



IGNORANTIA NOCET

Ilumetri[®] (tyl-drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:
Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 5.12.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.1.1. Selekcja odnalezionych badań	23
3.1.2. Ocena jakości badań.....	23
3.2. Strategia wyszukiwania	24
3.2.1. Porównanie bezpośrednie	24
3.2.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa	25
3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.3.1. Porównanie bezpośrednie	26
3.3.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa	29
3.4. Badania włączone	33
3.4.1. Opracowania wtórne	37
3.4.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie	37
3.4.3. Badania pierwotne – metaanaliza sieciowa	47
3.4.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	78
3.5. Ekstrakcja danych.....	79

3.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	80
3.6.1. Zasady ogólne.....	80
3.6.2. Metodyka NMA.....	84
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIL względem ETA – porównanie bezpośrednie	87
4.1. Ocena skuteczności tylindakizumabu względem etanerceptu w czasie do 28 tygodni	87
4.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	88
4.1.2. Aktywność choroby	92
4.1.3. Ocena jakości życia.....	95
4.2. Ocena bezpieczeństwa tylindakizumabu względem etanerceptu w czasie do 28 tygodni	97
4.2.1. Zgony.....	98
4.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	99
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIL względem leków biologicznych (NMA)	104
5.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej	105
5.1.1. Odpowiedź PASI	105
5.1.2. Jakość życia w skali DLQI	116
5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	119
5.2. Wyniki NMA.....	121
5.2.1. Odpowiedź PASI	122
5.2.2. Ocena jakości życia w skali DLQI.....	134

5.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	137
6. Ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa oraz remisji po zakończeniu leczenia TIL	138
6.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIL w czasie 148 tygodni.....	139
6.1.1. Ocena skuteczności	139
6.1.2. Ocena bezpieczeństwa TIL	145
6.2. Ocena czasu do wystąpienia nawrotu choroby.....	155
7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	159
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	161
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	162
8.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności	162
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	163
8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	164
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	165
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	167
8.5. Zestawienie profili bezpieczeństwa tylindakizumabu i leków biologicznych, w tym leków finansowanych w ramach <i>Programu lekowego</i> na podstawie ChPL	169
9. Ograniczenia.....	202
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	202
10.1. Podsumowanie oceny skuteczności.....	202
10.1.1. Porównanie bezpośrednio TIL względem ETA	202
10.1.2. Porównanie TIL względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA	204

10.1.3. Długookresowa ocena skuteczności oraz ocena remisji po zakończeniu leczenia TIL	208
10.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	209
10.2.1. Porównanie bezpośrednio TIL względem ETA	209
10.2.2. Porównanie TIL względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA	210
10.2.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa TIL	211
10.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	212
10.3. Wnioski	213
11. Dyskusja	214
12. Załączniki	223
12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	224
12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	225
12.2.1. Porównanie bezpośrednio	225
12.2.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa	225
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	226
12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	227
12.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	233
12.6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy	236
12.6.1. Badanie <i>reSURFACE 2</i>	236
12.7. Częstość występowania wyniku PASI <5, PASI <3 oraz PASI <1 w czasie 28, 52 i 148 tygodni	241
12.8. Charakterystyka badań włączonych do NMA	246

12.9. Wyniki NMA przedstawione w postaci parametru bezwzględnego.....	338
12.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	338
12.10.1. Opracowania wtórne i badania pierwotne.....	338
12.10.2. NMA.....	343
12.11. Skale oceny jakości badań	359
12.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	364
12.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	365
13. Spis tabel	367
14. Spis rysunków	374
15. Bibliografia.....	375

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AGEP	ang. <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> – ostra uogólniona osutka krostkowa
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza alkaliczna
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
anty-TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APATP	ang. <i>all-participants-as-treated population</i> – populacji wszystkich leczonych uczestników
APR	apremilast
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas kaolinowo-kefalinowy
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BIW	łac. <i>bis in vicis</i> – dwa razy w tygodniu
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BRI	<u>briakinumab</u>
BRO	brodalumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COSAT	ang. <i>Center of Science and Technology</i> – centrum nauki i technologii
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CyA	Cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas dezoksyrybonukleinowy

Skrót	Rozwinięcie
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EOW	ang. <i>every other week</i> – co drugi tydzień
ETA	etanercept
ETR	etretynian
FAE	ang. <i>fumaric acid esters</i> – estry kwasu fumarowego
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – analiza pełnej populacji
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	Górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GUS	guselkumab
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTLV	ang. <i>human T-lymphotropic virus</i> – ludzki wirus T-limfotropowy
I ²	współczynnik opisujący heterogeniczność
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp kwartylny
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LABD	ang. <i>linear IgA bullous dermatosis</i> – linijna IgA dermatoza pęcherzowa
LEF	leflunomid
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – rak skóry niebędący czerniakiem
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie
NSLP	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OD	ang. <i>observed data</i> – obserwowane przypadki
OLE	ang. <i>open label extension</i> – dodatkowy etap przedłużonej obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – globalna ocena lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPD	badanie diagnostyczne wykonywane w profilaktyce i rozpoznawaniu gruźlicy
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psolarenu (fotochemioterapia)

Skrót	Rozwinięcie
Q2W	ang. <i>quque 2 weeks</i> – raz na 2 tygodnie
QW	ang. <i>quque week</i> – raz na tydzień
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIS	ryzankizumab
RSI	ang. <i>Reference Safety Information</i> – referencyjna informacja o bezpieczeństwie leku
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEC	sekukinumab
sPGA	ang. <i>static Physician's Global Assessment</i> – statyczna ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza
SSZ	sulfosalazyna
TAK	takrolimus
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TIL	tyl drakizumab
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TOF	tofacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ¹ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Ilumetri® (tylindakizumab, TIL) stosowanego u dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.0.

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 6 przeglądów systematycznych (*Amin 2017, Bilal 2018, Cui 2018, Frampton 2019, Lee 2018, Sbidian 2017*).

W ramach selekcji badań pierwotnych zidentyfikowano jedno wysokiej jakości badanie randomizowane *reSURFACE 2* (publikacja *Reich 2017*), dotyczące porównania tylindakizumabu względem etanerceptu, na podstawie którego przeprowadzono podstawową analizę skuteczności i bezpieczeństwa w czasie do 28 tygodni. Dodatkowo, w celu przedstawienia długookresowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa do analizy włączono publikację *Reich 2019*, w której przedstawiono skumulowane wyniki skuteczności

¹ Minister Zdrowia

i bezpieczeństwa TIL z badań *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* dla maksymalnego aktualnie dostępnego okresu obserwacji, tj. do 148 tygodni.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Ilumetri® oraz dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (*ADRReports 2019*), WHO UMC³, dokument *FDA 2018* oraz uzupełniając dokonało jakościowego zestawienia danych na temat profili bezpieczeństwa tyltrakizumabu i leków biologicznych na podstawie ChPL-i dla poszczególnych leków. Ponadto od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR⁴).

Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania tyltrakizumabu względem pozostałych komparatorów zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego mającego na celu zidentyfikowanie badań randomizowanych, na podstawie których będzie możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego za pomocą NMA.

W wyniku tego przeglądu odnaleziono łącznie 62 publikacje dotyczące 60 randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do NMA.

Analiza została uzupełniona o ocenę czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zakończeniu skutecznego leczenia, którą przeprowadzono na podstawie wyników badania *reSURFACE 1* zawartych w posterze konferencyjnym *EADV 2019* oraz dodatkowych danych uzyskanych od Zamawiającego.

OCENA SKUTECZNOŚCI

Porównanie TIL względem ETA

Na podstawie analizy wyników badania *reSURFACE 2* wykazano, że TIL w dawce 100 mg i w dawce 200 mg jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w zakresie częstości

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

³ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

⁴ ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report*

występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w czasie zarówno 12, jak również 28 tygodni. Wyniki te są tym korzystniejsze dla TIL, że w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia w grupie kontrolnej stosowano wysoką dawkę ETA⁵.

Oceny zmiany nasilenia objawów łuszczycy dokonano poprzez porównanie odsetków chorych, u których wynik w skali PGA wyniósł 0 lub 1 a jednocześnie uległ redukcji o co najmniej 2 stopnie w stosunku do wartości początkowych.

W przypadku TIL stosowanego w dawce 100 mg po 12 tyg. odsetek odpowiedzi w grupie TIL nie pozwolił jeszcze na wykazanie istotności statystycznej różnicy, jednak po 28 tygodniach przy dalszym wzroście odsetka chorych, u których następowała poprawa w zakresie nasilenia objawów i jednocześnie braku takiego efektu w grupie ETA wykazano istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami. Efekt wzrostu skuteczności w czasie jest spodziewany dla TIL ze względu na jego mechanizm działania i późniejsze osiągnięcie optymalnego efektu terapeutycznego. Dla TIL w dawce 200 mg wykazano znamiennej statystycznie przewagę nad grupą kontrolną zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 12, jak i 28 tygodni.

Odsetki chorych, którzy w czasie 12 tygodni uzyskali wynik w skali DLQI wynoszący 0 lub 1 były wyższe w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak na tym etapie oceny różnica pomiędzy grupami jeszcze nie była znamiennej statystycznie. Należy jednak zauważyć, że w 28 tygodniu nastąpił znaczny wzrost odsetka chorych, którzy uzyskali DLQI wynoszący 0/1 w grupie TIL 100 mg (ok. 14%), podczas gdy wzrost tego odsetka w grupie kontrolnej był niewielki (ok. 3%), co wpłynęło na uzyskanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w dłuższym okresie obserwacji i najpewniej jest odzwierciedleniem wskazania w ChPL Ilumetri® oceny skuteczności terapii po 28 tygodniach.

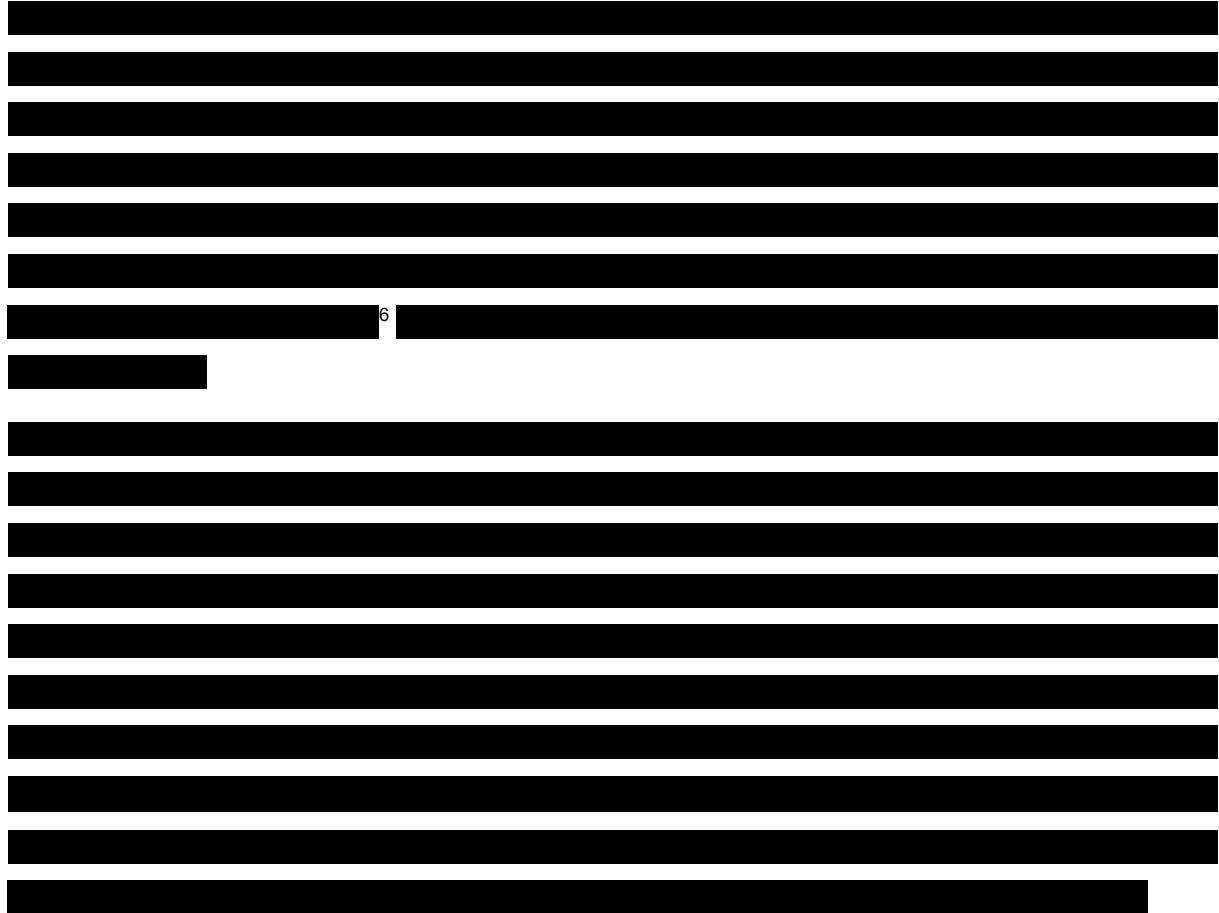
W przypadku TIL w dawce 200 mg w obydwu poddanych analizie okresach obserwacji wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.

W przypadku analizy zmiany wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych TIL (obydwie analizowane dawki) okazał się być znamiennej statystycznie skuteczniejszy od ETA

⁵ zgodnie z ChPL standardowa dawka tygodniowa ETA wynosi 50 mg, alternatywnie istnieje możliwość zastosowania wyższej dawki, tj. 100 mg przez pierwszych 12 tygodni leczenia

zarówno 12, jak i 28 tygodni.

Porównanie TIL względem komparatorów (wyniki NMA)



Długookresowa ocena skuteczności TIL oraz ocena czasu do nawrotu po zakończeniu leczenia TIL

Wyniki skuteczności uzyskane w okresie do 148 tygodni wskazują na wysokie odsetki chorych, u których uzyskana po 28 tygodniach odpowiedź na leczenie TIL utrzymuje się w długim okresie obserwacji. Ponadto, chorzy którzy byli uprzednio nieskutecznie leczeni etanerceptem, odpowiadają na leczenie TIL i również u nich odpowiedź ta utrzymuje się długookresowo.

Dla oceny czasu do wystąpienia nawrotu kluczowa jest grupa chorych z badania *reSURFACE 1* leczonych TIL, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w 28 tygodniu i zostali przyporządkowani do rozpoczęcia przyjmowania PLC (do 64 tygodnia, tj. 36 tygodni). W grupie

⁶ Ten sposób prezentacji danych powinien stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji

tej ostatnią dawkę TIL chorzy otrzymali w tygodniu 16-tym, co oznacza, że łącznie bez aktywnego leczenia pozostawali przez 48 tygodni. [REDACTED]

[REDACTED] Po uwzględnieniu faktu, iż ostatnie dawki TIL chorzy otrzymali w 16 tygodniu, do wyżej wskazanych wyników należy dodać dodatkowych 12 tygodni. Z kolei mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 75 stwierdzonej w 28 tygodniu wynosi od 20 do 25 tygodni odpowiednio dla TIL 100 mg i TIL 200 mg a mediana czasu do wystąpienia utraty odpowiedzi PASI 90 wyniosła odpowiednio 16 i 20 tygodni dla grup chorych poddanych uprzednio terapii TIL 100 i TIL 200, co oznacza, że od otrzymania ostatniej dawki TIL było to 28 tygodni dla dawki TIL 100 mg oraz 32 tygodnie dla dawki TIL wynoszącej 200 mg.

