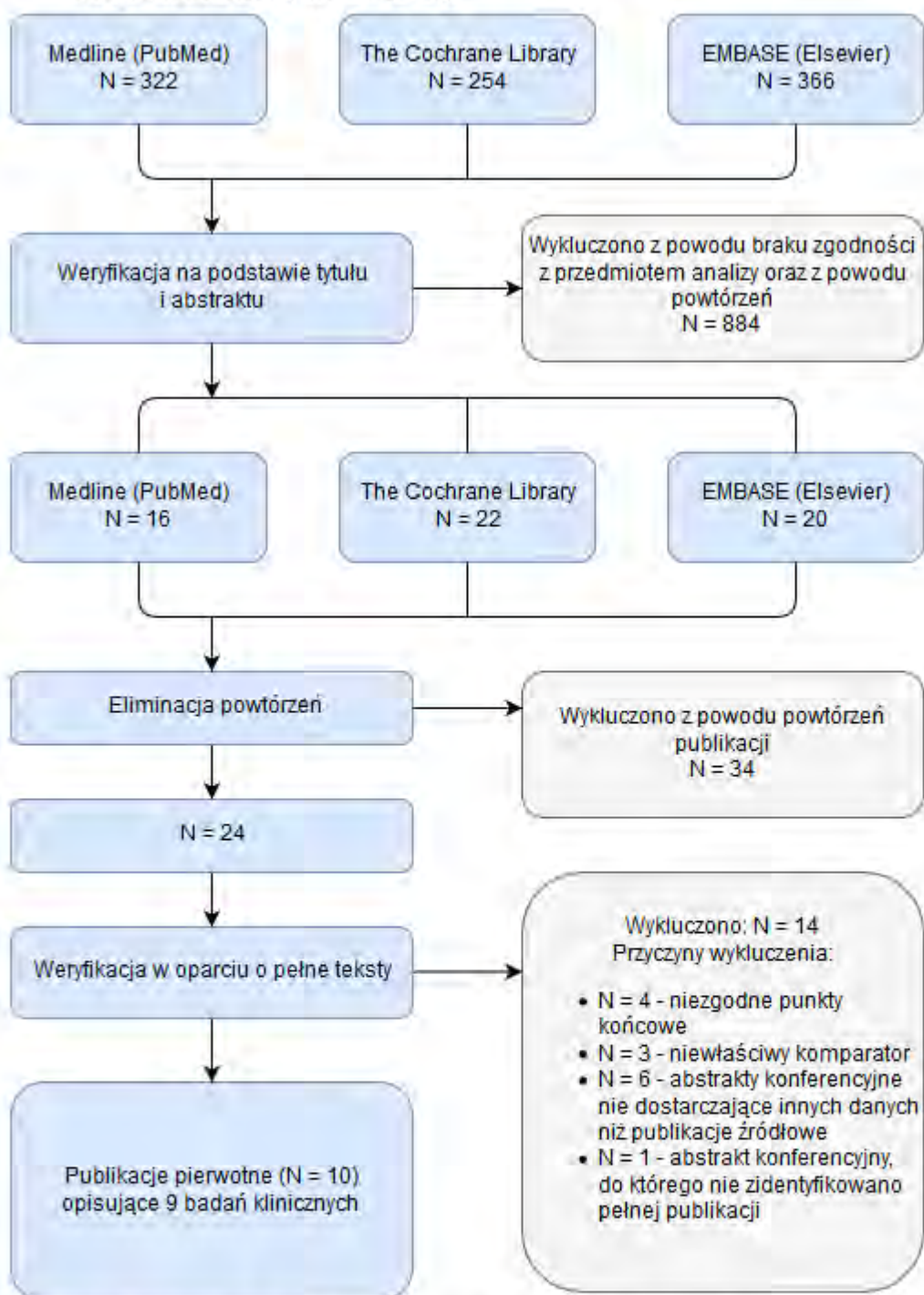


Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.



Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.S. i J.R.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

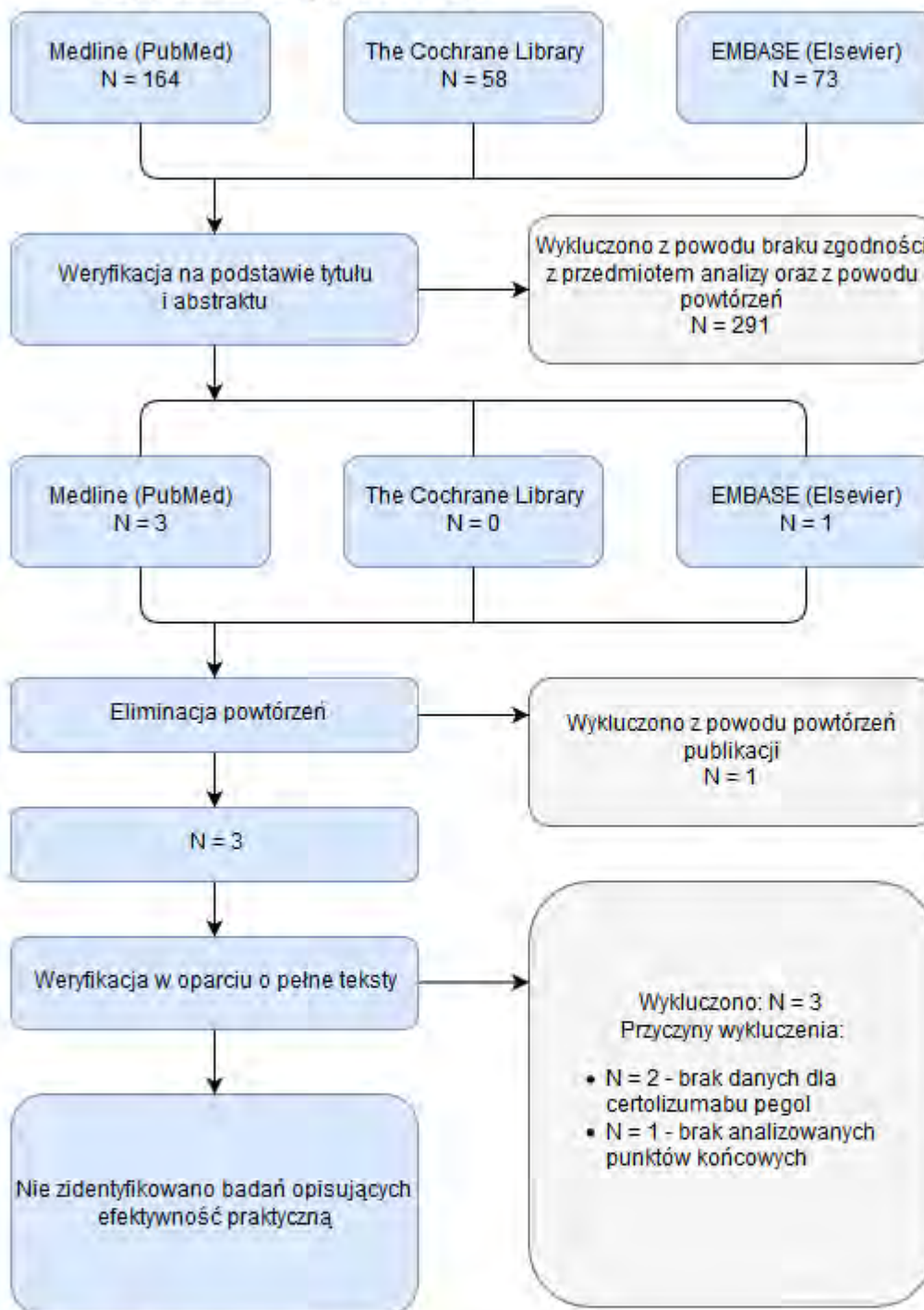
W toku przeszukiwań baz danych 295 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu

i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.3 Opracowania wtórne

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.S. i J.R.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 257 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono jedną pracę pełnotekstową, która opisywała jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania certolizumabu w analizowanej populacji.

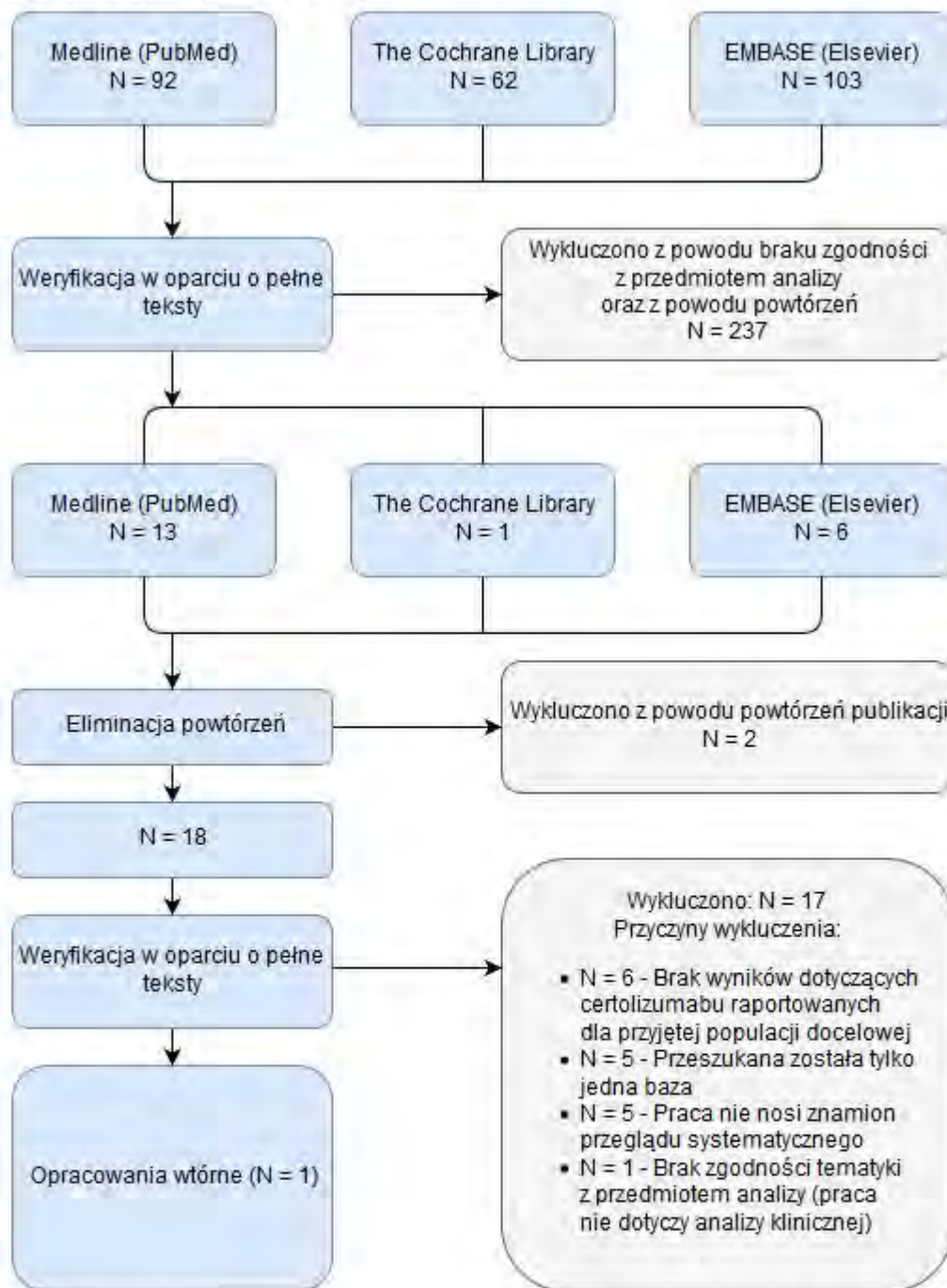
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Sbidian 2017