BEZPIECZEŃSTWO

Porównanie TIL względem ETA

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu *reSURFACE 2* przedstawiono w podziale na etapy badania, tj. dla okresu do 12 tygodnia oraz od 13 do 28 tygodnia.

Nie wykazano różnic pomiędzy TIL i ETA w częstości występowania zgonów.

Wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały u chorych poddanych terapii TIL w dawce 100 mg znamienne statystycznie rzadziej niż u chorych poddanych terapii ETA w obydwu okresach obserwacji. Istotnie statystycznie niższą częstość występowania odnotowano również w odniesieniu do występowania rumienia w miejscu wkłucia w czasie do 12 tygodni.

W przypadku analizy przeprowadzonej dla dawki TIL wynoszącej 200 mg znamienne statystycznie przewagę grupy badanej odnotowano w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 13-28 tygodni. Stwierdzono je u znacznie niższego odsetka chorych w porównaniu z grupą ETA. Podobnie jak w przypadku dawki 100 mg, również dla dawki TIL wynoszącej 200 mg wykazano znamienne statystycznie niższą częstość występowania rumienia w miejscu wkłucia w porównaniu do ETA w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do pozostałych poddanych analizie zaburzeń, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Porównanie TIL względem komparatorów (wyniki NMA)



Długookresowa ocena bezpieczeństwa TIL

Wyniki oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie skumulowanych danych z badań *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* (publikacja *Reich 2019*) w okresie obserwacji wynoszącym 148 tygodni (całkowita ekspozycja na TIL 100 mg i TIL 200 mg wynosiła 4061,2 pacjentolat). W okresie tym nie stwierdzono występowania zgonów związanych z przyjmowaniem TIL. Analiza częstości występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem) wykazała, że w czasie 148 tygodni przypadki występowania tych zaburzeń odnotowywano częściej u chorych poddanych terapii TIL w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni ETA bądź przyjmowali PLC, jednak analiza liczby zdarzeń na 100 pacjentolat wskazuje, iż TIL (obydwie analizowane dawki) jest bezpieczniejszy niż ETA i PLC.

W grupie TIL 100 mg najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (205 zdarzeń), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (139 zdarzeń) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (76 zdarzeń). W grupie chorych przyjmujących TIL 200 mg również te zaburzenia odnotowywano najczęściej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

Zgodnie z ChPL Ilumetri® do najczęściej występujących zaburzeń stwierdzanych w trakcie terapii TIL należą zakażenia górnych dróg oddechowych (bardzo często). Zaburzenia takie jak ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, nudności, biegunka, rumień oraz ból w miejscu wstrzyknięcia określono jako występujące często.

W ChPL Ilumetri® oraz w dokumencie FDA 2018 wskazano na ryzyka związane głównie z wystąpieniem zakażeń oraz koniecznością diagnostyki w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane w dokumencie FDA 2018 zaburzenia najczęściej występujące w trakcie leczenia TIL są zbieżne z tymi wskazanymi w ChPL Ilumetri®.

Z kolei z danych zgromadzonych w ADRReports wynika, że najczęściej zgłaszano przypadki zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, przy czym należy podkreślić, że w każdej z tych grup dokonano zgłoszenia tylko 4 przypadków. Na podstawie danych z WHO UMC najczęściej występującymi zaburzeniami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (15 przypadków) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (11 przypadków).

Dokonane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych porównanie profili bezpieczeństwa tylindakizumabu i leków biologicznych (guselkumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu, iksekizumabu, sekukinumabu, certolizumab I, ryzankizumabu, brodalumabu), jednoznacznie wskazuje, że w ramach badań klinicznych, jak i danych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, wśród chorych stosujących tylindakizumab, odnotowano najmniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w porównaniu do pozostałych leków biologicznych poddanych zestawieniu.

[REDACTED]

WNIOSKI

Analiza kliniczna wykazała, że tylindakizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Analiza skuteczności TIL w dawkach 100 mg i 200 mg wykazała, że jest on lekiem skuteczniejszym od etanerceptu w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych, zarówno w czasie 12, jak i 28 tygodni. [REDACTED]

[REDACTED]

Co więcej, dane dotyczące oceny skuteczności TIL uzyskane w okresie do 148 tygodni wskazują na wysokie odsetki chorych, u których uzyskana po 28 tygodniach odpowiedź na leczenie utrzymuje się w długim okresie obserwacji. Z kolei analiza bezpieczeństwa w czasie 148 tygodni jednoznacznie wskazuje na niską częstość występowania poszczególnych zaburzeń i wraz z pozostałymi danymi zebranymi w ramach niniejszej analizy daje podstawy do wnioskowania o korzystnym profilu bezpieczeństwa tylindakizumabu.

Ponadto analiza danych przeprowadzona dla czasu do wystąpienia nawrotu choroby wskazują, że uzyskany w trakcie leczenia efekt zdrowotny jest trwały i utrzymuje się długo po zakończeniu leczenia.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż zakończenie terapii łuszczycy w ramach Programu lekowego po maksymalnie 96 tygodniach nie jest jednoznaczne z utratą odpowiedzi na leczenie uzyskanej w trakcie udziału w nim. Należy zatem stwierdzić, że dla chorego w ramach oceny skuteczności zastosowanego leczenia kluczowa jest indukcja adekwatnej odpowiedzi na leczenie i utrzymanie jej w trakcie leczenia a następnie uzyskanie jak najdłuższego czasu trwania remisji choroby po zaprzestaniu terapii. Wraz z dobrym profilem bezpieczeństwa stosowanego leku są to kwestie stanowiące o wymiernych korzyściach, jakie chory może uzyskać z terapii tylindakizumabem.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Ilumetri® w praktyce klinicznej w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ⁷ w sprawie minimalnych wymagań*) [Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań] celem analizy klinicznej dla leku Ilumetri® (tyl drakizumab, TIL) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.*

2. Metodyka

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

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

⁷ Minister Zdrowia

- ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 6.0.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁸ (ADRReports), WHO UMC⁹, FDA oraz URPLWMIpB.

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

3.1.1. Selekcja odnalezionych badań

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

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.

3.1.2. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 12.11 przedstawiono wzory wyżej wymienionych skal.

⁸ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

⁹ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

3.2. Strategia wyszukiwania

3.2.1. Porównanie bezpośrednie

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycy) oraz interwencji badanej (tylindakizumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego (lub metaanalizy sieciowej) w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla tylindakizumabu w leczeniu łuszczycy, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.3.

3.2.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej oraz komparatorów - leków biologicznych, które są obecnie objęte finansowaniem w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce, tj. ADA, ETA, INF, UST, IKS i SEK.

[Redacted content]

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

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań

randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

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

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

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2.2.

3.3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.3.1. Porównanie bezpośrednie

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dorośli; ⊗ łuszczycza o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; ⊗ chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) <ul style="list-style-type: none"> ⊗ lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, ⊗ lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, ⊗ lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycza plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycza inna niż plackowata, dzieci
Interwencja	<p>Tyltrakizumab w dawce zgodnej ChPL Ilumetri®, tj. 100 mg podanej we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni.</p> <p>U chorych posiadających pewne cechy (np. wysokie obciążenie chorobą, masę ciała ≥ 90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność.</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory¹⁰	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) adalimumab (ADA w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie; 2) etanercept (ETA) w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnie. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień; 3) infliksymab (INF) w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni; 4) ustekinumab (UST) w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni; 5) iksekizumab (IKS) w dawce 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno 	Niezgodny z założonymi

¹⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie; 6) sekukinumab: 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawane w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ aktywność choroby ⊗ zdarzenia niepożądane. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹¹)	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

¹¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.3.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [APD *Ilumetri*®] wskazano, że komparatorem dla tylindakizumabu są leki biologiczne stosowane obecnie w ramach *Programu lekowego*, tj. ADA, ETA, INF, UST, IKS i SEK.

Ze względu na fakt, iż nie istnieją badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania tylindakizumabu z komparatorami innymi niż ETA, dla porównania z którym zidentyfikowano badanie bezpośrednie *reSURFACE 2* zdecydowano o konieczności przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.

Na jej podstawie możliwa będzie porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa TIL względem komparatorów stosowanych w *Programie lekowym*.



Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji.

Metodyka metaanalizy sieciowej została opisana w rozdziale 3.6.2.

W celu odnalezienia badań dla leków biologicznych zdecydowano o wykonaniu szerokiego przeglądu systematycznego badań dla leków biologicznych wskazanych powyżej.

Celem takiego postępowania było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa tylindakizumabu względem leków biologicznych zdefiniowanych jako komparatory tak, aby następnie było możliwe na ich podstawie przeprowadzenie odpowiedniego modelowania w ramach analizy ekonomicznej.

Do analizy klinicznej w III etapie przeglądu systematycznego włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniem *reSURFACE 2*, włączonym w etapie II przeglądu systematycznego¹².

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ dorośli; ⊕ łuszczycza o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10); ⊕ chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) <ul style="list-style-type: none"> ⊕ lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, ⊕ lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, ⊕ lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycza plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycza inna niż plackowata
Interwencje	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) adalimumab (ADA w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie; 2) etanercept (ETA) w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnym. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować 	Niezgodne z założeniami

¹² Badanie *reSURFACE-2* zidentyfikowane w etapie II wyszukiwania wykorzystano w głównej części analizy wyłącznie do oceny skuteczności i bezpieczeństwa TIL względem ETA, natomiast na potrzeby NMA należy rozważyć również wyniki porównania z placebo.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;</p> <p>3) infliksymab (INF) w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni;</p> <p>4) ustekinumab (UST) w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni;</p> <p>5) iksekizumab (IKS) w dawce 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie;</p> <p>6) sekukinumab: 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawane w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg;</p> <p>7) [redacted]</p> <p>8) [redacted]</p> <p>9) [redacted]</p> <p>10) [redacted]</p>	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ PLC ⊕ Lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej) <p>Metodyka metaanalizy sieciowej dopuszcza zbudowanie sieci powiązań pomiędzy badaniami zarówno dla badań porównujących aktywną interwencję vs PLC, jak i 2 aktywne interwencje.</p> <p>Do analizy włączane będą badania dotyczące zarówno leków oryginalnych, jak i biopodobnych, przy czym w przypadku badań dotyczących porównań leków oryginalnych względem biopodobnych konstrukcja sieci wymaga istnienia ramienia PLC, które będzie dla nich stanowiło wspólną referencję.</p>	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie (PASI 50, PASI 75, PASI 90); ⊕ jakość życia (DLQI); ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. <p>Do metaanalizy włączano badania z okresem obserwacji 10-16 tygodni oraz 24-28 tygodni. Okresy te odpowiadają indukcji odpowiedzi na leczenie</p>	Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	określonej w Programie lekowym dla poszczególnych leków.	
Metodyka	Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania pogładowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne
	Do NMA włączano wyłącznie badania, w których zastosowano co najmniej pojedyncze zaślepienie.	
	Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski

3.4. Badania włączone

Porównanie bezpośrednie i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 283 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 32 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 53 publikacje;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji (w tym przeglądy systematyczne, badania pierwotne oraz dokumenty wykorzystane do dodatkowej analizy bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka).

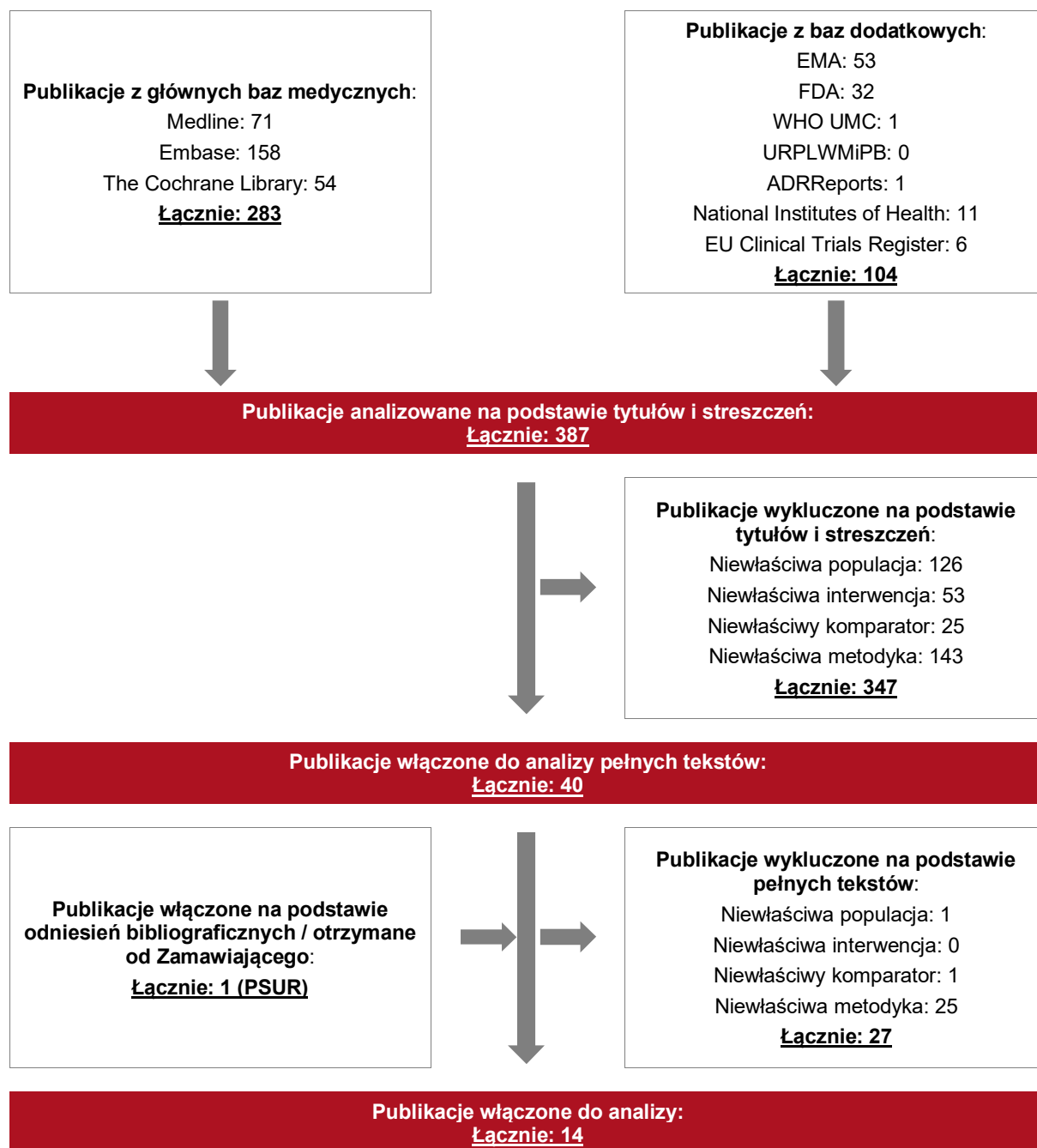
Szczegółowy wykaz przeglądów systematycznych włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 3.4.1., publikacji zawierających wyniki badań pierwotnych, włączonych do analizy w celu wykonania porównania bezpośredniego – w rozdziale 3.4.2 a źródeł danych dotyczących bezpieczeństwa analizowanej interwencji zaprezentowano w rozdziale 3.4.4.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹³ [Moher 2009] (Rysunek 1).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.10.