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo certolizumabu w leczeniu [redacted] łuszczycy plackowatej które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

**Tab. 5. Opracowania wtórne.**

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Sbidian 2017	Opracowanie pochodzi z Cochrane Database of Systematic Reviews i nie było finansowane przez wewnętrzne źródła. Wymienionymi zewnętrznymi źródłami są: National Institute for Health Research (NIHR) - będący największym pojedynczym źródłem finansowania dla Cochrane Skin Group oraz Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne - The French Society of Dermatology (SFD)	<p><b>Cel</b> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych środków układowych, małych cząsteczek, inhibitorów czynnika martwicy nowotworu-alfa, leków blokujących szlak interleukiny-12/23, interleukiny-17 oraz interleukiny-23 oraz innych leków biologicznych u pacjentów z łuszczycą [redacted]; ustalenie rankingu tych terapii zgodnie z ich skutecznością i bezpieczeństwem.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> The Cochrane Skin Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, LILACS</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> Wyszukiwano badania opublikowane do grudnia 2016 r.</p>	<p><b>Populacja</b> Dorośli pacjenci z [redacted] łuszczycą plackowatą wymagający leczenia układowego lub dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, których skóra została zdiagnozowana klinicznie jako łuszczycą [redacted] będący na którymkolwiek etapie leczenia.</p> <p><b>Interwencja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konwencjonalne leczenie układowe <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ estry kwasu fumarowego</li> <li>◦ acytretyna</li> <li>◦ cyklosporyna</li> <li>◦ metotreksat</li> </ul> </li> <li>• Małe molekuly <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ apremilast</li> <li>◦ tofacytynib</li> <li>◦ ponesimod</li> </ul> </li> <li>• Inhibitory czynnika martwicy nowotworu-alfa <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ infliksymab</li> <li>◦ etanercept</li> <li>◦ adalimumab</li> <li>◦ certolizumab</li> </ul> </li> <li>• Inhibitory interleukiny-12/23 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ustekinumab</li> </ul> </li> <li>• Inhibitory interleukiny-17 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ sekukinumab</li> <li>◦ brodalumab</li> <li>◦ Iksekizumab</li> </ul> </li> <li>• Inhibitory interleukiny-23 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ tildrakizumab</li> <li>◦ guselkumab</li> </ul> </li> <li>• Inne leczenie biologiczne</li> </ul> <p><b>Komparator</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Którykolwiek z wyżej wymienionych terapii</li> <li>• Placebo</li> </ul>	<p><b>Włączone badania</b> Akcali 2014, Al-Hamamy 2014, Asahina 2010, Asahina 2016, Asawanonda 2006, Bachelez 2015, Bagel 2012, Barker RESTORE-1 2011, Bissonnette 2013, Bissonnette 2015, Blauvelt FEATURE 2015, Blauvelt VOYAGE-1 2016, Cai 2016, Caproni 2009, Chaudhari 2001, Chladek 2005, de Vries PIECE 2016, Dogra 2012, Dogra 2013, Dubertret 1989, Ellis 1991, Ellis 2001, Engst 1994, Fallah Arani 2011, Flytström 2008, Gisondi 2008, Goldfarb 1988, Gordon 2006, Gordon UNCOVER-1 2016, Gordon X-PLORE 2015, Gottlieb 2003, Gottlieb 2004, Gottlieb 2011, Gottlieb 2012, Griffiths ACCEPT 2010, Griffiths UNCOVER-2 2015, Griffiths UNCOVER-3 2015, Gurel 2015, Heydendael 2003, Hunter 1963, Igarashi 2012, Jacobs 2008, Krueger 2002, Krueger 2007, Krueger 2016, Krupashankar 2014, Laburte 1994, Langley ERASURE 2014, Langley FIXTURE 2014, Lebwohl 2003, Lebwohl AMAGINE-2 2015, Lebwohl AMAGINE-3 2015, Leonardi 2003, Leonardi 2012, Leonardi PHOENIX-1 2008, Lowe 1991, Mahajan 2010, Meffert 1997, Menter EXPRESS-II 2007, Menter REVEAL 2008, Mrowietz BRIDGE 2016, Mrowietz SCULPTURE 2015, Nakagawa 2016, Nugteren-Huying 1990, Olsen 1989, Ortonne 2013, Papp 2005, Papp 2012, Papp 2012a, Papp 2012b, Papp 2013a, Papp 2013a, Papp 2015a, Papp AMAGINE-1 2016, Papp ESTEEM-1, 2015, Papp OPT Pivotal-1 2015, Papp OPT Pivotal-2 2015, Papp PHOENIX-2 2008, Paul ESTEEM-2 2015, Paul JUNCTURE 2015, Piskin 2003, Reich 2012, Reich 2015, Reich EXPRESS 2005, Reich LIBERATE 2017, Reich VOYAGE-2 2017, Rich 2013, Ruzicka 1990, Sandhu 2003, Saurat 1988, Saurat CHAMPION 2008, Shehzad 2004, Sommerburg 1993, Sterry PRESTA 2010, Strober 2011, Strohal PRISTINE 2013, Tanew 1991, Thaci CLEAR 2015, Torii 2010, Tsai PEARL 2011, Tying 2006, Vaclavkova 2014, Van Bezooijen 2016, Van de Kerkhof 2008,</p>

			<p>•inne leczenie, nie będące podstawowym przedmiotem zainteresowania, ale wykorzystywane w celu przeprowadzenia analizy sieciowej, np. leczenie miejscowe lub fototerapia.</p> <p><b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne pochodzące z przeszukiwanych baz. Trzy grupy składające się z dwóch autorów recenzujących niezależnie podjęły się selekcji badań, ekstrakcji danych, oceny ryzyka błędu oraz przeprowadzenia analizy. Dokonano syntezy ilościowej za pomocą porównania parami oraz metaanalizy sieciowej, w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz uszeregowania ich zgodnie z ich efektywnością. Wszystkie badania włączone do przeglądu były ograniczone do fazy indukcji (ocena wcześniej niż 24 tygodnie po randomizacji); wszystkie badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej zawierały obserwacje przeprowadzone między 12 a 16 tygodniem po randomizacji.</p>	<p>Warren METOP 2017, Yan 2011, Yang 2012, Yilmaz 2002, Zhu LOTUS 2013</p> <p><b>Wyniki</b> Metaanaliza sieciowa wykazała, że wszystkie interwencje były znacznie bardziej skuteczne niż placebo pod względem osiągnięcia PASI 90. Leczenie biologiczne za pomocą inhibitorów interleukiny-17, interleukiny-12/23, interleukiny-23 oraz inhibitorów czynnika martwicy nowotworu -alfa było znacznie bardziej skuteczne niż leczenie za pomocą małych molekul i konwencjonalnych środków układowych. Analiza na poziomie leków wykazała przewagę leczenia inhibitorami interleukiny-17, oraz interleukiny-23 w skuteczności terapii (dla punktu końcowego PASI 90) względem wszystkich inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> poza certolizumabem. Metaanaliza sieciowa wykazała, że iksekizumab, sekukinumab, brodalumab, guselkumab, certolizumab i ustekinumab przewyższają inne leki w porównaniu do placebo pod względem osiągnięcia PASI 90: najskuteczniejszym lekiem był iksekizumab dla którego współczynnik ryzyka określony w publikacji jako miara efektu leczenia (RR) był równy 32,45, 95%CI (23,61; 44,60); SUCRA = 94,3, następnie sekukinumab [RR = 26,55, 95%CI (20,32; 34,69), SUCRA = 86,5], brodalumab [RR = 25,45, 95%CI (18,74; 34,57); SUCRA = 84,3]; guselkumab [RR 23,03, 95% CI 14,56 do 30,38; SUCRA = 77;], certolizumab (RR 24,58, 95% CI 3,46 do 174,73; SUCRA = 75,7; umiarkowana pewność dowody) i ustekinumab (RR 19,91, 95% CI od 15,11 do 26,23, SUCRA = 72,6].</p> <p><b>Wnioski</b> Przegląd pokazuje, że w porównaniu do placebo, leki biologiczne iksekizumab, sekukinumab, brodalumab, guselkumab, certolizumab i ustekinumab są najlepszym wyborem dla osiągnięcia PASI 90 u osób z łuszczycą [redacted]. W obrębie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu-alfa certolizumab osiągnął najlepsze wyniki dla punktu końcowego PASI 90.</p>
--	--	--	---	---

### 3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 9 kontrolowanych badań klinicznych, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

**Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Akronim badania</b> CIMPACT</p> <p><b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmę UCB Biopharma S.P.R.L.</p>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b> prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, cross-over</p> <p><b>Interwencja</b> Cetolizumab pegol 200 mg Q2W Cetolizumab pegol 400 mg Q2W</p> <p><b>Komparator</b> Placebo Etanercept</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 48 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b> Superiority</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Dorośli pacjenci z ██████████ łuszczycą plackowatą, mający utrzymujące się przez <math>\geq 6</math> miesięcy: PASI <math>\geq 12</math>, BSA <math>\geq 10\%</math>, PGA <math>\geq 3</math> w 5-punktowej skali i byli kandydatami dla terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Uprzednio leczeni certolizumabem, etanerceptem lub więcej niż dwoma lekami biologicznymi. Pierwotny brak odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie biologiczne (brak odpowiedzi w przebiegu 12 miesięcy) lub wtórny brak odpowiedzi na więcej niż 1 lek biologiczny (w przypadku, gdy pacjenci początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie i zaprzestali leczenia po 12 tygodniu w wyniku utraty odpowiedzi). Łuszczycza erytrodermiczna, łuszczycza kropelkowa, łuszczycza krostkowa uogólniona; Występujące w wywiadzie obecne lub nawracające infekcje, włączając aktywną lub utajoną gruźlicę (test uwalniania interferonu <math>\gamma</math>) lub u pacjentów narażonych na duże ryzyko infekcji; Występujące w wywiadzie zaburzenia limfoproliferacyjne, włączając chłoniaki; Występujące w wywiadzie nowotwory złośliwe oraz choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego; Zastoinowa niewydolność serca; Karmienie piersią, ciąża lub planowanie ciąży; Posiadanie partnerki, która planuje zajście w ciążę w trakcie badania lub do 3-5 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N= 559(ITT) Interwencja: n = 165 dla CZP 200 mg n = 167 dla CZP 400 mg Komparator: n= 57 dla Placebo n = 170 dla ETN</p>	<p><b>Pierwszorzędowy</b> PASI 75 (w tygodniu 12.)</p> <p><b>Pozostałe</b> PGA, PASI 75 (w tygodniu 16.), PASI 90 (w tygodniu 12. i 16.)</p>
<p><b>Akronim badania</b> CIMPASI</p> <p><b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmę UCB Biopharma S.P.R.L.</p>	<p><b>Badanie 2 - 3 fazy:</b> prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, cross-over</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Dorośli pacjenci z ██████████ łuszczycą plackowatą, mający utrzymujące się przez <math>\geq 6</math> miesięcy: PASI <math>\geq 12</math>, BSA <math>\geq 10\%</math>, PGA <math>\geq 3</math> w 5-punktowej skali i byli kandydatami dla terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>	<p><b>Pierwszorzędowy</b> PASI 75, PGA</p> <p><b>Pozostałe</b> PASI 90, DLQI</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Interwencja</b> Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400 mg Q2W</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 48 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b> Superiority</p>	<p>Upřednio lecení certolizumabem lub więcej niż dwoma lekami biologicznymi (włączając inne biologiczne leki anty-TNF <math>\alpha</math>). Pierwotny brak odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie biologiczne (brak odpowiedzi w przebiegu 12 miesięcy) lub wtórny braku odpowiedzi na więcej niż 1 lek biologiczny (w przypadku, gdy początkowo pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie i zaprzestali leczenia po 12 tygodniu w wyniku utraty odpowiedzi).</p> <p>Luszczyca erytrodermiczna, łuszczyca kropelkowa, łuszczyca krostkowa uogólniona;</p> <p>Występujące w wywiadzie nawracające infekcje bakteryjne, grzybiczne, wirusowe, włączając aktywną lub utajoną gruźlicę (test uwalniania interferonu <math>\gamma</math>) lub narażonych na duże ryzyko infekcji;</p> <p>Występujące w wywiadzie zaburzenia limfoproliferacyjne;</p> <p>Występujące w wywiadzie choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego;</p> <p>Zastośnowa niewydolność serca;</p> <p>Karmienie piersią, ciąża lub planowanie ciąży do 3 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N= 461 (ITT) Interwencja: n = 186 dla CZP 200 mg n = 175 dla CZP 400 mg Komparator: n = 100 dla Placebo</p>	
<p><b>Akronim badania</b> Reich 2012</p> <p><b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmę UCB Pharma.</p>	<p><b>Badanie 2 fazy:</b> prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe</p> <p><b>Interwencja</b> Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400 mg Q2W</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 36 tygodni (+ 12 tygodni w rozszerzonej wersji badania „re-treatment” obejmującej część populacji)</p> <p><b>Hipoteza</b> Brak hipotezy</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Kobiety i mężczyźni powyżej 18 roku życia z [redacted] łuszczyca plackowata, zdefiniowanej jako <math>\geq 10\%</math> BSA, <math>\geq 12</math> PASI; Kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Występujące w wywiadzie przewlekłe infekcje; Gruźlica; Niekontrolowane choroby nerek, wątroby, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, płuc, sercowe, neurologiczne lub mózgu; Aktywny nowotwór złośliwy lub występowanie w historii nowotworu złośliwego; Znaczące reakcje niepożądane na leczenie biologiczne lub glikol polietylenowy; Kobiety zdolne rozrodzić w trakcie badania powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji oraz przez 12 tygodni po ostatniej dawce; Zakazane leczenie infliksymabem, adalimumabem, alefaceptem, lub jakimkolwiek lekiem antyłuszczycowym na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; Zakaz stosowania etanerceptu na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; Zakaz stosowania efilizumbu na 2 miesiące przed rozpoczęciem badania;</p>	<p><b>Pierwszorzędowy</b> PASI 75, PGA</p> <p><b>Pozostałe</b> PASI 50, PASI 90, Czas do odpowiedzi PASI 75, Czas do nawrotu choroby, Zmiana początkowej wartości BSA, DLQI, PGA (w tygodniu 12.)</p>





Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>



- CIMPACT - system stratyfikacji wykonał niezależny biostatystyk, leki rozdysponowano w oparciu o interaktywny system odpowiedzi głosowej podmiotu, przypisujący numer randomizacji;
- CIMPASI - stratyfikacja przeprowadzona przez interaktywny system odpowiedzi głosowej;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Opis poprawnego ukrycia kodu opisano we wszystkich badaniach z wyjątkiem [REDACTED] gdzie nie wyjaśniono sposobu randomizacji.

**Błąd wykonania (ang. *performance bias*)**

Wszystkie badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy: określone są jako double-blinded. Zarówno uczestnicy badania, jak i osoby przeprowadzające badanie nie miały dostępu do kluczowych informacji na temat przypisanego schematu leczenia. W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia badaczy określono jako niskie.

**Błąd detekcji (ang. *detection bias*)**

Ze względu na brak informacji o zaślepieniu oceny efektów 6 badaniom(z wyjątkiem CIMPACT, [REDACTED] określono ryzyko błędu systematycznego jako nieznane. Oceniane punkty końcowe są zależne od obszaru ciała objętego zmianami tłuszczowymi, ich powierzchni i stopnia nasilenia, co jest zależne od oceny lekarza.

**Błąd selekcji (ang. *attrition bias*)**

We wszystkich analizowanych badaniach przeprowadzono analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) (analizę skuteczności przeprowadzano w grupie wszystkich randomizowanych pacjentów a bezpieczeństwa w grupie, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę badanego leku). We wszystkich badaniach opisano przyczyny nieukończenia badania i liczebności. W przypadku badań CIMPACT, CIMPASI, [REDACTED] ma to związek z odsetkiem niekompletnych danych niezaadresowanych wyższym niż 10%. Należy jednak stwierdzić, że głównym

czynnikiem determinującym te różnice jest dyskontynuacja badania w ramieniu placebo w wyniku braku efektywności leczenia. Analizując badania CIMPACT i CIMPASI należy stwierdzić, że pacjenci, u których nie odpowiedź na leczenie była niewystarczająca (kolejno brak odpowiedzi na poziomie PASI 50, PASI 75 po fazie indukcji w 16 tygodniu) kierowani byli do otwartego ramienia, w którym otrzymywali certolizumab pegol w dawce 400 mg Q2W i nie byli brani pod uwagę w analizie skuteczności, a jedynie bezpieczeństwa. Brakujące dane imputowano używając metody Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa dla wielokrotnej imputacji podczas fazy indukcji i podtrzymania. [REDACTED]

#### **Błąd raportowania (ang. *reporting bias*)**

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono wystąpienia zjawiska selektywnego raportowania wyników.

### **3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia łuszczycy plackowatej (zgodnie z wytycznymi National Psoriasis Foundation, Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest redukcja wskaźnika PASI uwzględniającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% i 90% w stosunku do wartości początkowej i PGA (globalna ocena ang. *Physician Global Assessment*). Punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie pokrywają się z efektami zdrowotnymi, które zostały wymienione przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku łuszczycy plackowatej i odzwierciedlają klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

Podczas przeglądu systematycznego zidentyfikowano 9 badań RCT. W badaniu CIMPACT porównywano skuteczność leczenia certolizumabu w dawce 200 mg Q2W i 400 mg Q2W z ramieniem placebo i etanerceptem. W badaniach CIMPASI i Reich 2012 porównywano wyżej wymienione dawki certolizumabu z grupą placebo. Pozostałych 6 badań dotyczyło porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa [REDACTED] z grupą placebo. Pierwszorzędownymi punktami są PASI 75, PASI 90, oceniano również PGA i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Punkty końcowe mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru i finansowania danej terapii. W analizie skupiono się na pacjentach z łuszczycą [REDACTED], szerzej opisanych w Aneksie 5. w kryteriach włączenia. Populacja pod względem stopnia ciężkości choroby była

homogeniczna między badaniami. Badania różnicowało odsetek pacjentów uprzednio leczonych terapią biologiczną. W przypadku badania [REDACTED] wcześniejsze przyjmowanie leczenia biologicznego stanowiło kryterium wykluczenia. Nieznany był odsetek przyjmujących leczenie biologiczne w przeszłości w badaniach [REDACTED]. W badaniu EXPRESS II odsetek był niższy w porównaniu do badań dotyczących certolizumabu pegol (CIMPACT, CIMPASI, [REDACTED]). Badania różnił także sposób raportowania bezpieczeństwa, co nie pozwalało na syntezę wyników.

W toku przeszukiwania baz danych nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej certolizumabu pegol w wnioskowanym wskazaniu, jednakże wyniki głównych badań CIMPACT i CIMPASI zostały opublikowane w sierpniu 2018 roku, dotyczą one drugiej i trzeciej fazy badania klinicznego. W zestawieniu z tymi faktami brak literatury praktycznej jest uzasadniony faktem, iż certolizumab pegol we wnioskowanym wskazaniu funkcjonuje od relatywnie krótkiego okresu.

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny[Sbidian 2017], który spełniał kryteria. Dokonano w nim porównania obecnie dostępnych terapii w łuszczycy plackowatej. W analizie skuteczności(PASI 90) [REDACTED]

[REDACTED]



## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

### 4.1 Skuteczność leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia certolizumabem pegol i [REDACTED]. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Do analizy skuteczności certolizumabu brano pod uwagę wyniki z [REDACTED], kierując się wytycznymi zawartymi w ChPL Cimzia®, według których do tego momentu powinna pojawić się odpowiedź kliniczna. W przypadku badania [REDACTED] jedyne dostępne dane dotyczące skuteczności dawek początkowych przypadają na [REDACTED] [REDACTED]

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- PASI 75;
- PASI 90;
- PGA

#### 4.1.1 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Wyniki podano w Tab. 7. i Tab. 8.

**Tab. 7. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 - analiza dla dawki certolizumabu 200mg.**

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	N	n	N	n	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Certolizumab pegol 200 mg vs placebo									
CIMPACT	113	165	2	57	59,76 (14,04; 254,41)	0,0000	64,98 (56,43; 73,52)	0,0000	1,54 (1,36; 1,77)
CIMPASI	143	186	10	100	29,93 (14,32; 62,54)	0,0000	66,88 (58,44; 75,32)	0,0000	1,50 (1,33; 1,71)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	N	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie

**Tab. 8. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 - analiza dla dawki certolizumabu 400mg.**

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	N	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Certolizumab pegol 400 mg vs placebo									
CIMPACT	125	167	2	57	81,85 (19,13; 350,16)	0,0000	71,34 (63,21; 79,47)	0,0000	1,40 (1,26; 1,58)
CIMPASI	144	175	10	100	41,81 (19,55; 89,38)	0,0000	72,29 (64,13; 80,44)	0,0000	1,38 (1,24; 1,56)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	N	n	N	n	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie

#### 4.1.2 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 90


Wyniki podano w Tab. 9 i Tab. 10.

Tab. 9. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 90 - analiza dla dawki certolizumabu 200mg.

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	n	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Certolizumab pegol 200 mg vs placebo									
CIMPACT	66	165	0	57	76,86 (4,67; 1265,37)	0,0024	40,00 (32,18; 47,82)	0,0000	2,50 (2,09; 3,11)
CIMPASI	85	186	3	100	27,21 (8,32; 88,97)	0,0000	42,70 (34,80; 50,60)	0,0000	2,34 (1,98; 2,87)

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)	
	n	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p		
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

**Tab. 10. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 90 - analiza dla dawki certolizumabu 400mg.**

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)	
	n	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p		
Certolizumab pegol 400mg vs placebo										
CIMPACT	82	167	0	57	110,96 (6,75; 1825,27)	0,0010	49,10 (41,18; 57,03)	0,0000	2,04 (1,75; 2,43)	
CIMPASI	91	175	3	100	35,03 (10,69; 114,75)	0,0000	49,00 (40,88; 57,12)	0,0000	2,04 (1,75; 2,45)	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie.

### 4.1.3 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PGA

Wyniki podano w Tab. 11 i Tab. 12.

**Tab. 11. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PGA - analiza dla dawki certolizumabu 200mg.**

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	n	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Certolizumab pegol 200mg vs placebo									
CIMPACT	80	165	2	57	25,88 (6,11; 109,63)	0,0000	44,98 (35,98; 53,97)	0,0000	2,22(1,85; 2,78)
CIMPASI	106	186	3	100	42,84 (13,10; 140,13)	0,0000	53,99 (46,13; 61,85)	0,0000	1,85 (1,62; 2,17)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie

**Tab. 12. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PGA - analiza dla dawki certolizumabu 400mg.**

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	n	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Certolizumab pegol 400mg vs placebo									
CIMPACT	98	167	2	57	39,06 (9,22; 165,53)	0,0000	55,17 (46,31; 64,04)	0,0000	1,81 (1,56; 2,16)
CIMPASI	114	175	3	100	60,43 (18,38; 198,69)	0,0000	62,14 (54,33; 69,95)	0,0000	1,61 (1,43; 1,84)

Badanie	Interwencja		Kontrola		OR		RD		NNTB (95% CI)
	n	N	n	N	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); n - liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy; N - liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie

## 4.2 Analiza skuteczności długoterminowa

W niniejszej analizie przeanalizowano odpowiedzi powyżej 16. tygodnia z faz przedłużonych badań. W pierwszej kolejności ekstrahowano dane z tekstu publikacji w przypadku braku wartości odczytywano z wykresu przy użyciu aplikacji WebPlotDigitizer. Wyniki zaprezentowano jako procent pacjentów, u których wystąpił dany efekt.