¹³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



Porównanie pośrednie

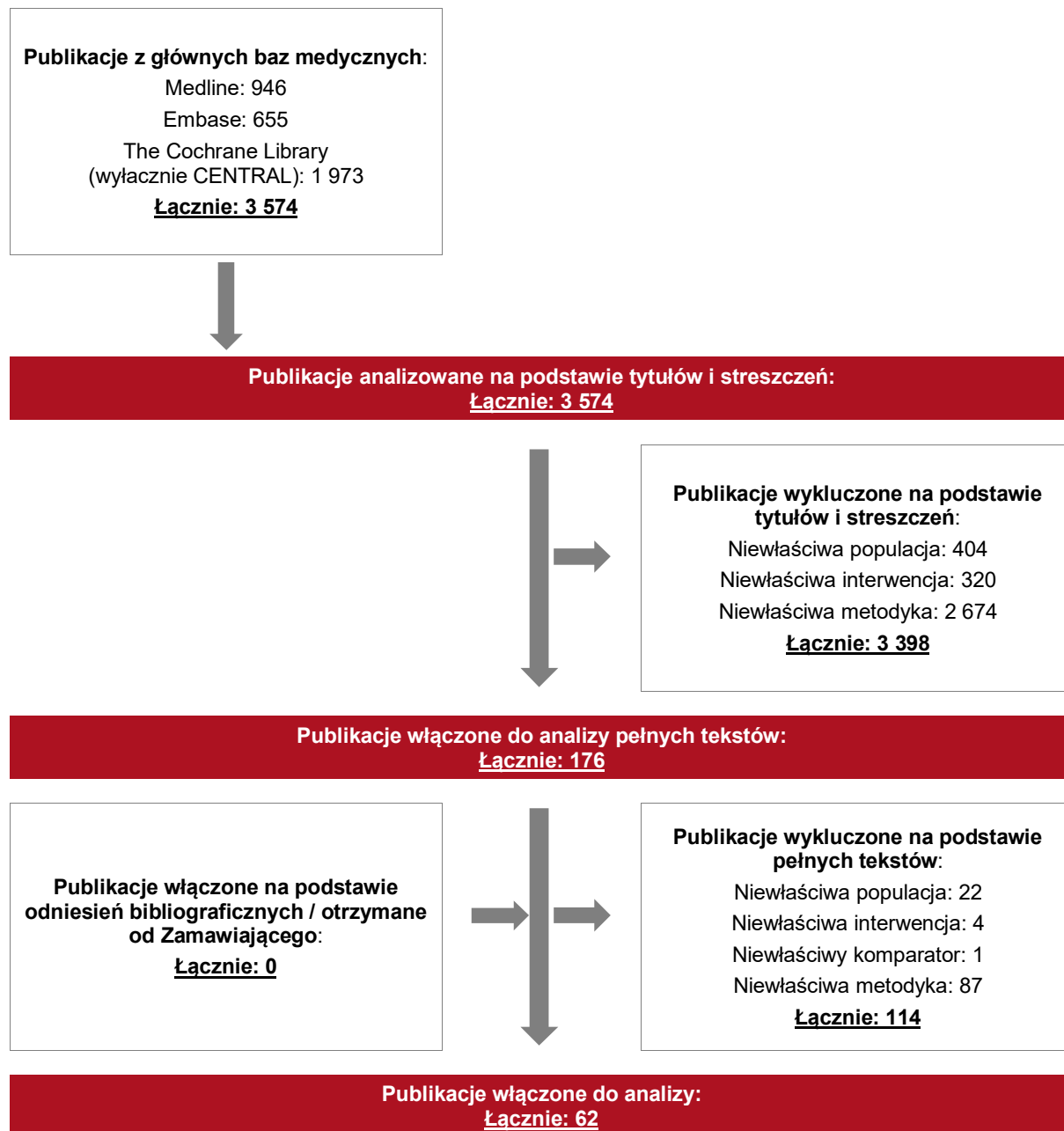
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 574 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 62 publikacje.

Szczegółowy wykaz badań włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 3.4.3

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (**Rysunek 2**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA)



3.4.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Amin 2017, Bilal 2018, Cui 2018, Frampton 2019, Lee 2018, Sbidian 2017*) spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w załącznikach (rozdziały 12.4 i 12.5).

3.4.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 3 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tylindakizumabu, tj. badanie *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* oraz badanie *Papp 2015*, przy czym jedynym badaniem zawierającym porównanie TIL z aktywnym komparatorem było badanie *reSURFACE 2*, dlatego zdecydowano o włączeniu do analizy głównej wyłącznie tego badania, natomiast wyniki pozostałych badań zostaną wykorzystane w NMA.

Wyniki badania *reSURFACE 2* wykorzystane w niniejszej analizie pochodzą z publikacji *Reich 2017*¹⁴. Publikacja *Reich 2017* stanowi główne źródło informacji o wynikach do 28 tygodnia. Dodatkowo, do analizy włączono publikację *Reich 2019*, na podstawie której przedstawiono skumulowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa TIL z badań *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* dla maksymalnego aktualnie dostępnego okresu obserwacji, tj. do 148 tygodni.

W celu kompleksowego przedstawienia wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych jako kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, analizę uzupełniono o dane dla zmiany DLQI względem wartości początkowych pochodzące z rekordu *NCT01729754* zidentyfikowanego w ramach przeszukania rejestrów badań klinicznych¹⁵.

¹⁴ w publikacji *Reich 2017* przedstawiono również wyniki badania *reSURFACE-1* dotyczącego porównania TIL względem PLC, wykorzystane w NMA

¹⁵ dla badania *reSURFACE-1* wykorzystano na potrzeby NMA rekord *NCT01722331* odnaleziony w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych

W poniższych rozdziałach dokonano omówienia badania *reSURFACE 2*. Szczegółowa charakterystyka tego badania znajduje się w Załączniku (rozdział 12.6.1).

3.4.2.1. Charakterystyka badania *reSURFACE 2*

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie *reSURFACE 2*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tylindakizumabu w dawkach 100 i 200 mg względem etanerceptu, który przez pierwszych 12 tygodni stosowany był w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu (50 mg BIW) a następnie dawkę zmniejszono do 50 mg/tydzień. Badanie zawierało również porównanie z placebo¹⁶.

W badaniach uczestniczyli dorośli chorzy ze stabilną (trwającą co najmniej 6 miesięcy) łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmującą co najmniej 10% powierzchni ciała, ze wskaźnikiem PASI \geq 12 i wskaźnikiem sPGA \geq 3. Chorzy kwalifikowali się do terapii systemowej lub fototerapii. Wcześniejsze leczenie biologiczne stanowiło kryterium wykluczenia w przypadku, jeśli chorzy byli uprzednio poddani terapii etanerceptem oraz gdy wcześniej zastosowano u nich tylindakizumabu lub inhibitory ścieżki Th-17/IL-23 (p40, p19 i antagoniści IL-17).

W badaniu podano, że ok. 12-13% chorych (w zależności od grupy) było uprzednio leczonych terapią biologiczną. Średnie wartości PASI i DLQI wynosiły odpowiednio około 20 i 14, co oznacza, że chorzy charakteryzowali się stosunkowo wysokim nasileniem choroby.

Należy zatem podkreślić, że populacja w badaniu włączonym do analizy była zbliżona do populacji objętej obowiązującym w Polsce Programem lekowym, jednak kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej. Badania dla leków biologicznych są bowiem projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy Programu lekowego zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom programów lekowych.

¹⁶ nie przedstawiano danych dla porównania TIL względem PLC, ponieważ PLC nie zostało zdefiniowane jako komparator dla analizowanej interwencji. Wyniki dla porównań względem PLC zostały wykorzystane w ramach NMA

Szczegółowa krytyczna ocena badania *reSURFACE 2* została przedstawiona w Załączniku (Rozdział 12.6.1).

3.4.2.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniu włączonym do analizy.

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych wraz z ich definicjami oraz interpretacją i określeniem istotności klinicznej (Tabela 3).

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania reSURFACE 2

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź PASI				
PASI 50	reSURFACE 2 (Reich 2017)	<p>Chorych, którzy osiągnęli odpowiedź poniżej 50% poprawy względem wartości początkowej (chorzy nieodpowiadający na leczenie) w 28. tyg., wyłączono z badania.</p> <p>Chorzy, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ oraz $< 70\%$ poprawę w odpowiedzi PASI względem wartości początkowej, zdefiniowano jako chorych o częściowej odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi PASI 50 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Istnieją silne dowody na to, że odpowiedź PASI 50 jest istotna klinicznie [Feldman 2005].</p> <p>Odpowiedź PASI 50 jest uznawana za istotną klinicznie [Shikhar 2006].</p>
PASI 75	reSURFACE 2 (Reich 2017)	<p>Odpowiedź PASI 75 zdefiniowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.</p> <p>Analizy pierwszorzędowych punktów końcowych dokonano za pomocą testu Cochrańa-Mantela-Haenszela, który był stratyfikowany pod względem masy ciała (≤ 90 kg lub > 90 kg) i wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne przeciwko łuszczycy.</p> <p>Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA.</p> <p>W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych.</p>	<p>Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>W przypadku chorych z ciężką postacią łuszczycy, lekarze zazwyczaj uznają odpowiedź na leczenie PASI 75 za klinicznie istotną poprawę świadczącą o sukcesie terapii, pomimo, że chorzy ze znacznie mniejszą poprawą wyniku PASI, również mogą mieć klinicznie istotną poprawę stanu zdrowia [Feldman 2005].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PASI 90	reSURFACE 2 (Reich 2017)	<p>Odpowiedź na leczenie PASI 90 zdefiniowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.</p> <p>Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA.</p> <p>W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych.</p>	<p>Im większa częstość występowania PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
PASI 100	reSURFACE 2 (Reich 2017)	<p>Odpowiedź na leczenie PASI 100 zdefiniowano jako całkowite zmniejszenie wyniku w skali PASI, względem wartości początkowej (rozumiane jako wyleczenie zmian łuszczycowych).</p> <p>Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA.</p> <p>W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych.</p>	<p>Im większa częstość występowania PASI 100 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
Jakość życia				
DLQI	reSURFACE 2 (Reich 2017)	<p>Skala DLQI jest najpowszechniejszym sposobem oceniania jakości życia związanej z chorobą skóry. Składa się ona z 10 pytań, które obejmują 6 stref życia, w których przejawiają się objawy łuszczycy (objawy i uczucia, codzienna aktywność, czas wolny, praca i szkoła, stosunki osobiste, uciążliwość leczenia łuszczycy). Na każde z pytań można odpowiedzieć, podając ocenę w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ), co daje całkowity wynik w zakresie od 0 do 30, gdzie mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia chorego [Feldman 2005].</p>	<p>Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Badanie określające MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i>) zostało przeprowadzone na populacji 192 chorych na różne zapalne schorzenia skóry. Poprzednio oszacowano wartość MCID w zakresie od 3 do 5. Pomimo tego, że badanie wykazało wartość MCID równą 3,3, zalecane jest przyjęcie wartości MCID w zapalnych chorobach skóry, na poziomie 4 [Basra 2015].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>Istnieje korelacja między pomiarami jakości życia i zmianami w bardziej obiektywnych narzędziach oceny stanu chorego, takich jak PASI i PGA, jednak korelacja jest znacznie mniejsza niż 1:1 [Feldman 2005].</p> <p>Wynik jakości życia jest istotny klinicznie.</p>
Aktywność choroby				
<p>Nasilenie choroby w skali PGA</p>	<p>reSURFACE 2 (Reich 2017)</p>	<p>Analizy pierwszorzędowych punktów końcowych dokonano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, który był stratyfikowany pod względem masy ciała (≤ 90 kg lub > 90 kg) i wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne przeciwko łuszczycy.</p> <p>Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA.</p> <p>W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Skala PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>) pozwala na ocenę nasilenia łuszczycy u chorego, która dokonywana jest przez lekarza. Skala mieści się w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 wskazuje na brak objawów, natomiast 7 oznacza chorobę o ciężkim nasileniu. Poszczególne kategorie w skali oznaczają odpowiednie nasilenie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7-ciężkie nasilenie choroby; 6-umiarkowane do ciężkiego nasilenie choroby; 5-umiarkowane nasilenie choroby; 4-łagodne do umiarkowanego nasilenie choroby; 	<p>Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PGA wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		3-łagodne nasilenie choroby; 2-prawie całkowity brak nasilenia choroby; 1-brak nasilenia choroby [Shikier 2006].		
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	reSURFACE 2 (Reich 2017)	<p>Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzeniami niepożądanymi; • ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; • zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania; • wynikami badań laboratoryjnych; • wynikami badań fizykalnych. <p>Poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe stanowiły zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, ponieważ są one związane z briakinumabem interleukiny 12 i 23 przeciwciałem p40.</p> <p>Bezpieczeństwo oceniano w populacji APATP (ang. <i>all-participants-as-treated population</i>) do której zaliczono wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w etapie I badania lub w etapie II badania.</p> <p>Wszystkie zgony i ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe zostały ocenione przez zewnętrzny komitet orzecznictwa klinicznego.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa były regularnie oceniane przez niezależny komitet monitorujący dane.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2009]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; <p>łagodne.</p>		
Zgony	<i>reSURFACE 2 (Reich 2017)</i>	Ciężkie zdarzenie niepożądane.	Im więcej zaobserwowanych zgonów w badaniu, tym mniej bezpieczny jest badany lek.	Zgony są istotne klinicznie.

3.4.2.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badania randomizowanego *reSURFACE 2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie, które zastosowano do przeprowadzenia oceny przedstawione zostało w załączniku.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji, związanego z losowym przydziałem do grupy oraz związanego z utajeniem kodu randomizacji oceniono jako niskie. Podobnie oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych, gdyż w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykluczeniem i raportowaniem również oceniono jako niskie, gdyż przedstawiono informacje na temat utraty chorych z badania, a także nie określono żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *reSURFACE 2* przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