### 4.2.1 Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75

— patrz Tab. 13, —

Tab. 13. Zestawienie wyników z badań dla PASI 75.

Tydzień	Certolizumab 200 mg		Certolizumab 400 mg					
	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]				
20.	96%	72%	98%	77%				
22.	-	-	-	-				
24.	97%	74%	94%	79%				
26.	-	-	-	-				
28.	90%	73%	92%	81%				
30.	-	-	-	-				
32.	92%	73%	98%	82%				
34.	-	-	-	-				

Tydzień	Certolizumab 200 mg		Certolizumab 400 mg		[REDACTED]			
	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
36.	84%	-	94%	-				
38.	-	-	-	-	■	■	■	
40.	82%	73%	96%	80%				
42.	-	-	-	-			■	
44.	83%	-	94%	-				
46.	-	-	-	-	■	■	■	
48.	80%	70%	98%	82%				
50.	-	-	-	-	■	■	■	

[REDACTED]

[REDACTED]







## 4.2.3 Odsetek pacjentów uzyskujących PGA

patrz Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie wyników z badań dla PGA.

Tydzień	Certolizumab 200 mg		Certolizumab 400 mg		[REDACTED]			
	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	70%	57%	81%	69%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22.		-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24.	79%	61%	84%	67%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
26.	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28.	75%	64%	83%	69%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
30.	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
32.	77%	60%	92%	72%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
34.	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
36.	72%	-	85%	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
38.	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
40.	80%	58%	83%	71%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
42.	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
44.	72%	-	87%	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
46.	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
48.	62%	61%	87%	70%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
50.	-	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 4.3 Profil bezpieczeństwa

W niniejszej analizie odstąpiono od przedstawiania statystyk ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań. Dane dotyczące placebo i certolizumabu przedstawiono jako spulowane wartości z badań CIMPACT, CIMPASI I, CIMPASI II do 16. tygodnia leczenia. W przypadku badań dotyczących [REDACTED] starano się ekstrahować dane z możliwie najbardziej zbliżonego punktu czasowego. Z tego powodu wyłączono dane z [REDACTED], gdyż raportowały wyniki z obserwacji do 24. i 30. tygodnia. W badaniu [REDACTED] nie przedstawiono danych w sposób dostateczny, umożliwiający ekstrakcję. W ocenie analityków nie pozwalało to na porównanie i analizę. W badaniach [REDACTED]

Między analizowanymi badaniami różnił się także sposób raportowania zdarzeń. W badaniach CIMPACT, CIMPASI przedstawiano zdarzenia głównie jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), czyli takich które

wystąpiły po wdrożeniu leczenia. W przypadku publikacji dotyczących [REDACTED] raportowano zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE). We wszystkich badaniach brano pod uwagę zdarzenia zgłoszone minimum jednokrotnie. Odsetek TEAE w grupie placebo i certolizumabu jest zbliżony i wynosi od 52,6% do 59,2%. Odsetek poważnych TAE wynosi 1,4 % dla dawki 200 mg Q2W i 3,8% dla dawki 400 mg Q2W. Występowanie nowotworów złośliwych w grupie certolizumabu odnotowano dla dawki 400 Q2W, a jego odsetek oszacowano na 0,3%. Odsetek zdarzeń niepożądanych w grupie [REDACTED] jest zróżnicowany i jednocześnie średnio większy niż w ramieniu certolizumabu 200 mg, 400 mg i placebo, zakres wynosi od 42,9% do 97,1%. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pozostałych parametrów dane są niepełne i nieraportowane w poszczególnych badaniach.

**Tab. 16. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wymienione działania niepożądane.**

Zdarzenie	PBO N=157 [n(%)]	CZP 200mg Q2W N=350 [n(%)]	CZP 400 mg Q2W N=342 [n(%)]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wszystkie TEAE	93 (59,2)	184 (52,6)	199 (58,2)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Poważne TEAE	6 (3,8)	5 (1,4)	13 (3,8)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TEAE prowadzące do zaprzeczenia leczenia	0 (0)	4 (1,1)	4 (1,2)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TEAE związane z lekiem	15 (9,5)	40 (11,4)	52 (15,2)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Śmierć	0 (0)	0 (0)	0 (0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infekcje i inwazje pasożytnicze	47 (29,9)	100 (28,6)	111 (32,5)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Poważne infekcje i inwazje pasożytnicze	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Depresja	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,6)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowotwory złośliwe	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; PBO - placebo; CZP - certolizumab; [REDACTED]

\* raportowano AE zamiast TEAE

## 5 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 5.1 Wyniki z fazy przedłużonej dla certolizumabu w badaniach CIMPASI i CIMPACT

W niniejszej analizie odstępiono od przedstawiania statystyk ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań. Dane dotyczące certolizumabu przedstawiono jako spulowane wartości z badań CIMPACT, CIMPASI I, CIMPASI II do 48. tygodnia leczenia.

Pacjenci, którzy zmienili dawki mogli zostać uwzględnieni w obu dawkach CZP. Pacjenci otrzymujący CZP w dawce 400 mg Q4W zostali włączeni do grupy otrzymującej CZP 200 mg Q2W (ta sama skumulowana dawka miesięczna).

W badaniach CIMPACT, CIMPASI przedstawiano zdarzenia głównie jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), czyli takich które wystąpiły po wdrożeniu leczenia. W badaniach brano pod uwagę zdarzenia zgłoszone minimum jednokrotnie. Odsetek TEAE w grupie certolizumabu oscyluje wokół 70%. Odsetek poważnych TAE wynosi 5% dla dawki 200 mg Q2W i 6,5% dla dawki 400 mg Q2W. Występowanie nowotworów złośliwych w grupie certolizumabu odnotowano dla dawki 400 Q2W, a jego odsetek oszacowano na 0,6%.

**Tab. 17. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wymienione działania niepożądane - faza przedłużona.**

Zdarzenie	CZP 200mg Q2W N=460 [n(%)]	CZP 400 mg Q2W N=627 [n(%)]
Wszystkie TEAE	320 (69,6)	444 (70,8)
Poważne TEAE	23 (5,0)	41 (6,5)
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	12 (2,6)	24 (3,8)
TEAE związane z lekiem	78 (16,9)	113 (18,0)
Śmierć	0 (0)	1 (0,1)
Infekcje i inwazje pasożytnicze	206 (44,8)	276 (44,0)
Poważne infekcje i inwazje pasożytnicze	3 (0,6)	8 (1,3)
Depresja	5 (1,1)	5 (0,8)
Nowotwory złośliwe	0 (0)	4 (0,6)

### 5.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 18) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Cimzia® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 18. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane z dnia 29.10.2018) [<https://bi.ema.europa.eu/>]**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	279
Choroby serca	481
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	32
Choroby ucha i błędnika	83
Choroby endokrynologiczne	51
Choroby oka	314
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2442
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3618
Choroby wątroby i dróg żółciowych	196
Choroby układu odpornościowego	530
Infekcje i choroby pasożytnicze	3252
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1604
Odchylenia w parametrach badań	976
Zaburzenia metaboliczne	323
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1946
Nowotwory łagodne i złośliwe, nieokreślone (włączając cysty i polipy)	620
Choroby układu nerwowego	1261
Zaburzenia ciąży, porodu	376
Kwestie związane z produktem	56
Zaburzenia psychiczne	420
Choroby nerek i dróg moczowych	274
Choroby układu rozrodczego i piersi	154
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	992
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1919
Zaburzenia społeczne	209
Procedury medyczne i chirurgiczne	1073
Choroby naczyniowe	477
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>23938</b>

### 5.3 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Cimzia®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 19).

**Tab. 19. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków(dane z dnia 29.10.2018) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	498
Choroby serca	773
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	64
Choroby ucha i błędnika	221
Choroby endokrynologiczne	69
Choroby oka	69
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6318
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	12245
Choroby wątroby i dróg żółciowych	315
Choroby układu odpornościowego	807
Infekcje i choroby pasożytnicze	9027
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3686
Odchylenia w parametrach badań	2058
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	694
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4021
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1200
Choroby układu nerwowego	3007
Zaburzenia ciąży, połogu	719
Kwestie związane z produktem	289
Choroby psychiczne	1119
Choroby nerek i układu moczowego	581
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2376
Choroby układu rozrodczego i piersi	335
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4107
Zaburzenia społeczne	254
Procedury chirurgiczne i medyczne	1779
Choroby naczyniowe	883
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>57514</b>

## 6 Terapia certolizumabem pegol w ciąży i w trakcie laktacji – poszerzona analiza bezpieczeństwa

### Kluczowe problemy i niezaspokojone potrzeby kobiet w wieku rozrodczym z przewlekłymi chorobami zapalnymi

Dla kobiet w wieku rozrodczym z przewlekłymi chorobami zapalnymi, kluczowe znaczenie ma odpowiednia kontrola choroby poprzez stosowanie terapii dopuszczalnych do stosowania w ciąży i podczas karmienia piersią. Ma to na celu zapewnienie najlepszego zdrowia matek i płodów, ponieważ wysoka aktywność choroby wiąże się z wydłużonym czasem do zajścia w ciążę (ang. *TTP, time to pregnancy*) (dane dotyczące pacjentów z RZS) oraz ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnego zakończenia ciąży, w tym ryzykiem poronienia, porodu przedwczesnego lub niskiej wagi noworodka. Ponadto, pomimo poglądu dotyczącego załagodzenia choroby w czasie ciąży, dane dotyczące kobiet z reumatycznymi przewlekłymi chorobami zapalnymi wskazują na potrzebę interwencji terapeutycznej u 50% z tej grupy chorych [Jethwa 2016].

Rekomendacje EULAR (European League Against Rheumatism) z 2016 r. wskazują na konieczność rozważenie terapii lekami anytreumatycznymi przed zajściem w ciążę, w okresie ciąży i laktacji, zaznaczając, iż istotne jest dostosowanie terapii przed planowaniem ciąży u pacjentek w wieku rozrodczym [Gotestam 2016]. Dowody wskazują, że skuteczna kontrola choroby wcześniej po jej wystąpieniu i przed planowaniem rodziny, u pacjentów z ciężkimi przewlekłymi chorobami reumatycznymi może hamować postęp choroby, zredukować jej przewlekłość i prowadzić do przedłużonej remisji bez stosowania LMPCh – leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *DMARD-free remission*) [Van Nies 2014]. Kontrola choroby przed zajściem w ciążę jest ważna, jednak duża liczba ciąż jest nieplanowana i kobiety mogą napotkać wątpliwości dotyczące leków, zażywanych podczas zajścia w ciążę.

Karmienie piersią wiąże się z wieloma zaletami dla zdrowia matki, oprócz zdrowia i rozwoju dziecka może tworzyć też więź emocjonalną, jednak wiele kobiet doświadcza zaburzeń poporodowych. Stosowanie leków, które są kompatybilne z karmieniem piersią, jest niezbędne do tego, aby matki były w stanie odpowiednio kontrolować objawy choroby poporodowej i zapewnić optymalne żywienie dzieciom poprzez karmienie piersią [Clowse 2016].

Jednak pomimo potrzeby skutecznego leczenia podczas ciąży, dane z badań klinicznych prowadzonych podczas ciąży i karmienia piersią są ograniczone, a niektóre terapie są nieodpowiednie do stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, co prowadzi do zakłóceń w leczeniu. Ta wysoka niezaspokojona potrzeba prowadzi do niepewności w podejmowaniu decyzji terapeutycznych podczas ciąży i powoduje, że duża część matek czuje, że musi zdecydować między ich leczeniem a karmieniem piersią.

Dostępne są ograniczone dane na temat rodzicielstwa kobiet z łuszczycą, a wnioski z nich idące często nie są jednoznaczne. Dane sugerują, że łuszczycy wiąże się z niższym



wskaźnikiem płodności [Cather 2012]. W czasie ciąży około 45% kobiet doświadcza nasilenia lub niezmienionej postaci objawów łuszczycy. Nasilenie choroby podczas ciąży jest postrzegane jako czynnik ryzyka niekorzystnych skutków ciąży; pacjentki z [REDACTED] postaci łuszczycy są bardziej narażone na niekorzystne wyniki ciąży w porównaniu z pacjentkami z łagodną łuszczycą, co potwierdza potrzebę właściwie kontrolowanej choroby przed i podczas ciąży. Występowanie poporodowych zaburzeń u kobiet z łuszczycą jest częste i występują u około 65% pacjentek [Murase 2005]. Aby poszerzyć rozumienie zależności między łuszczycą w ciąży a okresem poporodowym potrzeba dalszych badań, obejmujących większe kohorty, które uwzględniają ciężkość choroby i wcześniejsze leczenie.

Wytyczne BAD (British Association of Dermatologists) dotyczące leczenia łuszczycy z 2017 r. podkreślają znaczenie kontrolowania aktywności łuszczycy podczas poczęcia i ciąży w celu zachowania zdrowia matek oraz potrzebę rozważenia ryzyka i korzyści wynikających z kontynuowania lub zaprzestania leczenia biologicznego. Jednak zgodnie z wynikami artykułu przeglądowego z 2017 r., lepsze zrozumienie przebiegu łuszczycy i bezpieczeństwa stosowania środków biologicznych podczas ciąży i karmienia piersią oznaczają, że w pewnych okolicznościach środki biologiczne można uznać za odpowiednie opcje leczenia.

### **Struktura cząsteczkowa Cimzia® i związane z nią korzyści biologiczne**

Aktywny transport immunoglobuliny G (IgG) przez łożysko odbywa się za pośrednictwem noworodkowego receptora Fc (FcRn).

W przeciwieństwie do innych leków biologicznych, Cimzia® (certolizumab pegol) nie zawiera fragmentu Fc, co oznacza, brak wiązania z FcRn i w związku z tym brak transportu za pośrednictwem FcRn przez łożysko.

Przenikanie cząsteczek biologicznych do mleka zależy od wielkości cząsteczki i od jej lipofilowości. Chociaż leki biologiczne mają na ogół bardzo niską biodostępność doustną ze względu na ich duży rozmiar cząsteczkowy oraz środowisko proteolityczne w układzie trawiennym, FcRn na komórkach ludzkiego nabłonka jelitowego mogą promować wychwyty niestrawionych immunoglobulin. Fizjologicznie, tylko minimalne ilości CZP mogą przeniknąć do mleka matki i zostać zaabsorbowane przez niemowlę, ze względu na jego budowę cząsteczkową oraz zastąpienie fragmentu Fc poprzez PEG.

### **Długotrwałe bezpieczeństwo i skuteczność Cimzia®**

Stosowanie Cimzia® wykazało długotrwałą skuteczność oraz długoterminowe bezpieczeństwo w reumatoidalnym zapaleniu stawów (najdłuższa ekspozycja na Cimzia® wynosiła około 7,6 lat) [Weinblatt 2017], łuszczycowym zapaleniu stawów (dane z 4 lat) [Mease 2014], spondyloartropatia osiowa (dane z 4 lat) [Van der Heijde 2017], oraz łuszczycy (dane roczne) [Lebwohl 2018]. Ze swoją długotrwałą skutecznością (do 5,8 lat) [Fleischmann 2017, Walsh 2017], Cimzia® to opcja monoterapii, którą można rozważyć u kobiet w wieku rozrodczym.

### **Aktualizacja regulacyjna: informacje na etykiecie ciążyowej Cimzia®**

Sponsorowane przez UCB badanie CRIB jest jedynym dotychczasowym badaniem transferu przez łożysko, a badanie CRADLE było pierwszym badaniem transferu mleka z piersi, przeprowadzonym dla leków biologicznych w przewlekłych chorobach zapalnych. Są to wielośrodkowe, prospektywne, farmakokinetyczne badania, w których zastosowano bardzo

specyficzny i czuły test do oceny transferu certolizumab pegol przy dawce podtrzymującej 200 mg Q2W i dawce 400 mg Q4W u kobiet cierpiących na przewlekłe choroby zapalne (w tym reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i spondyloartropatię osiową). Dane z badania CRIB wskazują, że nie było minimalnego transferu certolizumab pegol przez łożysko. Znaczenie kliniczne niskiego poziomu certolizumab pegol dla niemowląt jest nieznane [CRIB]. Wyniki badania CRADLE sugerują, że poziom certolizumab pegol przyjęty w mleku przez niemowlę jest minimalny, co wskazuje, że kontynuacja leczenia Cimzia® jest zgodna z karmieniem piersią [CRADLE].

Nie zidentyfikowano nowych sygnałów z zakresu bezpieczeństwa Cimzia® u matek i niemowląt w próbach CRIB lub CRADLE. Ponadto, najnowszy przegląd danych z badań Cimzia® dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii w ciąży (marzec 2017 r.) z ponad 500 prospektywnie zebranych ciąż ze znanymi wynikami ciąży, w tym ponad 400 ciążami narażonymi podczas pierwszego trymestru, nie wskazał na występowanie wad rozwojowych. Jednak dostępne doświadczenie kliniczne jest zbyt ograniczone, aby z uzasadnioną pewnością stwierdzić, że nie ma zwiększonego ryzyka związanego z podawaniem Cimzia® podczas ciąży.

Wyniki badań ciążyowych UCB Cimzia®, badania CRIB i CRADLE zostały również włączone do amerykańskich informacji na temat przepisywania leku. Inna struktura cząsteczkowa certolizumab pegol, która przekłada się na wyjątkowe korzyści poparte solidnymi danymi klinicznymi, znajduje odzwierciedlenie w oznaczeniu, które pozwala na potencjalne zastosowanie Cimzia® w ciąży i karmieniu piersią u pacjentów z przewlekłymi chorobami reumatycznymi, zgodnie z licencjonowanymi wskazaniem. Czynniki te doprowadziły do zmiany etykiety UE dla Cimzia®, w której kluczowe zalecenia dotyczące płodności, ciąży i karmienia piersią wskazują, że:

- Należy rozważyć zastosowanie odpowiedniej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym. W przypadku kobiet planujących ciążę można rozważyć kontynuację antykoncepcji przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki Cimzia® ze względu na wskaźnik jej eliminacji, ale należy również wziąć pod uwagę potrzebę leczenia kobiety;
- Cimzia® powinna być stosowana tylko w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne;
- Cimzia® może być stosowana podczas karmienia piersią;
- Zaleca się odczekać co najmniej 5 miesięcy po ostatnim podaniu Cimzia® matce w czasie ciąży przed podaniem szczepionek zawierających żywe lub żywe-atenuowane szczepionki (np. szczepionka BCG), chyba że korzyści płynące ze szczepienia wyraźnie przewyższają teoretyczne ryzyko związane z podawaniem szczepionek żywych lub żywych-atenuowanych niemowlętom.

Cimzia® jest jedyną biologiczną i syntetyczną terapią celowaną w przewlekłych chorobach zapalnych, które zgodnie z licencjonowanymi wskazaniem, pozwala na potencjalne zastosowanie w ciąży i karmieniu piersią. W tabeli poniżej zestawiono dane z ChPL dla [REDACTED] i Cimzia® porównujące aspekty antykoncepcji, płodności, ciąży, karmienia piersią.

**Tab. 20. Porównanie aspektów antykoncepcji, płodności, ciąży, karmienia piersią w ChPL dla [redacted] i certolizumabu.**

	<b>Cimzia®</b>	<b>[redacted]</b>
Antykoncepcja	W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji. W przypadku kobiet planujących zajście w ciążę, można rozważyć stosowanie antykoncepcji przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Cimzia w związku z szybkością jego eliminacji, jednak należy również rozważyć potrzebę leczenia kobiety.	[redacted]
Płodność	W 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano wpływu certolizumabu pegol na parametry jakości nasienia względem placebo.	[redacted]
Ciąża	Produkt leczniczy Cimzia powinien być stosowany w okresie ciąży, wyłącznie w sytuacji, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.	[redacted]
Karmienie piersią	Produkt Cimzia można stosować podczas karmienia piersią.	[redacted]

## **7 Analiza wyników efektywności praktycznej**

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności leczenia i bezpieczeństwa certolizumabu pegol we wnioskowanym wskazaniu.

## 8 Dyskusja i ograniczenia

### 8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [REDACTED] łuszczycy plackowatej w porównaniu do [REDACTED]

#### Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane metaanalizowano. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Do dnia [REDACTED] w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol 10 prac pełnotekstowych, które dotyczyły 9 badań klinicznych:

- badanie CIMPACT (certolizumab 200mg Q2W, certolizumab 400mg Q2W, placebo, etanercept);
- badanie CIMPASI (certolizumab 200mg Q2W, certolizumab 400mg Q2W, placebo);
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo jedno opracowanie wtórne (Sbidian 2017). Nie zidentyfikowano żadnej pracy opisującej efektywność praktyczną.

Badania CIMPACT, CIMPASI, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] charakteryzuje nieznane ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W przypadku badań CIMPACT, CIMPASI, [REDACTED] i [REDACTED] ma to związek z odsetkiem niekompletnych danych niezaadresowanych wyższym niż 10%. W badaniu [REDACTED] nieznane

ryzyko wiąże się z brakiem opisanego sposobu randomizacji. Badania CIMPASI, [REDACTED] oceniono jako niosące nieznane ryzyko błędu systematycznego ze względu na braku zaślepienia oceny efektów.

### Skuteczność leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności certolizumabu pegol stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### Bezpieczeństwo leczenia

Odstąpiono od przedstawiania statystyk w niniejszej analizie ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań. W badaniach CIMPACT, CIMPASI przedstawiano zdarzenia głównie jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. W przypadku publikacji dotyczących [REDACTED] raportowano zdarzenia niepożądane. [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek zdarzeń niepożądanych w grupie [REDACTED] jest zróżnicowany i jednocześnie średnie większy niż w ramieniu certolizumabu 200 mg, 400 mg i placebo, zakres wynosi od 42,9% do 97,1%. Poważne działania niepożądane dotyczą około 2-3% leczonych [REDACTED]. W przypadku pozostałych parametrów dane są niepełne i nieraportowane w poszczególnych badaniach.