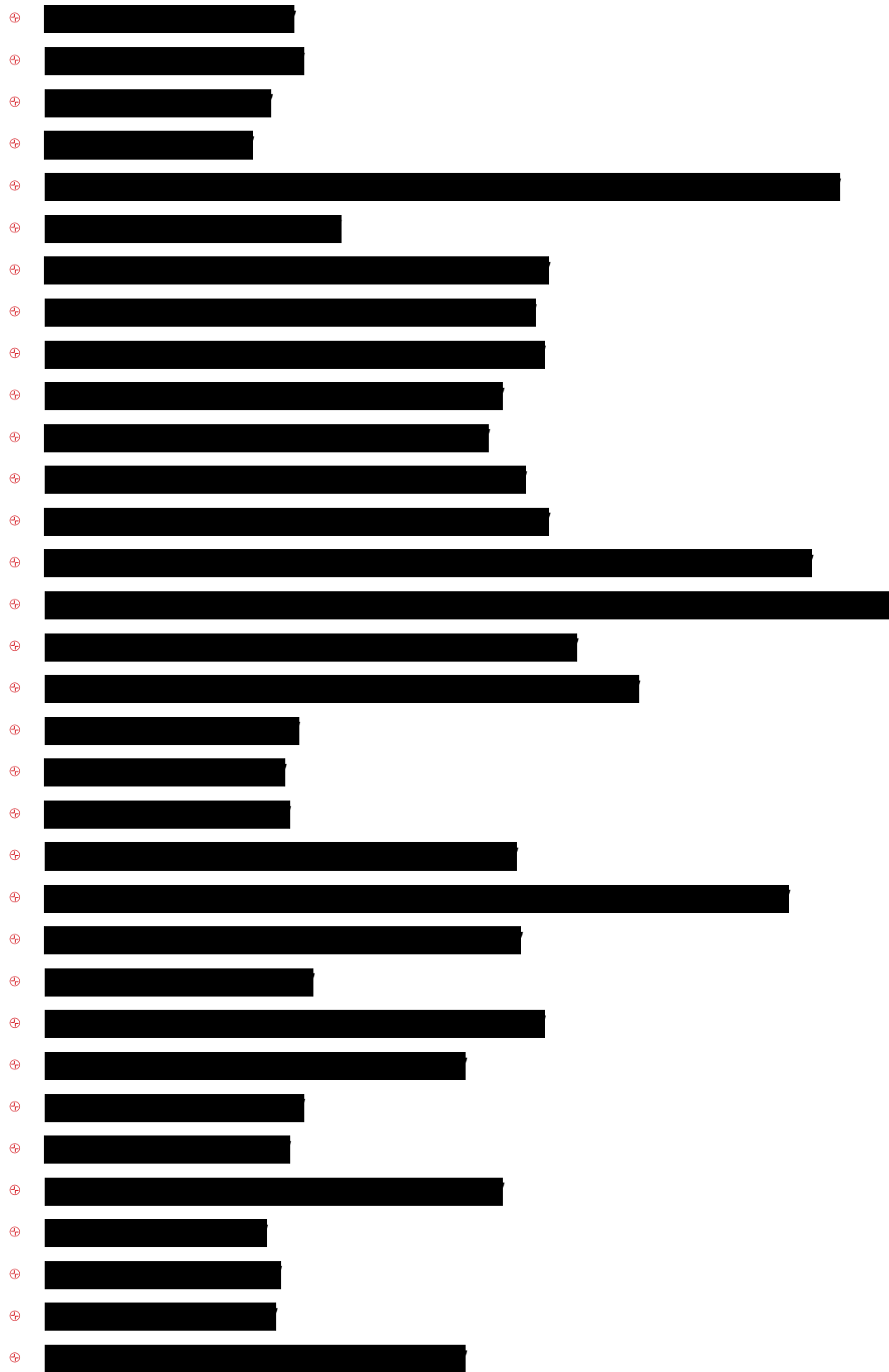
Domena	Badanie <i>reSURFACE 2</i>
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Chorzy zostali zrandomizowani do grup TIL 200 mg, TIL 100 mg, PLC, ETA w stosunku 2:2:1:2; randomizację stratyfikowano względem regionu ośrodka badawczego (np. Północna Ameryka, Unia Europejska, Japonia), masy ciała (≤ 90 kg vs >90 kg) oraz wcześniejszego stosowania leków biologicznych przeciwko łuszczycy (dodatkowo chorzy z Japonii, byli stratyfikowani względem obecności łuszczycowego zapalenia stawów na początku badania)</p> <p style="text-align: center;">Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Randomizację zaimplementowano przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej, w oparciu o komputerowo wygenerowaną listę randomizacyjną</p> <p style="text-align: center;">Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego	<p>Zaślepienie podwójne; chorzy przydzieleni do grup otrzymywali przypisane im dawki leków w identycznych opakowaniach w celu utrzymania zaślepienia (podawano także dodatkowe dawki PLC w celu utrzymania schematu dawkowania leków).</p> <p style="text-align: center;">Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>

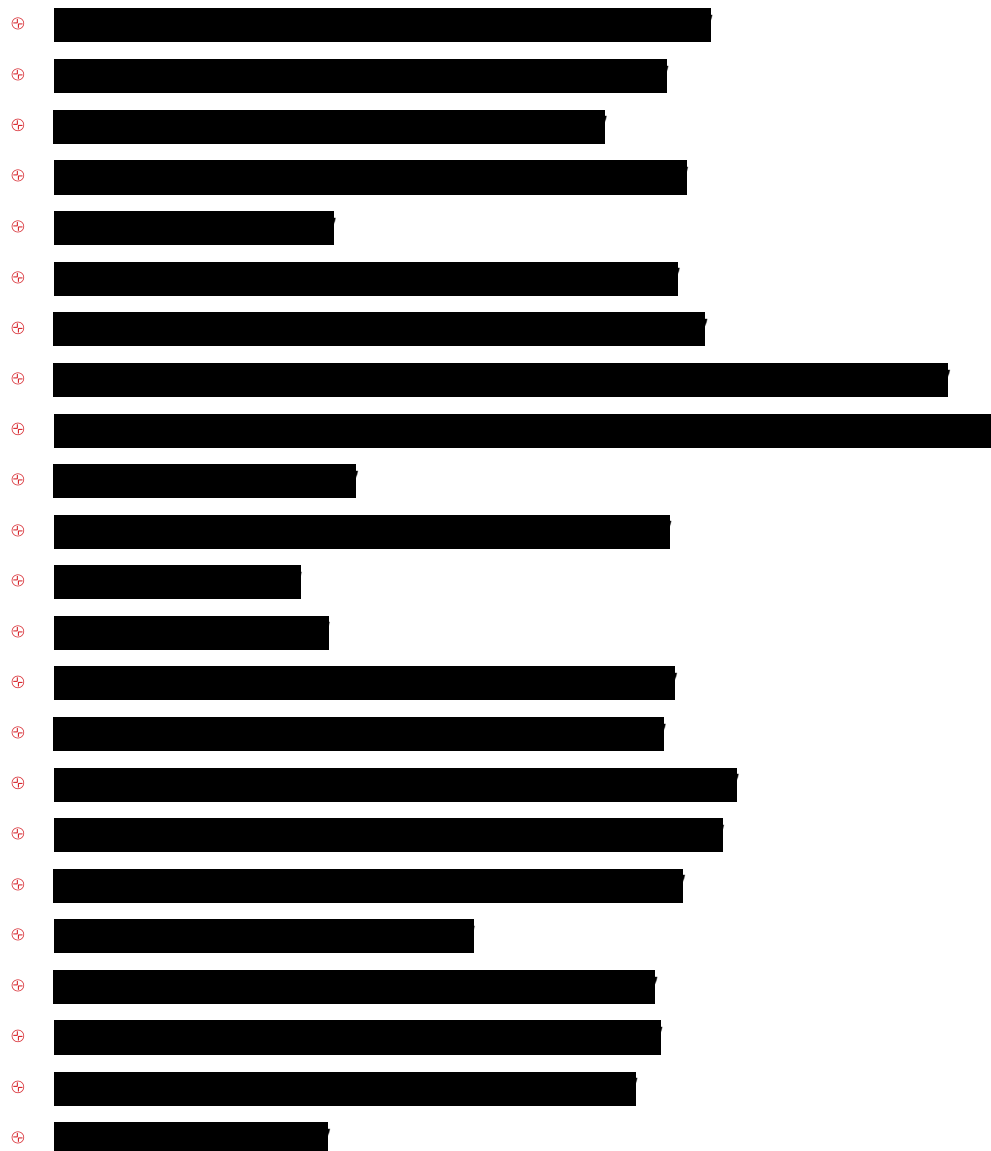
Domena	Badanie <i>reSURFACE 2</i>
głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy, badacze oraz personel badawczy zaangażowani w badanie i analizę danych pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii do momentu zakończenia badania Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)	
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.

3.4.3. Badania pierwotne – metaanaliza sieciowa

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 62 publikacje dotyczących 60 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do NMA:

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]



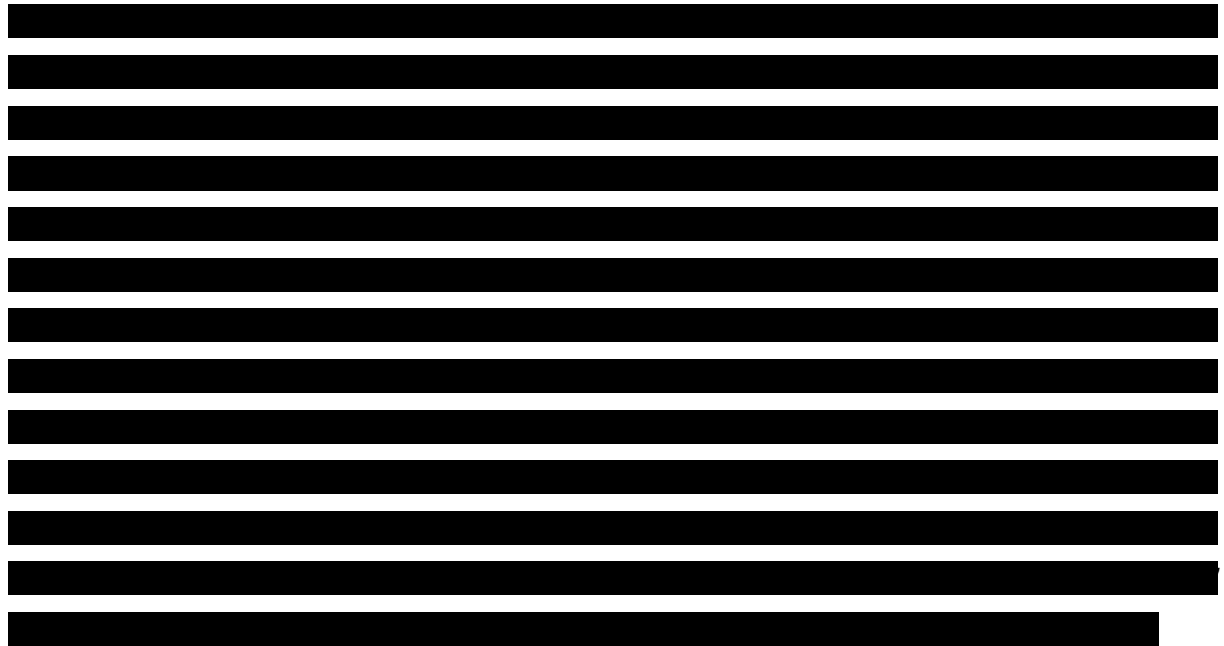


[Redacted text block]

3.4.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

Tabele zawierające charakterystyki wszystkich badań włączonych w III etapie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 12.7. Homogeniczność badań analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej oceniono jako średnią. [Redacted text]

[Redacted text block]



Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań
włączonych przedstawiono w poniższych tabelach.

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

*wynik podany jako średnia (zakres)

**wynik podany jako średnia (SE)

Tabela 9.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 5

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

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

*łac. *bis in vicis* – dwa razy w tygodniu

**wynik podany jako mediana (zakres)

Tabela 11.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 7

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

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

Tabela 14.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 10

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

*dla liczby chorych w grupie N=328

**dla N=170

3.4.3.2. Punkty końcowe

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

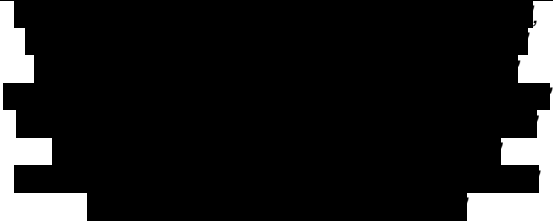
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 50;
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 75;
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 90;
- ⊕ ocena jakości życia (DLQI);
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 15.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź PASI 50	[Redacted]	PASI 50 definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej	Im większa częstość występowania odpowiedzi tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
Odpowiedź PASI 75	[Redacted]	PASI 75 definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź PASI 90	[REDACTED]	PASI 90 definiowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.		
DLQI	[REDACTED]	Skala oceniająca jakość życia chorych na łuszczycę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na jego poprawę. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia chorego. Odpowiedź na każde pytanie jest punktowana od 0 do 3 [Feldman 2005].	Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna istotna klinicznie różnica dla skali DLQI wynosi 3 do 5 punktów. W badaniach dla łuszczycy, przeprowadzonych dla 147 chorych wykazano, że MCID = 3,2 jest już istotne klinicznie [Basra 2015]. W przedstawionych badaniach za MCID przyjęto redukcję wyniku DLQI \geq 5. Wynik jakości życia jest istotny klinicznie.
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem)	[REDACTED]	Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA. Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2009].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊕ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊕ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊕ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊕ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE [CTCAE 2009]; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych</p>	<p>stosowania danego leku.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊕ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊕ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu, wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji, upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊕ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊕ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊕ umiarkowane; ⊕ łagodne.		

3.4.3.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych włączonych do NMA przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 12.11 (Tabela 104).

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

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

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane

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

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

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

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

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

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu
kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.4.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 1 publikację EMA [*ChPL Ilumetri®*];
- ⊕ 1 publikację FDA [*FDA 2018*];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków dla Ilumetri® [*ADRReports 2019*];
- ⊕ 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2019*].

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

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 2 w fazie rekrutacji chorych oraz 1 będące przed rekrutacją uczestników. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w Załączniku 12.1.

W trakcie przeszukiwania rejestrów zidentyfikowano również rekordy dla opublikowanych w pełnych tekstach badań *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2*, które zostały wykorzystane w celu uzupełnienia niniejszej analizy o wyniki dotyczące oceny jakości życia w skali DLQI (szczegółowy opis sposobu wykorzystania tych danych przedstawiono w rozdziale 3.4.2).

Ze względu na fakt, iż tylindakizumab jest stosunkowo nową technologią medyczną, w celu jak najpełniejszej oceny porównawczej jej profilu bezpieczeństwa względem innych leków biologicznych, na podstawie Charakterystyk produktów leczniczych zidentyfikowanych na etapie prac nad APD Ilumetri® opracowano odpowiednie zestawienia danych (Rozdział 8.5).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [redacted] według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Ilumetri]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.3. Tym samym odstąpiono od prezentacji wyników dla porównania TIL względem PLC oraz wyników przedstawionych dla chorych z grupy PLC, którzy w II etapie badania przyjmowali TIL;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.12);
- ⊕ uwzględniano wyniki zarówno dla najdłuższych okresów obserwacji, jak również dla pośrednich okresów obserwacji, określonych protokołem badania do oceny skuteczności leczenia, tj. dla okresu indukcji odpowiedzi na leczenie (jednocześnie przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania wyników uzyskanych w okresie krótszym niż planowany w badaniach punkt oceny odpowiedzi na leczenie, np. w przypadku, kiedy ocena PASI 75 była zaplanowana na 12 tygodni, nie przedstawiano wyników dla pośrednich okresów obserwacji poniżej 12 tygodni);
- ⊕ dane przedstawione na rysunkach/wykresach ekstrahowano wyłącznie w przypadku przedstawienia ich przez autorów publikacji w sposób umożliwiający ich jak najdokładniejsze odczytanie;
- ⊕ przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku);
- ⊕ w przypadku, kiedy wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej, nie ekstrahowano takich danych do tabel a tylko zamieszczano w częściach opisowych;

- ⊕ w przypadku zaistnienia niespójności w prezentacji wyników pochodzących z różnych źródeł, jako nadrzędne źródło informacji traktowano publikacje pełnotekstowe wraz załącznikami uznając je za źródła o najwyższej wiarygodności.

3.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.6.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹⁷ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

¹⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

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

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

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 17.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było

o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52) i oznacza, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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

3.6.2. Metodyka NMA

W przygotowaniu metaanalizy sieciowej zastosowano oprogramowanie WinBUGS i wykorzystano analizę metodą Bayesa.

NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora próbek Gibbsa. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Twierdzenie Bayesa pokazuje, w jaki sposób nowe dane eksperymentalne/obserwacyjne modyfikują wstępne oczekiwania tj. prawdopodobieństwo *a priori* (czyli aprioryczne). Prawdopodobieństwo aprioryczne modelu czy hipotezy jest ważnym elementem wnioskowania bayesowskiego, wyrażone wzorem:

$$p(H_i | I)$$

p – prawdopodobieństwo

H_i – zdanie deklarujące słuszność i-tej hipotezy

I – zdanie reprezentujące informacje *a priori*

W przypadku dyskretnej przestrzeni hipotez, nie posiadając żadnej wstępnej wiedzy preferującej jedno z hipotez nad pozostałe, stosujemy podejście równego rozdziału wstępnego poparcia na wszystkie rozważane możliwości (czyli płaski rozkład aprioryczny). Podobnie w przypadku estymacji parametru, gdy wiemy, iż jego wartości leżą w pewnym przedziale można tą wiedzę aprioryczną opisać rozkładem rozproszonym .