## 8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 8.2.1 Ograniczenia analizy

Spośród ograniczeń analizy należy wymienić:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- brak przedstawienia statystyk dotyczących bezpieczeństwa spowodowaną heterogenicznością włączonych badań;
- nie zidentyfikowano ani jednej publikacji dotyczącej efektywności praktycznej dla certolizumabu pegol, co implikuje brak odniesienia wyników badań do rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spśród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- dane dotyczące punktów końcowych tj. PASi 75, PASi 90 i PGA w badaniu [REDACTED] odczytano przy użyciu programu WebPlotDigitizer<sup>‡</sup>;
- wszystkie badania poza [REDACTED] oceniono jako niosące nieznane ryzyko błędu systematycznego;
- badania CIMPACT, CIMPASI, [REDACTED] charakteryzują się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, ma to związek z odsetkiem niekompletnych danych niezaadresowanych wyższym niż 10%.
- badanie [REDACTED] niesie nieznane ryzyko, co wiąże się z brakiem opisanego sposobu randomizacji;
- badania CIMPASI, [REDACTED] oceniono jako niosące nieznane ryzyko błędu systematycznego ze względu na braku zaślepienia oceny efektów;
- różny odsetek pacjentów uprzednio leczonych terapią biologiczną - w przypadku [REDACTED] wcześniejsze przyjmowanie leczenia biologicznego stanowiło kryterium wykluczenia a w badaniach [REDACTED] odsetek przyjmujących leczenie biologiczne w przeszłości był nieznanym;
- różnice w czasie oceny bezpieczeństwa leczenia w przypadku [REDACTED] (od 10 do 30 tygodnia);
- różnice w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych. W CIMPACT i CIMPASI raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia a w badaniach dotyczących [REDACTED] zdarzenia niepożądane;
- różny czas trwania indukcji w przypadku obu leków i wynikające przez to różne punkty czasowe oceny odpowiedzi.

## 8.3 Wyniki innych analiz

W toku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania certolizumabu pegol w łuszczycy plackowatej [REDACTED]. [REDACTED]

W wyniku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase, The Cochrane Library zidentyfikowano tylko jedno opracowanie wtórne dotyczące łuszczycy plackowatej [Sbidian 2017]. Do przeglądu wykonano porównanie sieciowe dla obecnie stosowanych terapii w łuszczycy, łącznie z konwencjonalnymi metodami leczenia. Uzyskane wyniki wskazywały na wyższości certolizumabu pegol nad [REDACTED]. Porównując możliwość osiągnięcia PASi 90 wszystkie leki z grupy anty-IL17 oraz guselkumab(anti-IL23) były bardziej efektywne

---

<sup>‡</sup> <https://apps.automeris.io/wpd>

niż inhibitory TNF z wyjątkiem certolizumabu pegol. W porównaniu do placebo 6 leków biologicznych działało najlepiej w tym iksekizumab, sekukinumab, brodalumab, guselkumab, certolizumab pegol i ustekinumab. [REDACTED]

## 8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]. Podczas analizy zidentyfikowano 9 badań randomizowanych i 1 opracowanie wtórne. Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej. Agencje związane z HTA dotychczas nie opublikowały raportów dotyczących leczenia certolizumabem pegol. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie zastosowano punkty końcowe takie jak % pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75, PASI 90 i PGA. Są to punkty końcowe dobrze zdefiniowane przez wytyczne kliniczne i mogą być obiektywnie mierzone.

Osiem prac włączonych oceniono jako niosące nieznaną ryzyko błędu systematycznego oraz jedną o niskim ryzyku. Najczęstszymi powodami takiej oceny był brak zaślepienia oceny efektu oraz niekompletność danych zaadresowanych. [REDACTED]

Porównywane populacje były heterogeniczne pod względem wcześniejszego stosowania terapii biologicznej i inhibitorów TNF- $\alpha$ , co może wpływać potem na ocenianą skuteczność.

Nie zidentyfikowano badań mówiących o efektywności praktycznej, przez co brak odniesienia wyników badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak mieć na uwadze, że badania kliniczne drugiej i trzeciej fazy zostały opublikowane dopiero w 2018 roku.

Mając na uwadze wyżej wymienione ograniczenia siłę dowodów oceniono na umiarkowaną.



## 9 Wnioski

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w leczeniu pacjentów z [REDACTED] łuszczycą plackowatą w porównaniu do [REDACTED].

W wyniku przeszukiwania baz danych włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 10 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 9 badań klinicznych (CIMPACT, CIMPASI, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]).

[REDACTED] W analizie porównano pierwszorzędowe punkty końcowe tj. PASI 75, PASI 90, PGA, zgodnie z wytycznymi National Psoriasis Foundation, Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Mają one duże znaczenie kliniczne i odzwierciedlają klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

[REDACTED] Certolizumab pegol jest humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała monoklonalnego, skoniugowanym z glikolem polietylenowym. Obecność glikolu polietylenowego ma na celu wydłużenie czasu półtrwania leku w organizmie [REDACTED].

Warto przy podejmowaniu decyzji zwrócić uwagę na wyniki porównania sieciowego zawarte w przeglądzie Cochrane [Sbidian 2017] wskazujące na wyższą skuteczność w PASI 90 i bezpieczeństwie dla certolizumabu pegol, w porównaniu do [REDACTED] [REDACTED].

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że certolizumab pegol jest środkiem bezpiecznym. Należy jednak mieć na uwadze ryzyko wystąpienia poważnych infekcji, przez co należy monitorować stan zdrowia pacjenta. Środek ze względu na swoje właściwości może zaspokajać potrzeby zdrowotne kobiet w wieku reprodukcyjnym, bez potrzeby przerywania terapii w przypadku zajścia w ciążę czy karmienia piersią.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 29.09.2018r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis[MeSH Terms]	36261
#2	psoriasis[Text Word]	43271
#3	psoriasis vulgaris[Text Word]	2523
#4	#1 OR #2 OR #3	46353
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
#14	[REDACTED]	[REDACTED]
#15	[REDACTED]	[REDACTED]
#16	[REDACTED]	[REDACTED]
#17	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #12 OR #13 OR #15	13124
#18	certolizumab[MeSH Terms]	487
#19	certolizumab[Supplementary Concept]	0
#20	certolizumab[Text Word]	1050
#21	G6ADW90R16[Text Word]	1
#22	CDP 870[Text Word]	16
#23	CDP-870[Text Word]	16
#24	CDP870[Text Word]	25
#25	PHA-738144[Text Word]	1
#26	#18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1066
#27	#26 OR #17	13543
#28	#27 AND #4	1831
#29	randomized controlled trial [pt]	469179

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#30	controlled clinical trial [pt]	556992
#31	randomized [tiab]	454917
#32	placebo [tiab]	196863
#33	clinical trials as topic [mesh: noexp]	184219
#34	randomly [tiab]	297533
#35	trial [ti]	187410
#36	#67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73	1248417
#37	animals [mh] NOT humans [mh]	4498058
#38	#74 NOT #75	1154468
#39	#38 AND #28	322

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 28.09.2018r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2796
#2	psoriasis	5640
#3	psoriasis vulgaris	1182
#4	#1 OR #2 OR #3	5810
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]
#10	[REDACTED]	[REDACTED]
#11	[REDACTED]	[REDACTED]
#12	[REDACTED]	[REDACTED]
#13	[REDACTED]	[REDACTED]
#14	[REDACTED]	[REDACTED]
#15	[REDACTED]	[REDACTED]
#16	[REDACTED]	[REDACTED]
#17	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	120
#18	certolizumab	445
#19	G6ADW90R16	0
#20	CDP 870	7
#21	CDP-870	6
#22	PHA-738144	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #20 OR #21 OR #21 OR #22	445
#24	#16 OR #23	2709
#25	#4 AND #24	252

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 29.09.2018r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	85760
#2	████████████████████	████████
#3	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol'	5380
#4	#2 OR #3	46396
#5	#1 AND #4	8030
#6	#5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	366

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 17.10.2018r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis[MeSH Terms]	36394
#2	psoriasis[Text Word]	46516
#3	psoriasis vulgaris[Text Word]	2569
#4	#1 OR #2 OR #3	46516
#5	certolizumab[MeSH Terms]	487
#6	certolizumab[Supplementary Concept]	0
#7	certolizumab[Text Word]	1058
#8	G6ADW90R16[Text Word]	1
#9	CDP 870[Text Word]	16
#10	CDP-870[Text Word]	16
#11	CDP870[Text Word]	25
#12	PHA-738144[Text Word]	1
#13	#5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1068
#14	#4 AND #13	164

**Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 17.10.2018r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2796
#2	psoriasis	5640
#3	psoriasis vulgaris	1182
#4	#1 OR #2 OR #3	5810
#5	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	120
#6	certolizumab	445
#7	G6ADW90R16	0
#8	CDP 870	7
#9	CDP-870	6
#10	PHA-738144	3
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	445
#12	#4 AND #11	62

**Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 17.10.2018r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	86028
#2	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol'	5339
#3	#1 AND #2	1233
#5	#6 AND 'retrospective study'/de	73

## Identyfikacja opracowań wtórnych

**Tab. 28. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 17.10.2018r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis[MeSH Terms]	36385
#2	psoriasis[Text Word]	43402
#3	psoriasis vulgaris[Text Word]	2527
#4	#1 OR #2 OR #3	46315
#5	certolizumab[MeSH Terms]	487
#6	certolizumab[Supplementary Concept]	0
#7	certolizumab[Text Word]	1051
#8	G6ADW90R16[Text Word]	1
#9	CDP 870[Text Word]	16

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	CDP-870[Text Word]	16
#11	CDP870[Text Word]	25
#12	PHA-738144[Text Word]	1
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #12	1067
#14	#4 AND #13	164

**Tab. 29. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 17.10.2018r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2796
#2	psoriasis	5640
#3	psoriasis vulgaris	1182
#4	#1 OR #2 OR #3	5810
#5	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	120
#6	certolizumab	445
#7	G6ADW90R16	0
#8	CDP 870	7
#9	CDP-870	6
#10	PHA-738144	3
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	445
#12	#4 AND #11	62

**Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 17.10.2018r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	86078
#2	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol'	5404
#3	#1 AND #2	1233
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	103

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

#### Certolizumab pegol vs placebo

##### CIMPACT

Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguet V, Burge D, Rolleri R, Drew J, Peterson L, Augustin M. 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(2):266-276.e5.

##### CIMPASI

Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, Peterson L, Arendt C, Burge D, Reich K. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018 Aug;79(2):302-314.e6

##### Reich 2012

Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, Mease P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol.* 2012 Jul;167(1):180-90

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

## **Badania efektywności praktycznej**

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej certolizumabu pegol.

## **Opracowania wtórne**

### **Sbidian 2017**

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 22;12:CD011535.



## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.



## Badania efektywności praktycznej

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Garber 2015	Garber C, Plotnikova N, Au SC, Sorensen EP, Gottlieb A. Biologic and Conventional Systemic Therapies Show Similar Safety and Efficacy in Elderly and Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2015 Aug;14(8):846-52	Oceniano inne punkty końcowe (S-MAPA), brak danych dotyczących skuteczności leczenia dla certolizumabu pegol.
Ricceri 2018	Ricceri F, Bardazzi F, Chiricozzi A, Dapavo P, Ferrara F, Mugheddu C, Romanelli M, Rongioletti F, Prignano F. Elderly psoriatic patients under biological therapies: an Italian experience. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2018 Jun 15	Zbyt mała próba, obserwowano 266 pacjentów, w czym tylko jeden pacjent otrzymywał certolizumab pegol.
Marcianò 2018	Marcianò I, Randazzo MP, Panagia P, Intelisano R, Sgroi C, Ientile V, Cannavò S, Guarneri C, Reitano P, Spina E, Trifirò G. Real world use of biological drugs in patients with psoriasis/psoriatic arthritis: a retrospective, population-based study from Southern Italy in the years 2010-2014. <i>G Ital Dermatol Venereol</i> . 2018 Mar 26.	Brak danych dla certolizumabu.

## Opracowania wtórne

Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
McInnes 2018	McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, Choy EH, Kanters S, Thom H, Gandhi K, Pricop L, Jugl SM. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. <i>J Comp Eff Res</i> . 2018 Sep 19.	Brak wyników dotyczących certolizumabu raportowanych dla przyjętej populacji docelowej
Lee 2018	Lee EB, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. <i>Cutis</i> . 2018 Mar;101(3S): 5-9.	Przeszukana została tylko jedna baza
Kaushik 2018	Kaushik SB, Lebwohl MG. CME Part I Psoriasis: Which Therapy for Which Patient Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2018 Jul 11. pii: S0190-9622(18)32215-1.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kaushik 2018	Kaushik SB, Lebwohl MG. CME Part II Psoriasis: Which Therapy for Which Patient Focus on special populations and chronic infections. J Am Acad Dermatol. 2018 Jul 11. pii: S0190-9622(18)32214-X.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego
Campanati 2017	Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2017 Mar;17(3):387-394.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego
Nanau 2014	Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. J Pharm Pharm Sci. 2014;17(4):485-531.	Przeszukana została tylko jedna baza
Andersen 2014	Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2014 Nov 21;20(43):16014-9.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego
Thaler 2012	Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012 Mar. Available from <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK110098/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK110098/</a>	Brak wyników dotyczących certolizumabu raportowanych dla przyjętej populacji docelowej
Liu 2012	Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CP, Bao Y, Ganguli A, Yang M, Cifaldi M, Mulani P. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. Adv Ther. 2012 Jul;29(7):620-34.	Brak wyników dotyczących certolizumabu raportowanych dla przyjętej populacji docelowej
Gartlehner 2009	Gartlehner G, Thieda P, Morgan LC, Thaler K, Hansen RA, Jonas B. Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov. Available from <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47225/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47225/</a>	Brak wyników dotyczących certolizumabu raportowanych dla przyjętej populacji docelowej
Tracey 2008	Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008 Feb;117(2):244-79. Epub 2007 Oct 26. Review. PubMed PMID: 18155297.	Brak zgodności tematyki z przedmiotem analizy (praca nie dotyczy analizy klinicznej)
Singh 2018	Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Castele NV, Zarrinpar A, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2018 13(5): e0195123	Brak wyników dotyczących certolizumabu raportowanych dla przyjętej populacji docelowej
Turbeville 2007	Turbeville JG, Patel NU, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Recent Advances in Small Molecule and Biological Therapeutic Approaches in the Treatment of Psoriasis. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jul;102(1):70-85.	Przeszukana została tylko jedna baza

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kim 2012	Kim IH; West CE ; Kwatra SG ; Feldman SR ; O'Neill JL. Comparative Efficacy of Biologics in Psoriasis. A Review. American Journal Of Clinical Dermatology, 2012, Vol.13(6), pp.365-374	Przeszukana została tylko jedna baza
Liu 2012	Liu Y; Wu E; Bensimon A; Fan C; Bao Y; Ganguli A; Yang M; Cifaldi Mary; Mulani P. Cost Per Responder Associated with Biologic Therapies for Crohn's Disease, Psoriasis, and Rheumatoid Arthritis. Advances in Therapy, 2012, Vol.29(7), pp.620-634	Przeszukana została tylko jedna baza
Dommasch 2011	Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2011 Jun;64(6):1035-50.	W pracy brak wyników dotyczących certolizumabu raportowanych dla przyjętej populacji docelowej (wyniki raportowane zbiorczo dla populacji z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów)
Segaert 2017	Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Am J Clin Dermatol. 2017 Dec;18(6):771-787.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 34. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *ClinicalTrials.gov*.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
████████	████████	████████	████████	██	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██	████████	████████
NCT02326298	CIMPASI I	Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400mg Q2W	Placebo	Tak	Gottlieb 2018	Aktywne, nierekrutujące
NCT02326272	CIMPASI II	Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400mg Q2W	Placebo	Tak	Gottlieb 2018	Aktywne, nierekrutujące
NCT02346240	CIMPACT	Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400mg Q2W	Placebo, Etanercept	Tak	Lebwohl 2018	Aktywne, nierekrutujące
████████	████████	████████	████████	██	████████	████████

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 35. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie *clinicaltrialsregister.eu*.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
PS0005	CIMPASI I	Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400mg Q2W	Placebo	Nie	Gottlieb 2018	Aktywne, nierekrutujące
PS0002	CIMPASI II	Certolizumab pegol 200 mg Q2W	Placebo	Nie	Gottlieb 2018	Aktywne, nierekrutujące

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
		Certolizumab pegol 400mg Q2W				
PS0003	CIMPACT	Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400mg Q2W	Placebo, Etanercept	Nie	Lebwohl 2018	Aktywne, nierekrutujące
████	████	████ ████	████	█	████	████

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CIMPACT	Dorośli pacjenci z ██████████ ██████████ plackowatą, mający utrzymujące się przez $\geq 6$ miesięcy: PASI $\geq 12$ , BSA $\geq 10\%$ , PGA $\geq 3$ w 5-punktowej skali i byli kandydatami dla terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii.	<p>Uprzednio leczeni certolizumabem, etanerceptem lub więcej niż dwoma lekami biologicznymi. Pierwotny brak odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie biologiczne (brak odpowiedzi w przebiegu 12 miesięcy) lub wtórny braku odpowiedzi na więcej niż 1 lek biologiczny (w przypadku, gdy pacjenci początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie i zaprzestali leczenia po 12 tygodniu w wyniku utraty odpowiedzi).</p> <p>Łuszczyca erythrodermiczna, łuszczyca kropelkowa, łuszczyca krostkowa uogólniona;</p> <p>Występujące w wywiadzie obecne lub nawracające infekcje, włączając aktywną lub utajoną gruźlicę (test uwalniania interferonu <math>\gamma</math>) lub u pacjentów narażonych na duże ryzyko infekcji;</p> <p>Występujące w wywiadzie zaburzenia limfoproliferacyjne, włączając chłoniaki;</p> <p>Występujące w wywiadzie nowotwory złośliwe oraz choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego;</p> <p>Zastoinowa niewydolność serca;</p> <p>Karmienie piersią, ciąża lub planowanie ciąży;</p> <p>Posiadanie partnerki, która planuje zajście w ciążę w trakcie badania lub do 3-5 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku.</p>
CIMPASI	Dorośli pacjenci z ██████████ ██████████ plackowatą, mający utrzymujące się przez $\geq 6$ miesięcy: PASI $\geq 12$ , BSA $\geq 10\%$ , PGA $\geq 3$ w 5-punktowej skali i byli kandydatami dla terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii.	<p>Uprzednio leczeni certolizumabem lub więcej niż dwoma lekami biologicznymi (włączając inne biologiczne leki anty-TNF <math>\alpha</math>). Pierwotny brak odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie biologiczne (brak odpowiedzi w przebiegu 12 miesięcy) lub wtórny braku odpowiedzi na więcej niż 1 lek biologiczny (w przypadku, gdy początkowo pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie i zaprzestali leczenia po 12 tygodniu w wyniku utraty odpowiedzi).</p> <p>Łuszczyca erythrodermiczna, łuszczyca kropelkowa, łuszczyca krostkowa uogólniona;</p> <p>Występujące w wywiadzie nawracające infekcje bakteryjne, grzybiczne, wirusowe, włączając aktywną lub utajoną gruźlicę (test uwalniania interferonu <math>\gamma</math>) lub narażonych na duże ryzyko infekcji;</p> <p>Występujące w wywiadzie zaburzenia limfoproliferacyjne;</p> <p>Występujące w wywiadzie choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego;</p> <p>Zastoinowa niewydolność serca;</p> <p>Karmienie piersią, ciąża lub planowanie ciąży do 3 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku.</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

BSA - Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (ang. *Body Surface Area*); PASI - ang. *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA - ang. *Physician's Global Assessment*; PUVA - terapia skojarzona psoralenami i UVA

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Waga [kg(SD)]	Czas trwania choroby [lata(SD)]	PASI	PGA	BSA	DLQJ	Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych
CIMPACT	CZP 200 mg Q2W = 165	46,7 (13,5)	113 (68,5)	89,7 (20,6)	19,5 (13,2)	21,4 (8,8)	Umiarkowane: 114(69,1) Ciężkie: 51(30,9)	28,1 (16,7)	12,8 (7,0)	44 (26,7)
	CZP 400 Q2W mg = 167	45,4 (12,4)	107 (64,1)	86,3 (20,0)	17,8 (11,5)	20,8 (7,7)	Umiarkowane: 113(67,7) Ciężkie: 54(32,3)	27,6 (15,3)	15,3 (7,3)	48 (28,7)
	ETN = 170	44,6 (14,1)	127 (74,7)	88,6 (20,7)	17,4 (12,0)	21,0 (8,2)	Umiarkowane: 115(67,6) Ciężkie: 55(32,4)	27,5 (15,5)	14,1 (7,4)	51 (30,0)
	Placebo = 57	46,5 (12,5)	34 (59,6)	93,7 (29,7)	18,9 (12,9)	19,1 (7,1)	Umiarkowane: 40(70,2) Ciężkie: 17(29,8)	24,3 (13,8)	13,2 (7,6)	11 (19,3)
CIMPASI I i CIMPASI II	CZP 200 mg Q2W = 186	45,6 (13,2)	125 (67,2)	95,1 (23,4)	17,7 (12,9)	19,2 (7,2)	Umiarkowane: 128(68,8) Ciężkie: 58(31,2)	23,5 (14,9)	14,2 (7,4)	62 (33,3)
	CZP 400 mg Q2W = 175	45,0 (12,9)	103 (58,9)	92,0 (24,8)	18,5 (12,6)	19,6 (7,3)	Umiarkowane: 127(72,0) Ciężkie: 49(28,0)	23,6 (14,3)	13,7 (6,9)	59 (33,7)
	Placebo = 100	45,7	61	91,3	17,0	18,6	Umiarkowane:	23,1	13,4	29

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Waga [kg(SD)]	Czas trwania choroby [lata(SD)]	PASI	PGA	BSA	DLQI	Wcześniej stosowanie leków biologicznych
		(13,8)	(61,0)	(23,4)	(12,6)	(6,6)	Ciężkie: 72(72,0) 28(28,0)	(13,6)	(7,8)	(29,0)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Waga [kg(SD)]	Czas trwania choroby [lata(SD)]	PASI	PGA	BSA	DLQI	Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

CZP - certolizumab pegol; ██████████; ETN - etanercept

\* wyniki dotyczą tylko leków biologicznych z rodziny inhibitorów TNF α

\*\* wcześniejsze leczenie ██████████ lub innymi inhibitorami TNF α stanowiło kryterium wykluczenia

\*\*\* mediana i rozstęp międzykwartyłowy

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania.