Stwierdzenie „istotność statystyczna” w niniejszej analizie nie jest stosowane do opisu wyników metaanalizy sieciowej. W statystyce bayesowskiej 95% CrI¹⁸ nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę analizowanych interwencji.

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo wystąpienia rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

Model bayesowski przewiduje znacznie bardziej intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. Tak więc, w statystyce bayesowskiej, kiedy CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę między interwencjami,

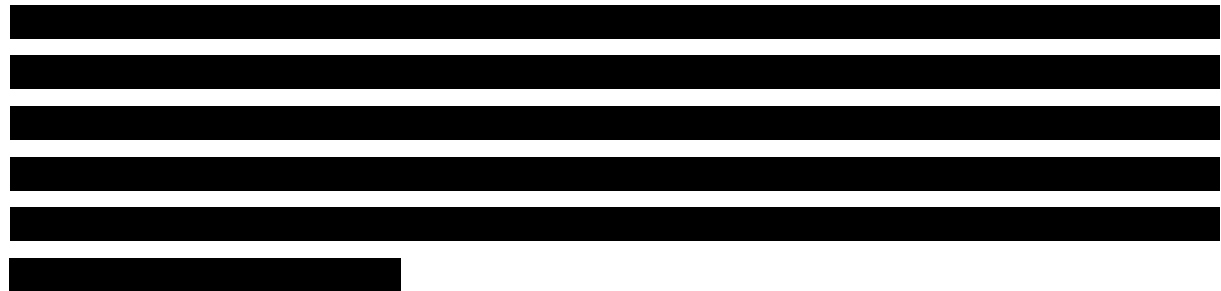
¹⁸ przedział wiarygodności (ang. *credible interval*) jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności. Na jego podstawie możliwe jest wnioskowanie o istotności statystycznej oraz sile interwencji

upoważnia to do wnioskowania, z dużą dozą pewności, że wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem.

Do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej TIL z lekami biologicznymi wskazanymi jako komparatory dla TIL w leczeniu łuszczycy plackowatej włączono badania randomizowane, które zostały poddane szczegółowej charakterystyce w Załączniku (Rozdział 12.7.).

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź PASI 50, PASI 75, PASI 90;
- ⊕ zmiana jakości życia oceniana w skali DLQI;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.



W celu przeprowadzenia NMA z wykorzystaniem metody Bayesa należało zdefiniować rozkłady prawdopodobieństw, aby powiązać dane z odpowiednimi parametrami modeli. Analizę DLQI przeprowadzono dla zmiennej ciągłej, natomiast w przypadku analizy wyników PASI oraz bezpieczeństwa zastosowano analizę dla zmiennych dychotomicznych.

W przypadku NMA dla DLQI, dla tych badań, dla których nie były dostępne wartości SD, w miejsce brakujących danych w trakcie wykonywania NMA podstawiono średnie SD.

Na podstawie badań włączonych w przeglądzie systematycznym dokonano oceny wykonalności NMA. Przeanalizowano wyniki włączonych badań pod względem możliwości skonstruowania na ich podstawie sieci powiązań pomiędzy poszczególnymi ramionami w badaniach. Dokonano również analizy metodyki poszczególnych badań oraz charakterystyk początkowych chorych w nich uczestniczących. Postępowanie to miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy badaniami mogących mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne.

4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIL względem ETA – porównanie bezpośrednie

4.1. Ocena skuteczności tylindakizumabu względem etanerceptu w czasie do 28 tygodni

Ocena skuteczności tylindakizumabu (TIL) w dawkach 100 mg i 200 mg względem etanerceptu (ETA) została przeprowadzona na podstawie wyników badania *reSURFACE 2*. Etanercept był stosowany przez pierwszych 12 tygodni w dawce 50 mg BIW a następnie dawka była zredukowana zgodnie z ChPL do 50 mg w tygodniu.

Wyniki porównania względem PLC zostaną wykorzystane wyłącznie na potrzeby metaanalizy sieciowej.

Oceny skuteczności TIL dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ **odpowieź na leczenie:**
 - ⊗ oceniana w skali PASI (PASI 75, 90 oraz PASI 100);
- ⊕ **aktywność choroby:**
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali PGA;
- ⊕ **ocena jakości życia:**
 - ⊗ oceniana w skali DLQI.

Analiza skuteczności dla wyżej wymienionych punktów końcowych została przeprowadzona dla okresów obserwacji wynoszących 12 i 28 tygodni. Wyniki w dłuższym okresie obserwacji przedstawiono w rozdziale 6.1.1.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania TIL vs ETA przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

Analizę dotyczącą oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie przeprowadzono dla PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75.

Wyniki analiz statystycznych wskazują, iż chorzy poddani terapii TIL w dawce 100 mg i 200 mg istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź na leczenie niż chorzy poddani terapii etanerceptem zarówno w czasie 12, jak również 28 tygodni. Istotnym jest, że w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia chorzy z grupy kontrolnej przyjmowali wysoką dawkę ETA (50 mg BIW) w związku z czym uzyskane wyniki są tym korzystniejsze dla TIL.

Uzyskane w analizie statystycznej niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PASI 100										
TIL 100 mg										
<i>reSURFACE 2</i> (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	38 (12,4)	307	15 (4,8)	313	2,81 (1,51; 5,22)	0,08 (0,03; 0,12)	13 (9; 34)	TAK p=0,0006#
	28 tyg. ^{^^,^^^}		66 (22,4)	294 [^]	31 (10,7)	289 [^]	2,41 (1,52; 3,83)	0,12 (0,06; 0,18)	9 (6; 17)	TAK p<0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	38 (12,4)	307	15 (4,8)	313	2,81 (1,51; 5,22)	0,08 (0,03; 0,12)	13 (9; 34)	TAK p<0,001#
	12 tyg.	PP (NRI)	33 (12,0)	275	13 (4,8)	270	2,70 (1,39; 5,24)	0,07 (0,03; 0,12)	15 (9; 34)	TAK p=0,002#
TIL 200 mg										
<i>reSURFACE 2</i> (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	37 (11,8)	314	15 (4,8)	313	2,65 (1,42; 4,94)	0,07 (0,03; 0,11)	15 (10; 34)	TAK p=0,0014#
	28 tyg. ^{^^,^^^}		79 (26,4)	299 [^]	31 (10,7)	289 [^]	2,99 (1,90; 4,70)	0,16 (0,10; 0,22)	7 (5; 10)	TAK p=0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	37 (11,8)	314	15 (4,8)	313	2,65 (1,42; 4,94)	0,07 (0,03; 0,11)	15 (10; 34)	TAK p=0,001#
	12 tyg.	PP (NRI)	30 (11,1)	271	13 (4,8)	270	2,46 (1,25; 4,83)	0,06 (0,02; 0,11)	17 (10; 50)	TAK p=0,005#
PASI 90										
TIL 100 mg										

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>reSURFACE 2</i> (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	119 (38,8)	307	67 (21,4)	313	2,32 (1,63; 3,31)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,0001#
	28 tyg. ^{^^,^^^}		161 (54,8)	294 [^]	85 (29,4)	289 [^]	2,91 (2,06; 4,09)	0,25 (0,18; 0,33)	4 (4; 6)	TAK p<0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	119 (38,8)	307	67 (21,4)	313	2,32 (1,63; 3,31)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,001#
	12 tyg.	PP (NRI)	106 (38,5)	275	61 (22,6)	270	2,15 (1,48; 3,13)	0,16 (0,08; 0,24)	7 (5; 13)	TAK p<0,001#
TIL 200 mg										
<i>reSURFACE 2</i> (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	115 (36,6)	314	67 (21,4)	313	2,12 (1,49; 3,02)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK p<0,0001#
	28 tyg. ^{^^,^^^}		169 (56,5)	299 [^]	85 (29,4)	289 [^]	3,12 (2,22; 4,39)	0,27 (0,19; 0,35)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	115 (36,6)	314	67 (21,4)	313	2,12 (1,49; 3,02)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK p<0,001#
	12 tyg.	PP (NRI)	104 (38,4)	271	61 (22,6)	270	2,13 (1,47; 3,11)	0,16 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK p<0,001#
PASI 75										
TIL 100 mg										
<i>reSURFACE 2</i> (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	188 (61,2)	307	151 (48,2)	313	1,69 (1,23; 2,33)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK p=0,001#
	28 tyg.		216 (73,5)	294 [^]	155 (53,6)	289 [^]	2,39 (1,69; 3,39)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (4; 9)	TAK p<0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	188 (61,2)	307	151 (48,2)	313	1,69 (1,23; 2,33)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK p=0,001#

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	28 tyg.	PP (NRI)	216 (73,5)	294	155 (53,6)	289	2,39 (1,69; 3,39)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (4; 9)	TAK p<0,001#
	12 tyg.		168 (61,1)	275	134 (49,6)	270	1,59 (1,13; 2,24)	0,11 (0,03; 0,20)	10 (5; 34)	TAK p=0,004#
	28 tyg.		194 (73,2)	265	137 (54,4)	252	2,29 (1,59; 3,31)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,001#
TIL 200 mg										
reSURFACE 2 (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	206 (65,6)	314	151 (48,2)	313	2,05 (1,48; 2,82)	0,17 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001#
	28 tyg.		217 (72,6)	299^	155 (53,6)	289^	2,29 (1,62; 3,23)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	206 (65,6)	314	151 (48,2)	313	2,05 (1,48; 2,82)	0,17 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK p<0,001#
	28 tyg.		217 (72,3)	300	155 (53,6)	289	2,26 (1,60; 3,18)	0,19 (0,11; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,001#
	12 tyg.	PP (NRI)	183 (67,5)	271	134 (49,6)	270	2,11 (1,49; 2,99)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,001#
	28 tyg.		186 (72,4)	257	137 (54,4)	252	2,20 (1,52; 3,18)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,001#

#p-wartość wartość podana przez autorów badania

^w tym chorzy z brakującymi danymi

^^analiza *post-hoc* dla FAS (NRI)

^^^wyniki dla populacji FAS dla obserwowanych przypadków (OD, ang. *observed data*) są identyczne jak te przedstawione dla populacji FAS NRI, w związku z czym odstępiono od ich prezentacji w tabelach

4.1.2. Aktywność choroby

4.1.2.1. Zmiana nasilenia choroby w skali PGA

W ramach analizy zmiany nasilenia objawów łuszczycy dokonano porównania odsetków chorych, u których wynik w skali PGA wyniósł 0 lub 1 a jednocześnie uległ redukcji o co najmniej 2 stopnie w stosunku do wartości początkowych.

W przypadku TIL stosowanego w dawce 100 mg po 12 tyg. odsetek odpowiedzi w grupie TIL nie pozwolił jeszcze na wykazanie istotności statystycznej różnicy, jednak po 28 tygodniach przy dalszym wzroście odsetka chorych, u których następowała poprawa w zakresie nasilenia objawów i jednocześnie braku takiego efektu w grupie ETA wykazano istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami.

Efekt wzrostu skuteczności w czasie jest spodziewany dla TIL ze względu na jego mechanizm działania i późniejsze osiągnięcie optymalnego efektu terapeutycznego. Znalazło to odzwierciedlenie w zapisach ChPL przewidujących ocenę skuteczności terapii po 28 tygodniach.

Z kolei w analizie odnoszącej się do TIL w dawce 200 mg wykazano znamiennej statystycznie przewagę nad grupą kontrolną zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 12, jak i 28 tygodni.

Uzyskane w analizie statystycznej niskie wartości NNT świadczą o stosunkowo dużej sile interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PGA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali PGA wynoszący 0 lub 1 z co najmniej 2-stopniową redukcją wyniku względem wartości początkowych										
TIL 100 mg										
<i>reSURFACE 2</i> (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	168 (54,7)	307	149 (47,6)	313	1,33 (0,97; 1,82)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE p=0,0663#
	28 tyg.		190 (64,6)	294^	131 (45,3)	289^	2,20 (1,58; 3,07)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	168 (54,7)	307	149 (47,6)	313	1,33 (0,97; 1,82)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE p=0,066#
	28 tyg.		190 (64,6)	294	131 (45,3)	289	2,20 (1,58; 3,07)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,001#
	12 tyg.	PP (NRI)	154 (56,0)	275	135 (50,0)	270	1,27 (0,91; 1,78)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE p=0,111#
	28 tyg.		172 (64,9)	265	117 (46,4)	252	2,13 (1,50; 3,04)	0,18 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,001#
TIL 200 mg										
<i>reSURFACE 2</i> (Reich 2017)	12 tyg.	FAS (NRI)	186 (59,2)	314	149 (47,6)	313	1,60 (1,17; 2,19)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK p=0,0031#
	28 tyg.		207 (69,2)	299^	131 (45,3)	289^	2,71 (1,94; 3,80)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)	TAK p<0,0001#
	12 tyg.	ITT (NRI)	186 (59,2)	314	149 (47,6)	313	1,60 (1,17; 2,19)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK p=0,003#

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	28 tyg.	PP (NRI)	207 (69,0)	300	131 (45,3)	289	2,68 (1,92; 3,76)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK p<0,001#
	12 tyg.		169 (62,4)	271	135 (50,0)	270	1,66 (1,18; 2,33)	0,12 (0,04; 0,21)	9 (5; 25)	TAK p=0,002#
	28 tyg.		185 (72,0)	257	117 (46,4)	252	2,96 (2,05; 4,28)	0,26 (0,17; 0,34)	4 (3; 6)	TAK p<0,001#

#p-wartość podana przez autorów badania

^w tym chorzy, z brakującymi danymi

4.1.3. Ocena jakości życia

4.1.3.1. Jakość życia oceniana w skali DLQI

Ocena jakości życia została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych w skali DLQI.

Odsetki chorych, którzy w czasie 12 tygodni uzyskali wynik w skali DLQI wynoszący 0 lub 1 były wyższe w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak na tym etapie oceny różnica pomiędzy grupami jeszcze nie była znamienna statystycznie. Należy jednak zauważyć, że w 28 tygodniu nastąpił znaczny wzrost odsetka chorych, którzy uzyskali DLQI wynoszący 0/1 w grupie TIL 100 mg (ok. 14%), podczas gdy wzrost tego odsetka w grupie kontrolnej był niewielki (ok. 3%), co wpłynęło na uzyskanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w dłuższym okresie obserwacji i najpewniej jest odzwierciedleniem wskazania w ChPL Ilumetri® oceny skuteczności terapii po 28 tygodniach.

W przypadku TIL w dawce 200 mg w obydwu poddanych analizie okresach obserwacji wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.

Niskie wartości NNT świadczą o stosunkowo dużej sile interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI

Badanie (publikacja)	OBS	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik wynoszący 0 lub 1 w skali DLQI*									
TIL 100 mg									
reSURFACE 2 (Reich 2017)	12 tyg.	119 (39,9)	298 [^]	108 (36,0)	300 [^]	1,18 (0,85; 1,64)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE p=0,2206 [#]
	28 tyg.	157 (54,0)	291 [^]	111 (38,9)	285 [^]	1,84 (1,32; 2,56)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK p=0,0003 [#]
TIL 200 mg									
reSURFACE 2 (Reich 2017)	12 tyg.	145 (46,9)	309 [^]	108 (36,0)	300 [^]	1,57 (1,14; 2,17)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK p=0,0029 [#]
	28 tyg.	193 (65,0)	297 [^]	111 (38,9)	285 [^]	2,91 (2,08; 4,07)	0,26 (0,18; 0,34)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001 [#]

[#]p-wartość podana przez autorów badania

*wyniki dla populacji FAS dla obserwowanych przypadków (ang. *observed data*)

[^]wartości obliczone samodzielnie na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania

Analiza danych dotyczących zmiany wyniku w skali DLQI wykazała znamiennej statystycznie przewagę TIL w obydwu ocenianych dawkach nad ETA w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 12, jak i 28 tygodni.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Zmiana wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	TIL		ETA		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali DLQI							
TIL 100							
reSURFACE 2 (NCT01729754)	12 tyg.	-10,2 (5,78)	307	-8,9 (5,83)	312	-1,30 (-2,21; -0,39)	TAK
	28 tyg.	-11,2 (5,66)	294	-2,0 (5,75)	156	-9,20 (-10,31; -8,09)	TAK
TIL 200							
reSURFACE 2 (NCT01729754)	12 tyg.	-10,3 (5,83)	312	-8,9 (5,83)	312	-1,40 (-2,31; -0,49)	TAK
	28 tyg.	-11,7 (5,36)	299	-2,0 (5,75)	156	-9,70 (-10,79; -8,61)	TAK

4.2. Ocena bezpieczeństwa tylindakizumabu względem etanerceptu w czasie do 28 tygodni

Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych rozdziałach przedstawiono ocenę bezpieczeństwa tylindakizumabu względem etanerceptu na podstawie wyników badania reSURFACE 2.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu reSURFACE 2 przedstawiono w podziale na etapy badania, tj. dla okresu do 12 tygodnia oraz od 13 do 28 tygodnia. Ze względu na fakt, iż

zdarzenia niepożądane były raportowane dla tych okresów niezależnie przyjęto założenie, iż wyniki dla każdego z okresów mogą zawierać dane dla tych samych chorych, dlatego też uznano je za grupy zależne, tym samym wykluczając możliwość kumulacji wyników z tych 2 okresów.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.2.1. Zgony

Analiza dotycząca częstości występowania zgonów nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami. Stwierdzono tylko 1 przypadek zgonu w grupie TIL 100 mg, w przypadku którego nie było możliwe jednoznaczne określenie jego przyczyny, niemniej należy podkreślić, że był to chory cierpiący również na kardiomiopatię alkoholową oraz stłuszczeniowe zapalenie wątroby.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TIL 100 mg									
<i>reSURFACE 2 (Reich 2017)</i>	1-12	Zgon	1 (0,3) [#]	307	0 (0,0)	313	7,53 (0,15; 379,80)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	13-28		0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TIL 200 mg									
<i>reSURFACE 2 (Reich 2017)</i>	1-12	Zgon	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

[#]chory przyjmujący tylindakizumab 100 mg zmarł w 96. dniu trwania badania. U chorego występowała kardiomiopatia alkoholowa oraz stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pomimo to jednoznaczne określenie przyczyny zgonu było niemożliwe

4.2.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zaburzeń analizowano na podstawie danych uzyskanych z okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni oraz z okresu obserwacji od 13 do 28 tygodnia dla obydwu poddanych analizie w badaniu *reSURFACE 2* dawek TIL. Zastosowany podział jest istotny dla interpretacji wyników ze względu na zastosowaną w tych okresach dawkę ETA, tj. w pierwszym okresie chorzy przyjmowali 50 mg dwa razy w tygodniu a następnie, a po 12. tygodniu dawka wynosiła 50 mg w tygodniu.

Wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały u chorych poddanych terapii TIL w dawce 100 mg znamienne statystycznie rzadziej niż u chorych poddanych terapii ETA w obydwu okresach obserwacji. Istotnie statystycznie niższą częstość występowania odnotowano również w odniesieniu do występowania rumienia w miejscu wkłucia w czasie do 12 tygodni. Analiza statystyczna przeprowadzona w stosunku do pozostałych zaburzeń wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W przypadku analizy przeprowadzonej dla dawki TIL wynoszącej 200 mg znamienne statystycznie przewagę grupy badanej odnotowano w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 13-28 tygodni. Stwierdzono je u znacznie niższego odsetka chorych w porównaniu z grupą ETA. Podobnie jak w przypadku dawki 100 mg, również dla dawki TIL wynoszącej 200 mg wykazano znamienne statystycznie niższą częstość występowania rumienia w miejscu wkłucia w porównaniu do ETA w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do pozostałych poddanych analizie zaburzeń.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
TIL 100 mg											
Zdarzenia niepożądane ogółem											
<i>reSURFACE 2 (Reich 2017)</i>	1-12	Zdarzenia niepożądane ogółem	136 (44,3)	307	169 (54,0)	313	0,68 (0,49; 0,93)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK	
	13-28		135 (45,9)	294	164 (56,7)	289	0,65 (0,47; 0,90)	-0,11 (-0,19; -0,03)	10 (6; 34)	TAK	
	1-12	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (1,3)	307	7 (2,2)	313	0,58 (0,17; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		9 (3,1)	294	14 (4,8)	289	0,62 (0,26; 1,46)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE	
	1-12	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (1,0)	307	6 (1,9)	313	0,50 (0,13; 2,04)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		1 (0,3)	294	3 (1,0)	289	0,33 (0,03; 3,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
	1-12	Zapalenie nosogardzieli*	41 (13,4)	307	36 (11,5)	313	1,19 (0,74; 1,91)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE	
	13-28		23 (7,8)	294	34 (11,8)	289	0,64 (0,37; 1,11)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE	
	1-12	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		5 (1,7)	294	7 (2,4)	289	0,70 (0,22; 2,22)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	1-12	Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia*****	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		1 (0,3)	294	3 (1,0)	289	0,33 (0,03; 3,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
	1-12	Nowotwory złośliwe**#	1 (0,3)	307	1 (0,3)	313	1,02 (0,06; 16,37)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		0 (0,0)	294	3 (1,0)	289	0,13 (0,01; 1,27)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE	
	1-12	Rak skóry inny niż czerniak**	1 (0,3)	307	1 (0,3)	313	1,02 (0,06; 16,37)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		0 (0,0)	294	1 (0,3)	289	0,13 (0,00; 6,70)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	1-12	Czerniak	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Zaburzenia serca										
	1-12	Potwierdzone poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane**##	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
	1-12	Rumień w miejscu wkłucia*	2 (0,7)	307	27 (8,6)	313	0,07 (0,02; 0,29)	-0,08 (-0,11; -0,05)	13 (10; 20)	TAK	
	13-28		3 (1,0)	294	3 (1,0)	289	0,98 (0,20; 4,91)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
1-12	Nadwrażliwość związana z przyjmowanym lekiem**	1 (0,3)	307	0 (0,0)	313	7,53 (0,15; 379,80)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
13-28		0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
TIL 200 mg											
reSURFACE 2 (Reich 2017)	Zdarzenia niepożądane ogółem										
	1-12	Zdarzenia niepożądane ogółem	155 (49,4)	314	169 (54,0)	313	0,83 (0,61; 1,14)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE	
	13-28		135 (45,2)	299	164 (56,7)	289	0,63 (0,45; 0,87)	-0,12 (-0,20; -0,04)	9 (5; 25)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
	1-12	Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (1,9)	314	7 (2,2)	313	0,85 (0,28; 2,56)	-0,003 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	13-28		6 (2,0)	299	14 (4,8)	289	0,40 (0,15; 1,06)	-0,03 (-0,06; 0,001)	n/d	NIE	
	1-12	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (0,9)	314	6 (1,9)	313	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		1 (0,3)	299	3 (1,0)	289	0,32 (0,03; 3,09)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
	1-12	Zapalenie nosogardzieli*	35 (11,1)	314	36 (11,5)	313	0,97 (0,59; 1,58)	-0,004 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
	13-28		43 (14,4)	299	34 (11,8)	289	1,26 (0,78; 2,04)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE	
	1-12	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		6 (2,0)	299	7 (2,4)	289	0,82 (0,27; 2,48)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	1-12	Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia*****	1 (0,3)	314	0 (0,0)	313	7,37 (0,15; 371,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		2 (0,7)	299	3 (1,0)	289	0,64 (0,11; 3,87)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
	1-12	Nowotwory złośliwe**#	1 (0,3)	314	1 (0,3)	313	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		0 (0,0)	299	3 (1,0)	289	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE	
1-12	Rak skóry inny niż czerniak**	1 (0,3)	314	1 (0,3)	313	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
13-28		0 (0,0)	299	1 (0,3)	289	0,13 (0,00; 6,59)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
1-12	Czerniak	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
Zaburzenia serca											

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
	1-12	Potwierdzone poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane***##	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
	1-12	Rumień w miejscu wkłucia*	2 (0,6)	314	27 (8,6)	313	0,07 (0,02; 0,29)	-0,08 (-0,11; -0,05)	13 (10; 20)	TAK	
	13-28		1 (0,3)	299	3 (1,0)	289	0,32 (0,03; 3,09)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	1-12	Nadwrażliwość związana z przyjmowanym lekiem**	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

*najczęstsze zdarzenia niepożądane

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

***zakażenie zdefiniowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub dowolne zakażenie wymagające podania dożylnego antybiotyku

#z wykluczeniem raka szyjki macicy *in situ*

##włączając zawał mięśnia sercowego (nie prowadzący do zgonu), udar (nie prowadzący do zgonu) oraz zgony z przyczyn określanych jako „sercowo – naczyniowe” lub „nagłe

5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIL względem leków biologicznych (NMA)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tylindakizumabu względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji została przeprowadzona w ramach NMA dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź PASI (50, 75 i 90);
- ⊕ DLQI;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

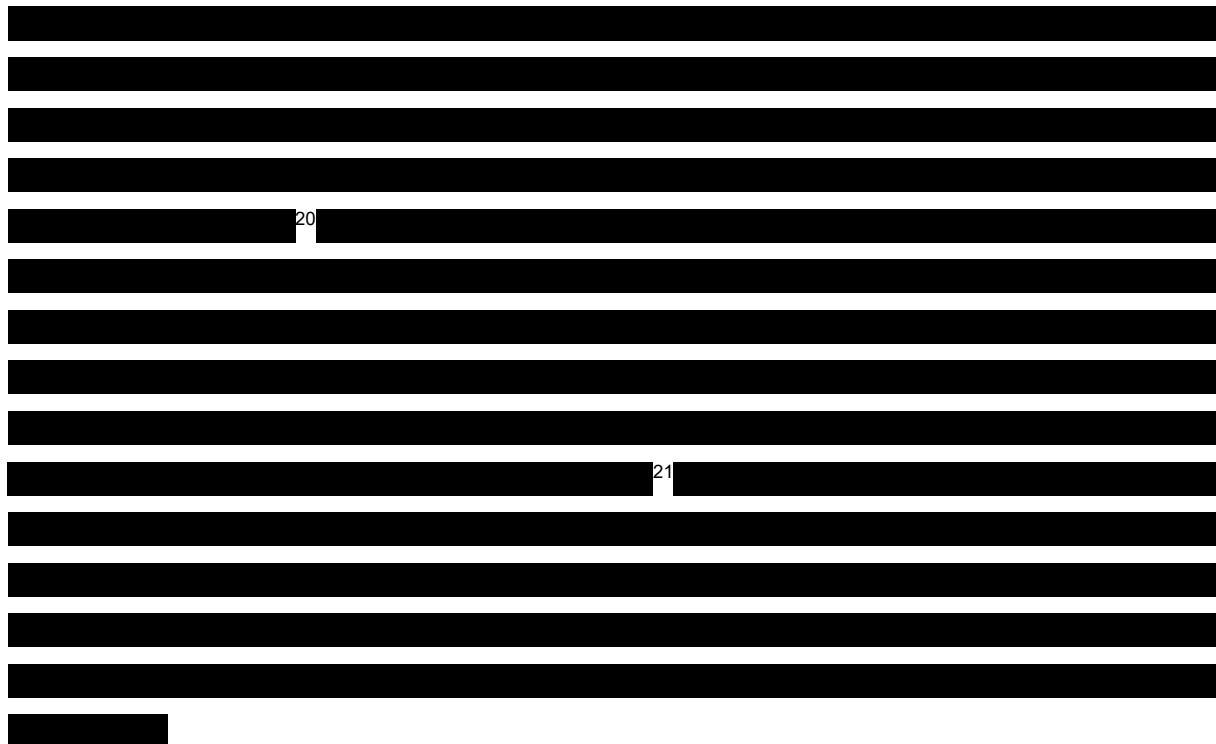
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Wyniki NMA

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania TIL w dawce 100 mg i 200 mg względem leków biologicznych zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji.



W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz wraz z ich omówieniem.

20

21

5.2.1. Odpowiedź PASI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted] ²²	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

²² w większości badań włączonych do NMA dla INF ocena odpowiedzi na leczenie miała miejsce w 10 tygodniu

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] ²³	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

23 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] ²⁴	[REDACTED]

5.2.2. Ocena jakości życia w skali DLQI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

6. Ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa oraz remisji po zakończeniu leczenia TIL

W poniższych rozdziałach przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tylindakizumabu w okresie obserwacji wynoszącym 148 tygodni oraz wyniki analizy dotyczącej oceny czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zakończeniu skutecznej terapii tym lekiem.

6.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TIL w czasie 148 tygodni

Oceny skuteczności i bezpieczeństwa tyltrakizumabu dokonano na podstawie publikacji *Reich 2019*, w którym przedstawiono skumulowane wyniki badań *reSURFACE 1* oraz *reSURFACE 2* dla okresu obserwacji wynoszącego do 148 tygodni. Jest to publikacja pełnotekstowa zawierająca wyniki dla najdłuższego aktualnie dostępnego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.1.1. Ocena skuteczności

W publikacji *Reich 2019* wyniki dotyczące skuteczności zostały zaprezentowane dla okresu obserwacji wynoszącego 148 tygodni dla następujących grup chorych:

- ⊕ chorzy zrandomizowani pierwotnie do grup TIL 100 mg i TIL 200 mg, którzy uzyskali w 28 tygodniu odpowiedź PASI wynoszącą co najmniej 75% lub częściową odpowiedź na leczenie definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi PASI w zakresie od 50% do 75% i kontynuowali terapię TIL w tej samej dawce (TIL był podawany co 12 tygodni);
- ⊕ chorzy zrandomizowani pierwotnie do grupy ETA, którzy w 28 tygodniu uzyskali częściową odpowiedź lub nie odpowiedzieli na terapię (PASI <50%) i po 4-tygodniowym okresie wymywania rozpoczęli leczenie TIL w dawce 200 mg (TIL był podawany w tygodniu 32., 36. a następnie co 12 tygodni).

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące utrzymywania się odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w czasie 148 tygodni.

Dodatkowo, w Załączniku (rozdział 12.7) przedstawiono również wyniki dla częstości występowania wyniku w skali PASI odpowiednio poniżej 5, poniżej 3 i poniżej 1 w czasie 28, 52 i 148 tygodni.

6.1.1.1. Odpowiedź PASI 75

Wyniki uzyskane przez chorych poddanych terapii TIL w dawce 100 mg wskazują, że większość chorych, tj. od ok. 73% do 91,2% (w zależności od analizowanej populacji), którzy

w 28 tygodniu leczenia osiągnęła całkowitą odpowiedź na leczenie, uzyskuje odpowiedź PASI 75 w 148 tygodniu terapii. W grupie chorych, którzy byli poddani leczeniu TIL w dawce 200 mg odsetki te są jeszcze wyższe (od ok. 80% do ok. 92% chorych).

Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji, u 8 z 10 chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w 28 tygodniu utrzymywała się ona aż do 148 tygodnia (analiza NRI).

Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL 100 mg w 28 tygodniu osiągnęli PASI 75 w 148 tygodniu z częstością od ok. 32% do ok. 66% (w zależności od analizowanej populacji). W grupie otrzymujących TIL 200 mg odsetki te były wyższe (od ok. 47% do ok. 65%).