Badanie Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów w uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie	Przyczyny przerwania leczenia [ n(%)]							
						Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne	
CIMPACT**	Placebo	57	57	57	57	2	0	0	0	0	1(1,8)	1(1,8)	0
	ETN	170	168	170	168	11	1(0,5)	1(0,5)	4(2,4)	0	2(1,2)	2(1,2)	1(0,5)
	CZP 200mg Q2W	165	165	165	165	6	0	0	1(0,6)	0	3(1,8)	1(0,6)	1(0,6)
	CZP 400mg Q2W	167	167	167	167	5	0	0	1(0,6)	0	1(0,6)	2(1,2)	1(0,6)
CIMPASI I	Placebo*	51	51	51	51	43	39(76,5)	0	0	0	3(5,8)	1(1,9)	0
	CZP 200mg Q2W	95	95	95	95	24	19(20)	0	0	0	3(3,2)	1(1,1)	1(1,1)
	CZP 400mg Q2W	88	88	88	88	16	10(11,4)	0	1(1,1)	0(1,1)	3(3,4)	1(1,1)	1(1,1)
CIMPASI II	Placebo*	49	49	49	49	41	34(69,4)	0	2(4,1)	0	4(8,2)	1(2)	0
	CZP 200mg Q2W	91	90	91	90	27	12(13,2)	0	6(6,6)	0	5(5,5)	4(4,4)	0
	CZP 400mg Q2W	87	87	87	87	24	14(16,1)	0	5(5,7)	0	2(2,3)	0	3(3,4)

Badanie Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie	Przyczyny przerwania leczenia [ n(%) ]							
						Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Badanie Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie	Przyczyny przerwania leczenia [ n(%) ]							
						Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CZP - certolizumab pegol, [redacted]

\*część pacjentów z ramienia placebo po 16 tygodniu zaczęła przyjmować 200 mg Q2W Certolizumabu pegol

\*\* ze względu na cross over między wszystkimi grupami badanymi wyekstrahowano dane z pierwszej fazy badania (do 16 tyg. w CIMPACT, 12 tyg. w Reich 2012, 14 tyg. EXPRESS II)

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie	
PASI 75	Redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej
PASI 90	Redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> ) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej
PGA	Ocena odpowiedzi na leczenie wg skali PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i> ) określającej nasilenie zmian łuszczykowych
Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie	
PASI 50	W analizie ograniczono się do oceny punktów końcowych, których częstość raportowania pozwoliła do przeprowadzenia porównania pośredniego.
DLQI	
NAPSI	
BSA	
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia związane ze zdarzeniami, najczęściej występujące wszystkie TEAE, poważne TEAE, TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia, TEAE związane z lekiem, ciężkie TEAE AE prowadzące do śmierci, TEAE prowadzące do śmierci, infekcje i inwazje pasożytnicze, poważne infekcje i inwazje pasożytnicze, zaburzenia psychiczne, nowotwory łagodne i złośliwe (włączając cysty i polipy).

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 40. Metodyka badań.

Badanie	CIMPACT	CIMPASI	[REDACTED]	[REDACTED]
Metoda badania	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe	Badanie prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Typ badania	Cross-over	Cross-over	[REDACTED]	[REDACTED]
Lokalizacja ośrodków	Ośrodki w Ameryce Północnej i Europie	Ośrodki w Ameryce Północnej i Europie	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	Placebo - 57/57/57 ETN - 170/170/168 CZP 200 mg - 165/165/165 CZP 400 mg - 167/167/167	Placebo - 100/100/100 CZP 200 mg - 186/186/185 CZP 400 mg - 175/175/175	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas obserwacji	48 tygodni	48 tygodni	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą mający utrzymujące się przez $\geq 6$ miesięcy: PASI $\geq 12$ , BSA $\geq 10\%$ , PGA $\geq 3$ w 5-punktowej skali; Kandydaci do terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii.	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą mający utrzymujące się przez $\geq 6$ miesięcy: PASI $\geq 12$ , BSA $\geq 10\%$ , PGA $\geq 3$ w 5-punktowej skali; Kandydaci do terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównywane interwencje	CZP przyjmowany w dawce 400 mg co 2 tygodnie; CZP przyjmowany w dawce 200 mg co 2 tygodnie (po 400-mg dawce początkowej w tygodniach 0, 2 i 4); Placebo przyjmowane co 2 tygodnie; Etanercept w dawce 50 mg przyjmowany dwa razy w tygodniu	CZP przyjmowany w dawce 400 mg co 2 tygodnie; CZP przyjmowany w dawce 200 mg co 2 tygodnie (po 400-mg dawce początkowej w tygodniach 0, 2 i 4); Placebo przyjmowane co 2 tygodnie	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	CIMPACT	CIMPASI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Metody statystyczne	Tak	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę UCB Biopharma S.P.R.L.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę UCB Biopharma S.P.R.L.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza ITT	Tak	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Hipoteza	Superiority	Superiority	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tab. 41. Metodyka badań cd.

Badanie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Metoda badania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Typ badania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lokalizacja ośrodków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Czas obserwacji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Badanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Porównywane interwencje	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szczegółowy protokół leczenia	■	■	■	■	■
Metody statystyczne	■	■	■	■	■
Uzasadnienie liczebności próby	■	■	■	■	■

Badanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział sponsora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ITT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hipoteza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka wg skali Cochrane. Przyczyny oceny opisano szerzej w rozdziale 3.4

Tab. 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CIMPACT	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NIEZNANE	NISKIE	NIEZNANE
CIMPASI	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NIEZNANE	NIEZNANE	NISKIE	NIEZNANE
Reich 2012	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NIEZNANE	NIEZNANE	NISKIE	NIEZNANE
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Legenda:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
    - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
    - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
    - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
    - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
    - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
    - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.



# Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Tab. 43. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2017
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populacje, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>	TAK
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędów.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.</p>	TAK
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p>	NIE
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p>	CZĘŚCIOWO TAK

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2017
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>	TAK
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</p>	TAK
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	TAK
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</p>	CZĘŚCIOWO TAK
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak zgon). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p>	TAK

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2017
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędu selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>	
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	TAK
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>	TAK
<p>Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>	TAK
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</p>	TAK

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2017
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące tendencji publikacyjnej (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	TAK
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>	TAK
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <p>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)</p> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <p><b>Wysoka</b> - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</p> <p><b>Umiarkowana</b> - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</p> <p><b>Niska</b> - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</p> <p><b>Krytycznie niska</b> - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</p> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>	WYSOKA

## Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

## Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu pegol (Cimzia®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: XXXXXXXXXX

### URPL

Na stronie polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), nie znaleziono żadnych informacji dotyczących certolizumabu pegol.

### EMA

Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA) znaleziono następujące zalecenia. Lekarze powinni zwrócić uwagę na ryzyko poważnych infekcji, włączając oportunistyczne infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybice u pacjentów leczonych Cimzia®. Pacjentów należy uprzednio zdiagnozować na obecność utajonej bądź aktywnej gruźlicy przy użyciu odpowiedniego testu skriningowego. Możliwość wystąpienia ostrej reakcji nadwrażliwości w miejscu iniekcji i układowych reakcji nadwrażliwości. Przeciwskazaniem do leczenia preparatem Cimzia® jest wystąpienie w historii choroby pacjenta umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (NYHA III/IV) i ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. Pacjentów należy zapoznać z kartą ostrzeżeń dla pacjenta [Cimzia EPAR, aneks IV] .

### FDA

Preparat Cimzia® należy do klasy blokerów TNF- $\alpha$ . FDA zamieściła zbiorcze ostrzeżenia dla tej klasy leków. Mogą one nieść ryzyko poważnych i ciężkich infekcji, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub nawet śmierci. Patogeny takie jak *Legionella* i *Listeria* zostały zamieszczone w ulotce leków. Korzyści i ryzyko stosowania blokerów TNF- $\alpha$  powinny być rozważone przed zainicjowaniem terapii u pacjentów z chronicznymi i nawracającymi infekcjami. Pacjenci powyżej 65. roku życia i przyjmujący w skojarzeniu leki

immunosupresyjne są w grupie ryzyka. Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni zostać zdiagnozowani na obecność gruźlicy. Pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  trzeba monitorować na wypadek wystąpienia infekcji. W przypadku wystąpienia ciężkiej grzybicy systemowej należy wprowadzić leczenie przeciwgrzybiczne.

Przed przystąpieniem do leczenia należy z pacjentem omówić ryzyko wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego zwłaszcza u niepełnoletnich i młodych dorosłych. Pacjenci powinni posiadać wiedzę dotyczącą znaków i symptomów nowotworów tj. chłoniak T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Do nich należą splenomegalia, hepatomegalia, bóle brzucha, gorączka, pocenie się w nocy, utrata wagi. Pacjentów należy monitorować na wypadek wystąpienia nowotworu. Znany jest fakt, że pacjenci cierpiący na chorobę Leśniowskiego-Crohna, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów czy łuszczycę mają większą szansę na rozwinięcie chłoniaka niż ogólna populacja USA, jednak trudny jest do zmierzenia dodatkowy efekt przyjmowania inhibitorów TNF- $\alpha$ , merkaptopuryny, azatiopryny.

#### **LAREB**

Nie odnaleziono informacji.

#### **MHRA**

Przed rozpoczęciem leczenia preparatami klasy inhibitorów TNF- $\alpha$  należy sprawdzić, czy pacjent nie choruje na gruźlicę (aktywną i utajoną) poprzez próbę tuberkulinową, wykonanie radiogramu czy test uwalniania interferonu  $\alpha$ . W przypadku wystąpienia gruźlicy aktywnej nie należy zaczynać leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ . Gdy u pacjenta zdiagnozowano gruźlicę utajoną należy przed podaniem blokerów TNF- $\alpha$  zacząć leczenie przeciwgruźlicze. W trakcie leczenia pacjentów należy monitorować na wypadek rozwinięcia infekcji.

#### **TGA**

Pacjenci muszą być monitorowani na wypadek wystąpienia infekcji włączając gruźlicę. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących blokery TNF- $\alpha$  obserwowano więcej przypadków chłoniaków i innych nowotworów w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jednakże przypadki były rzadkie a czas obserwacji dla placebo krótszy. Pacjenci przyjmujący preparat Cimzia® powinni być monitorowani pod kątem symptomów wystąpienia nowotworu i poinstruowani do informowania o stanie ogólnym zdrowia lekarzy prowadzących.

## Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych



## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	16
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	18
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	20



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	9
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	11
Tab. 4. Kryteria selekcji dla badań dotyczących efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. ....	12
Tab. 5. Opracowania wtórne. ....	21
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	23
Tab. 7. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 - analiza dla dawki certolizumabu 200mg. ....	32
Tab. 8. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 - analiza dla dawki certolizumabu 400mg. ....	33
Tab. 9. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 90 - analiza dla dawki certolizumabu 200mg. ....	34
Tab. 10. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 90 - analiza dla dawki certolizumabu 400mg. ....	35
Tab. 11. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PGA - analiza dla dawki certolizumabu 200mg. ....	36
Tab. 12. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PGA - analiza dla dawki certolizumabu 400mg. ....	36
Tab. 13. Zestawienie wyników z badań dla PASI 75. ....	37
Tab. 14. Zestawienie wyników z badań dla PASI 90. ....	40
Tab. 15. Zestawienie wyników z badań dla PGA. ....	42
Tab. 16. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wymienione działania niepożądane. ....	43
Tab. 17. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wymienione działania niepożądane - faza przedłużona. ....	44
Tab. 18. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków ( [https://bi.ema.europa.eu/] ) ....	45
Tab. 19. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków( [vigiaccess.org]. ....	46
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), [REDACTED]r. ....	57
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, [REDACTED]r. ....	58
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 29.09.2018r. ....	59

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), [REDACTED] r. ....	59
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, [REDACTED] r. ....	60
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, [REDACTED] r. ....	60
Tab. 28. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), [REDACTED] r. ....	60
Tab. 29. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, [REDACTED] r. ....	61
Tab. 30. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, [REDACTED] r. ....	61
Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....	64
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. ....	66
Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	66
Tab. 34. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i> . ....	69
Tab. 35. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> . ....	69
Tab. 36. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	71
Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne. ....	75
Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania. ....	78
Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej. ....	81
Tab. 40. Metodyka badań. ....	82
Tab. 41. Metodyka badań cd. ....	83
Tab. 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	86
Tab. 43. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR. ....	88
Tab. 44. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	92



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]