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż uzyskanie odpowiedzi na leczenie TIL w 28 tygodniu leczenia można uznać za czynnik predykcyjny sukcesu terapeutycznego w znacznie dłuższym okresie obserwacji.

Z kolei dane uzyskane w 148 tygodniu dla chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg. wskazują, że zastosowanie TIL w dawce 200 mg poskutkowało uzyskaniem odpowiedzi PASI 75 u ok. 67% do ok. 84% z nich.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 148 tygodni

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
TIL 100 mg					
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	190 (72,5)	262
			OC	239 (91,2)	
			MI	231 (88,2)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (32,5)	b/d*
			OC	b/d (59,1)	
			MI	b/d (66,3)	
TIL 200 mg					
	148		NRI	158 (80,2)	197

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)		Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	OC	182 (92,4)	
			MI	178 (90,4)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (47,1)	b/d*
			OC	b/d (62,3)	
			MI	b/d (64,9)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	62 (66,7)	93
			OC	81 (87,1)	
			MI	78 (83,9)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

6.1.1.2. Odpowiedź PASI 90

W przypadku chorych poddanych terapii TIL w dawce 100 mg i 200 mg wyniki wskazują, że większość tych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w 28 tygodniu osiąga odpowiedź PASI 90 w czasie 148 tygodni (ok. 54% do 69%, w zależności od).

Z kolei spośród chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w czasie 28 tygodni, odpowiedź PASI 90 odnotowano u 25% do 45,5% chorych w grupie TIL 100 mg oraz u około 27% do ok. 36% w grupie chorych poddanych terapii TIL 200 mg.

Dane uzyskane w 148 tygodniu dla chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg. wskazują, że zastosowanie TIL w dawce 200 mg poskutkowało uzyskaniem odpowiedzi PASI 90 u ok. 44% do 57% z nich.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie 148 tygodni

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
TIL 100 mg					
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	141 (53,8)	262
			OC	177 (67,6)	
			MI	163 (62,2)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (25,0)	b/d*
			OC	b/d (45,5)	
			MI	b/d (41,0)	
TIL 200 mg					
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	118 (59,9)	197
			OC	136 (69,0)	
			MI	130 (66,0)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (27,5)	b/d*
			OC	b/d (36,4)	
			MI	b/d (35,7)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	41 (44,1)	93
			OC	53 (57,0)	
			MI	50 (53,8)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

6.1.1.3. Odpowiedź PASI 100

Ocena odsetków chorych, u których stwierdzono odpowiedź PASI 100 wykazała, że w grupie chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie TIL w czasie 28 tygodni, odpowiedź PASI 100 w czasie 148 tygodni obserwowano u 29% do ok. 36% chorych w grupie chorych zrandomizowanych do terapii TIL 100 mg oraz u ok. 32% do ok. 38% wśród chorych poddanych terapii TIL 200 mg.

Spośród chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tygodniu odpowiedź PASI 100 stwierdzono w 148 tygodniu u 10% do ok. 18% (w zależności od analizowanej populacji) dla chorych z grupy TIL 100 mg oraz dla ok. 13% do 17% w grupie chorych poddanych terapii TIL w dawce 200 mg.

Z kolei w grupie chorych, którzy na terapię ETA odpowiedzieli w 28 tygodniu częściowo lub nie odpowiedzieli wcale, odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 100 w 148 tygodniu był wyższy niż w grupie chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tygodniu i wyniósł od ok. 15% do około 19%.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 148 tygodni

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
TIL 100 mg					
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	76 (29,0)	262
			OC	95 (36,3)	
			MI	87 (33,2)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (10,0)	b/d*
			OC	b/d (18,2)	
			MI	b/d (17,3)	
TIL 200 mg					
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	64 (32,5)	197
			OC	74 (37,6)	
			MI	70 (35,5)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (12,8)	b/d*
			OC	b/d (16,9)	
			MI	b/d (16,8)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	14 (15,1)	93
			OC	18 (19,4)	
			MI	18 (19,4)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

6.1.2. Ocena bezpieczeństwa TIL

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla wszystkich chorych poddanych terapii TIL (populacja zdefiniowana jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani i przyjęli co najmniej 1 dawkę przyporządkowanej interwencji). Dane dla chorych poddanych terapii TIL w dawce 100 mg lub 200 mg lub PLC w co najmniej 1 etapie badania zostały skumulowane. Odpowiednie terminy określające zdarzenia niepożądane zostały przypisane TIL (obydwie dawki) lub PLC jeśli wystąpiły w okresie trwania aktywnego leczenia odpowiednio w każdym z ramion. Równolegle zaprezentowano dane dla grupy ETA. Chorych w każdej z grup zliczono po rozpoczęciu innego leczenia.

Dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.1.2.1. Zgony

W czasie 148 tygodni łącznie odnotowano 9 zgonów, z których 6 stwierdzono wśród chorych z grupy TIL 100 mg i 3 w grupie chorych poddanych terapii TIL 200 mg.

Wszystkie zgony zostały ocenione przez badaczy jako niezwiązane z badanym lekiem.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.
Częstość występowania zgonów w czasie 148 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg	
			Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
Zgony						
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Zgony	148	6*	b/d	3**	b/d

*zgony były spowodowane alkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby i kardiomiopatią alkoholową, ostrą białaczką szpikową, zatrzymaniem oddechu, zawałem mięśnia sercowego, tętniakiem, posocznicą

**zgony były spowodowane zatruciem przez połączone działanie fluoksetyny i cyklobenzapryny, nieznana przyczyna śmierci, przypadek uduszenia z powodu wypadku wciągnięcia.

6.1.2.2. Działania i zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie skumulowanych danych z badań *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* (publikacja *Reich 2019*) w okresie obserwacji wynoszącym 148 tygodni (całkowita ekspozycja na TIL 100 mg i TIL 200 mg wynosiła 4061,2 pacjentolat). W okresie tym nie stwierdzono występowania zgonów związanych z przyjmowaniem TIL. Analiza częstości występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym ciężkich) wykazała, że w czasie 148 tygodni przypadki występowania tych zaburzeń odnotowywano częściej u chorych poddanych terapii TIL w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni ETA bądź przyjmowali PLC, jednak analiza liczby zdarzeń na 100 pacjentolat wskazuje, iż TIL (obydwie analizowane dawki) jest bezpieczniejszy niż ETA i PLC.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg		ETA 50 mg		PLC	
			Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
Działania niepożądane ogółem										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Ciężkie działania niepożądane	148	16	0,79 (0,40; 1,19)	11	0,54 (0,21; 0,86)	5	3,26 (0,34; 6,17)	2	0,97 (0,00; 2,35)
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Działania niepożądane	148	229	11,37 (9,87; 12,87)	263	12,85 (11,27; 14,43)	112	73,00 (59,21; 86,80)	73	35,56 (27,23; 43,88)
Zdarzenia niepożądane ogółem										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Zdarzenia niepożądane (TEAE)	148	709	35,20 (32,55; 37,84)	261	37,18 (34,49; 39,88)	228	148,6 (128,9; 168,3)	305	148,6 (131,6; 165,6)
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane	148	118	5,86 (4,78; 6,94)	112	5,47 (4,44; 6,51)	20	13,04 (7,21; 18,87)	13	6,33 (2,82; 9,84)

6.1.2.3. Zdarzenia niepożądane

W grupie TIL 100 mg najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (205 zdarzeń), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (139 zdarzeń) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (76 zdarzeń). W grupie chorych przyjmujących TIL 200 mg również te zaburzenia odnotowywano najczęściej.

Analiza wskaźników liczby zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat wskazuje, że zapalenie nosogardzieli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych występuje z niższą częstością u chorych poddanych terapii TIL w porównaniu do ETA. Z kolei wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych stwierdzano częściej w grupach TIL niż w grupie ETA.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg		ETA 50 mg		PLC	
			Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Zapalenie nosogardzieli	148	205	10,18 (8,75; 11,60)	201	9,82 (8,44; 11,21)	63	41,06 (30,72; 51,41)	46	22,41 (15,80; 29,01)
	Zakażenie dróg moczowych	148	40	1,99 (1,36; 2,61)	29	1,42 (0,89; 1,94)	12	7,82 (3,31; 12,34)	9	4,38 (1,46; 7,31)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	148	76	3,77 (2,91; 4,64)	114	5,57 (4,53; 6,61)	11	7,17 (2,85; 11,49)	32	15,59 (10,08; 21,10)
	Zapalenie zatok	148	48	2,38 (1,69; 3,07)	37	1,81 (1,21; 2,40)	4	2,61 (0,00; 5,21)	10	4,87 (1,79; 7,95)
	Zapalenie oskrzeli	148	40	1,99 (1,36; 2,61)	53	2,59 (1,88; 3,30)	5	3,26 (0,34; 6,17)	5	2,44 (0,26; 4,61)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Nowotwór złośliwy (z wyłączeniem NMSC**)	148	11	0,55 (0,22; 0,88)	8	0,39 (0,11; 0,67)	2	1,30 (0,00; 3,15)	0	0,00
	NMSC		10	0,50 (0,18; 0,81)	10	0,49 (0,18; 0,80)	2	1,30 (0,00; 3,15)	2	0,97 (0,00; 2,35)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg		ETA 50 mg		PLC	
			Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
	Czerniak		1	0,05 (0,00; 0,15)	0	0,00 0	0	0,00	0	0,00
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Ból głowy	148	54	2,68 (1,95; 3,41)	63	3,08 (2,30; 3,85)	19	12,38 (6,70; 18,07)	12	5,85 (2,47; 9,22)
Zaburzenia naczyniowe										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Nadciśnienie	148	53	2,63 (1,91; 3,35)	53	2,59 (1,88; 3,30)	9	5,87 (1,96; 9,78)	8	3,90 (1,14; 6,65)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Grypa	148	49	2,43 (1,74; 3,13)	65	3,18 (2,39; 3,96)	5	3,26 (0,34; 6,17)	18	8,77 (4,63; 12,90)
	Kaszel		48	2,38 (1,69; 3,07)	60	2,93 (2,17; 3,69)	8	5,21 (1,53; 8,90)	15	7,31 (3,53; 11,08)
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych		139	6,90 (5,73; 8,07)	138	6,74 (5,59; 7,89)	2	1,30 (0,00; 3,15)	3	1,46 (0,00; 3,15)
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	Nieżyt żołądka i jelit	148	37	1,84 (1,23; 2,44)	42	2,05 (1,42; 2,69)	8	5,21 (1,53; 8,90)	6	2,92 (0,54; 5,31)
	Biegunka		51	2,53 (1,82; 3,24)	43	2,10 (1,46; 2,74)	8	5,21 (1,53; 8,90)	4	1,95 (0,00; 3,90)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg		ETA 50 mg		PLC	
			Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
	Nudności		26	1,29 (0,78; 1,80)	28	1,37 (0,85; 1,89)	3	1,96 (0,00; 4,21)	3	1,46 (0,00; 3,15)
	Ból jamy ustnej i gardła		27	1,34 (0,82; 1,86)	35	1,71 (1,13; 2,29)	8	5,21 (1,53; 8,90)	5	2,44 (0,26; 4,61)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)	Ból stawów	148	68	3,38 (2,56; 4,19)	57	2,78 (2,05; 3,52)	10	6,52 (2,40; 10,64)	9	4,38 (1,46; 7,31)
	Ból pleców		55	2,73 (1,99; 3,47)	58	2,83 (2,09; 3,58)	9	5,87 (1,96; 9,78)	8	3,90 (1,14; 6,65)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)	Świąd	148	31	1,54 (0,99; 2,09)	29	1,42 (0,89; 1,94)	11	7,17 (2,85; 11,49)	11	5,36 (2,13; 8,59)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	148	9	0,45 (0,15; 0,74)	10	0,49 (0,18; 0,80)	28	18,25 (11,35; 25,15)	2	0,97 (0,00; 2,35)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	148	6	0,30 (0,05; 0,54)	10	0,49 (0,18; 0,80)	17	11,08 (5,71; 16,46)	2	0,97 (0,00; 2,35)

* Zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w jednej lub więcej grupach leczenia. Zdarzenia uporządkowane według najwyższego współczynnika zapadalności skorygowanego o ekspozycję w każdej z grup leczenia.

** ang. *non-melanoma skin cancer* – rak skóry niebędący czerniakiem

6.1.2.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaliczono zakażenia o ciężkim nasileniu, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości na lek. Spośród nich najczęściej stwierdzano reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Istotnym jest, iż porównanie wskaźników liczby zdarzeń na 100 pacjentolat wskazują na znacznie niższą częstość występowania tych zdarzeń wśród chorych poddanych terapii TIL (obydwie dawki) względem ETA.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg		ETA 50 mg		PLC	
			Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)	Zakażenie o ciężkim nasileniu*	148	23	1,14 (0,67; 1,62)	23	1,12 (0,66; 1,59)	3	1,96 (0,00; 4,21)	2	0,97 (0,00; 2,35)
	Potwierdzone przedłużone poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe**	148	8	0,40 (0,12; 0,68)	11	0,54 (0,21; 0,86)	1	0,65 (0,00; 1,96)	1	0,49 (0,00; 1,46)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia***	148	39	1,94 (1,32; 2,56)	47	2,30 (1,63; 2,97)	62	40,41 (30,15; 50,68)	11	5,36 (2,13; 8,59)
	Reakcja nadwrażliwości na lek [^]	148	6	0,30 (0,05; 0,54)	3	0,15 (0,00; 0,32)	0	0,00	1	0,49 (0,00; 1,46)

**zdefiniowane jako każde zakażenie spełniające regulacyjną definicję ciężkich zdarzeń niepożądanych lub każde zakażenie wymagające dożylnych antybiotyków, zgłoszona jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub nie

**Definiowany jako zawał mięśnia sercowego bez zgonu, udar beztęszczowy, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja wieńcowa, resuscytacja zatrzymania krążenia i zgonu sercowo; naczyniowe, które zostały potwierdzone jako „sercowo; naczyniowe” lub „nagłe”.

***Uwzględniono następujące preferowane terminy: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, suchość w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia zapalenie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, grudka w miejscu wstrzyknięcia, parestezja w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia.

[^] Uwzględniono następujące terminy: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk warg, obrzęk twarzy, obrzęk języka i pokrzywka.

6.2. Ocena czasu do wystąpienia nawrotu choroby

Oceny czasu do wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu przez chorych odpowiedzi na leczenie w trakcie terapii tylindakizumabem dokonano na podstawie danych pochodzących z posteru konferencyjnego *EADV 2019*, który dotyczył wyników badania *reSURFACE 1*²⁵. Dodatkowo, dla czasu do utraty odpowiedzi PASI 50 wykorzystano dane udostępnione przez Zamawiającego.

Zgodnie z zapisami Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce, adekwatna odpowiedź na leczenie definiowana jest jako uzyskanie przez uczestnika Programu odpowiedzi PASI 75 lub uzyskanie częściowej odpowiedzi PASI (PASI w zakresie 50-75%) z jednoczesnym uzyskaniem poprawy jakości życia ocenianej w skali DLQI o minimum 5 punktów. Z kolei nawrót choroby jest definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10. Chory jest leczony w Programie lekowym maksymalnie przez 96 tygodni, po czym zaprzestaje stosowania leczenia biologicznego.

W większości badań klinicznych dla leków biologicznych w analizowanym wskazaniu głównym efektem zdrowotnym poddanym ocenie jest odpowiedź na leczenie mierzona w skali PASI, dlatego na potrzeby niniejszego raportu nawrót choroby będzie definiowany jako utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj. wzrost wartości PASI o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku. Definicja ta jest spójna z tą jaką przyjęto w badaniu *reSURFACE 1*.

W badaniu *reSURFACE 1*, w tygodniu 28. rozpoczął się etap 3 badania. U chorych dokonano oceny poprawy odpowiedzi na leczenie w skali PASI w stosunku do wartości początkowych.

Chorzy, którzy do tej pory byli poddani terapii TIL w dawkach 100 mg i 200 mg i nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (wynik PASI <50) kończyli udział w badaniu. Ci z chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI w zakresie od co najmniej 50 do 75 zdefiniowano jako chorych

²⁵ badanie *reSURFACE 1* (publikacja *Reich 2017*) zostało zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego i wykorzystane w ramach NMA (porównanie TIL względem PLC)

z częściową odpowiedzią na leczenie (chorzy z grupy TIL 200 mg kontynuowali leczenie tą samą dawką leku a chorzy z grupy TIL 100 mg zostali poddani rerandomizacji do kontynuowania leczenia TIL w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg). Z kolei chorzy, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 zostali uznani za chorych odpowiadających na leczenie i poddani rerandomizacji do grupy kontynuującej leczenie dotychczas przyjmowaną dawką TIL lub do rozpoczęcia przyjmowania placebo.

Chorzy przydzieleni do grupy PLC otrzymywali je co 4 tygodnie aż do czasu wystąpienia nawrotu choroby a następnie, od wystąpienia nawrotu ponownie rozpoczynali leczenie aktywne z zastosowaniem TIL w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg.

Chorzy przyjmujący PLC od początku trwania badania, którzy nie odpowiedzieli na leczenie byli wykluczani z badania, natomiast ci, którzy uzyskali PASI wynoszące co najmniej 50% kontynuowali udział w badaniu przyjmując TIL w dawce 100 mg lub w dawce 200 mg.

Dla oceny czasu do wystąpienia nawrotu kluczowa jest grupa chorych leczonych TIL, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w 28 tygodniu i zostali przyporządkowani do rozpoczęcia przyjmowania PLC (do 64 tygodnia, tj. 36 tygodni). W grupie tej ostatnią dawkę TIL chorzy otrzymali w tygodniu 16-tym, co oznacza, że łącznie bez aktywnego leczenia pozostawali przez 48 tygodni.

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę chorych, dla których przeprowadzono analizę *post-hoc* dotyczącą czasu do nawrotu choroby.

Tabela 61.

Charakterystyka podgrupy chorych z badania *reSURFACE 1* (poster *EADV 2019*), dla których przeprowadzono analizę czasu do nawrotu choroby

Parametr	TIL 100 mg		TIL 200 mg	
	Brak nawrotu	Nawrót	Brak nawrotu	Nawrót
Mężczyźni, n (%)	17 (73,9)	56 (61,5)	25 (86,2)	70 (77,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	43,7 (12,8)	46,4 (12,4)	46,1 (11,9)	45,9 (12,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	28,0 (6,3)	31,5 (7,6)	27,8 (5,8)	29,7 (7,2)
Czas trwania choroby, średnia (SD)	11,8 (8,8)	16,5 (14,0)	12,3 (9,5)	15,9 (11,1)
Tak	10 (43,5)	38 (41,8)	13 (44,8)	25 (28,4)

Parametr		TIL 100 mg		TIL 200 mg	
		Brak nawrotu	Nawrót	Brak nawrotu	Nawrót
Palenie tytoniu, n (%)	W przeszłości	1 (4,4)	31 (34,1)	6 (20,7)	28 (31,8)
	Nie	12 (52,2)	22 (24,2)	10 (34,5)	35 (39,8)
BSA (%), średnia (SD)		26,2 (14,6)	28,6 (18,8)	28,1 (11,7)	30,4 (18,8)
PASI, średnia (SD)		18,6 (5,8)	19,7 (8,7)	19,7 (5,2)	20,6 (8,9)
PGA, n(%)	≤ 3	16 (69,6)	61 (67,0)	22 (75,9)	58 (64,4)
	≥ 4	7 (30,4)	30 (33,0)	7 (24,1)	32 (35,6)

Wyniki analizy wskazują, iż mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 75 stwierdzonej w 28 tygodniu wynosi od 20 do 25 tygodni w zależności od zastosowanej uprzednio dawki TIL.

Z kolei mediana czasu do wystąpienia utraty odpowiedzi PASI 90 wynosi odpowiednio 16 i 20 tygodni dla grup chorych poddanych uprzednio terapii TIL 100 i TIL 200, co oznacza, że od otrzymania ostatniej dawki TIL było to 28 tygodni dla dawki TIL 100 mg oraz 32 tygodnie dla dawki TIL wynoszącej 200 mg.

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Czas do utraty odpowiedzi PASI 50, PASI 75 i PASI 90

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	TIL	Mediana [tyg.]	IS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
reSURFACE 1 (EADV 2019)	Czas do utraty odpowiedzi PASI 75, mediana [tyg.]	TIL 100 mg	20	p=0,2191
		TIL 200 mg	25	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	TIL	Mediana [tyg.]	IS
	Czas do utraty odpowiedzi PASI 90, mediana [tyg.]	TIL 100 mg	16 (28 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki TIL)	p=0,2794
		TIL 200 mg	20 (32 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki TIL)	

*przeliczono z 226 dni

**przeliczono z 258 dni

Autorzy posteru *EADV 2019* przedstawili ponadto dane wskazujące, iż w czasie 26 tygodni nawrotu nie odnotowano u 20% chorych uprzednio leczonych TIL 100 mg oraz u 24% chorych, którzy uprzednio leczeni byli TIL w dawce 200 mg. Co więcej, u chorych, u których odnotowano nawrót i wznowiono leczenie, w czasie powyżej 12 tygodni u 85,7 % chorych leczonych TIL 100 mg oraz u 83,3% leczonych TIL 200 mg uzyskano odpowiedź PASI 75. Nie odnotowano przypadków wystąpienia tzw. efektu odbicia, który definiowany był jako pogorszenie objawów choroby w stosunku do wartości początkowych (PASI >125%) lub stwierdzenie objawów łuszczycy krostkowej, erytrodermicznej lub większych zmian zapalnych w czasie 2 miesięcy od zakończenia leczenia.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż zakończenie terapii łuszczycy w ramach Programu lekowego po maksymalnie 96 tygodniach nie jest jednoznaczne z utratą odpowiedzi na leczenie uzyskanej w trakcie udziału w nim. Wyniki analizy dotyczącej czasu do występowania nawrotu choroby wskazują, że uzyskany w trakcie leczenia efekt zdrowotny utrzymuje się długo po zakończeniu leczenia. Należy zatem stwierdzić, że dla chorego w ramach oceny skuteczności zastosowanego leczenia kluczowa jest indukcja adekwatnej odpowiedzi na leczenie i utrzymanie jej w trakcie leczenia a następnie uzyskanie jak najdłuższego czasu trwania remisji choroby po zaprzestaniu terapii. Wraz z dobrym profilem bezpieczeństwa stosowanego leku są to kwestie stanowiące o wymiernych korzyściach, jakie chory może uzyskać.

7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W poniższym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilumetri® (tylindakizumab, TIL) uzyskane z okresowego raportu oceny bezpieczeństwa (PSUR, ang. *periodic safety update report*). Dane te dotyczyły zaburzeń występujących podczas stosowania analizowanego leku u zdrowych ochotników, pacjentów z łuszczycą i pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zaburzenia przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W raporcie PSUR działania niepożądane zostały podzielone na: ciężkie / inne niż ciężkie (ang. *serious / not serious*) oraz okresowe i skumulowane (ang. *interval, cumulative*).

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri® [*ChPL Ilumetri®*];
- ⊕ dokument wydany przez FDA w 2018 roku [*FDA 2018*];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków dla Ilumetri® [*ADRReports 2019*];
- ⊕ dane pochodzące z bazy danych WHO [*WHO 2019*]

Nie zidentyfikowano żadnego komunikatu PRAC ani wpisu na stronie URPLWMiPB dotyczącego analizowanej interwencji.

W celu uzupełnienia analizy o porównanie profilu bezpieczeństwa TIL względem leków biologicznych dokonano ponadto jakościowego zestawienia danych pochodzących z Charakterystyk produktów leczniczych dla każdego z nich.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych rozdziałach.

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ilumetri® może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażeń.

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Ilumetri® u chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przebyłym ciężkim zakażeniem w nieodległej przeszłości.

Chorych należy poinstruować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych sugerujących istnienie klinicznie istotnej, przewlekłej lub ostrej infekcji. Jeżeli u chorego rozwinie się ciężkie zakażenie, należy uważnie monitorować jego stan i przerwać podawanie produktu leczniczego Ilumetri® do czasu ustąpienia zakażenia.

Poprzedzające leczenie badanie w kierunku gruźlicy

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Ilumetri® chorzy powinni zostać poddani badaniu w kierunku zakażenia gruźlicą. Chorzy przyjmujący produkt leczniczy Ilumetri® powinni być dokładnie obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia. Należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Ilumetri® chorym ze stwierdzoną w wywiadzie utajoną lub czynną gruźlicą, w przypadku których nie można potwierdzić należytego przebiegu leczenia.

Nadwrażliwość

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego Ilumetri® i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia tyl-drakizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich szczepień zalecanych w obowiązujących wytycznych dotyczących uodparniania. Po podaniu szczepionki zawierającej żywe wirusy lub bakterie zaleca się odczekanie 4 tygodni zanim rozpocznie się leczenie tyl-drakizumabem. W trakcie terapii produktem leczniczym Ilumetri® i

przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia nie należy podawać żywych szczepionek.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ilumetri® w porównaniu z placebo oceniono na podstawie zebranych danych z trzech badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo (faza 2b i dwie fazy 3). Łącznie oceniono 1768 chorych (705 chorych leczonych z zastosowaniem dawki 100 mg, 708 chorych leczonych z zastosowaniem dawki 200 mg i 355 chorych otrzymujących placebo). U 355 chorych otrzymujących placebo zastosowano następnie leczenie tylindakizumabem.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem TIL, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 63
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ilumetri® w badaniach klinicznych

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Nudności	Często
	Biegunka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Często

*W tym zapalenie nosogardzieli; Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Ilumetri®

8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie FDA z 2018 r., w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka zakażenia, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Ilumetri[®]. Zwrócono uwagę na konieczność poinstruowania chorych, aby zasięgnęli porady lekarskiej, jeśli wystąpią oznaki lub objawy klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli dojdzie do ciężkiego zakażenia, należy monitorować stan chorego oraz rozważyć przerwanie leczenia Ilumetri[®] do czasu ustąpienia zakażenia. Leczenie TIL nie powinno być rozpoczynane u chorych z klinicznie istotnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub wdrożenia adekwatnego leczenia. U chorych z przewlekłym zakażeniem lub nawracającą infekcją w wywiadzie należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem terapii lekiem Ilumetri[®].

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące gruźlicy, tj. konieczności oceny chorego pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii TIL. Leczenie utajonej postaci gruźlicy należy rozpocząć przed rozpoczęciem terapii TIL. Zwrócono uwagę, iż u chorych z utajoną postacią gruźlicy, którzy otrzymywali jednocześnie TIL oraz stosowali profilaktykę przeciwgruźliczą, nie rozwinęła się aktywna postać gruźlicy. Należy monitorować chorych, u których występują objawy czynnej postaci gruźlicy w trakcie i po leczeniu TIL. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem terapii TIL u chorych z utajoną lub czynną postacią gruźlicy w wywiadzie. Nie należy podawać TIL chorym z czynną postacią gruźlicy.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących ($\geq 1\%$) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych Ilumetri[®], tj.: zakażenie górnych dróg oddechowych (obejmujące zapalenie nosogardzieli, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła), reakcja w miejscu wstrzyknięcia, biegunka. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Ilumetri[®] należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych leczonych Ilumetri[®]. Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionkę żywą lub inaktywowaną nie są dostępne.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Ilumetri® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie liczb przypadków zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla chorych poddanych terapii lekiem Ilumetri®.

Tabela 64.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Ilumetri®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4	Półpasiec (2) Zapalenie nosogardzieli (1) Gruźlica (1)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2	Leukopenia (1) Limfocytoza (1) Limfopenia (1) Neutropenia (1)
Zaburzenia układu immunologicznego	0	n/d
Zaburzenia endokrynologiczne	0	n/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	n/d
Zaburzenia psychiczne	0	n/d
Zaburzenia układu nerwowego	1	Uczucie gorąca (1) Mrowienie (1)
Zaburzenia w obrębie oka	0	n/d
Zaburzenia ucha i błędnika	0	n/d
Zaburzenia serca	0	n/d
Zaburzenia naczyniowe	1	Obrzęk limfatyczny (1)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1	b/d

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia żołądka i jelit	0	n/d
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	n/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4	Łuszczycyca (2) Wysypka plamkowa (1) Pokrzywka (1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2	Ból stawów (1) Bóle mięśni (1) Miopatia (1) Ból kończyn (1)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0	n/d
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	n/d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	Guzy piersi (1) Zaburzenia miesiączkowania (1)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3	Brak skuteczności produktu leczniczego (2) Niepełny efekt produktu leczniczego (1)
Badania diagnostyczne	4	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (1) Zawyżony wynik testu czynności wątroby (1) Pozytywny wynik testu na obecność prątków <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (1) Wzrost aktywności enzymów trzustkowych (1)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0	n/d
Uwarunkowania społeczne	0	n/d
Procedury medyczne i chirurgiczne	0	n/d
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0	n/d

Zdarzenia niepożądane wystąpiły w obrębie kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu rozrodczego i piersi, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz badania diagnostyczne. Łączna liczba odnotowanych zdarzeń niepożądanych wyniosła 23.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ilumetri® (tylindakizumab). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (15 przypadków) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (11 przypadków).

W bazie *WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 65.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ilumetri®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia psychiczne	2
Zaburzenia układu nerwowego	3
Zaburzenia naczyniowe	1
Zaburzenia żołądka i jelit	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	20
Badania diagnostyczne	4

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2
Uwarunkowania społeczne	1

8.5. Zestawienie profili bezpieczeństwa tylindakizumabu i leków biologicznych, w tym leków finansowanych w ramach Programu lekowego na podstawie ChPL

Dokonane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych porównanie profili bezpieczeństwa tylindakizumabu i innych leków biologicznych (guselkumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu, iksekizumabu, sekukinumabu, certolizumabu, ryzankizumabu, brodalumabu), jednoznacznie wskazuje, że w ramach badań klinicznych, jak i danych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, wśród chorych stosujących tylindakizumab, odnotowano najmniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w porównaniu do pozostałych leków biologicznych poddanych zestawieniu. Wśród działań niepożądanych zgłoszonych dla tylindakizumabu wymieniono: zakażenie górnych dróg oddechowych, bóle głowy, zapalenie żołądka i jelit, biegunkę, nudności oraz ból w miejscu wstrzyknięcia i ból pleców.

Dla wszystkich produktów leczniczych zestawionych w tabeli (tylindakizumabu i komparatorów) zgłoszono występowanie działań niepożądanych w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze (w tym zakażenie górnych dróg oddechowych w przypadku stosowania TIL oraz infekcje, zapalenia żołądka i jelit czy gruźlica dla pozostałych produktów leczniczych). Wśród chorych stosujących leki biologiczne inne niż tylindakizumab odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych z kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), m.in. rak skóry, chłoniak, czerniak, białaczka, rak z komórek Merkla czy rak szyjki macicy. Zaburzenia te nie były jednak udziałem chorych przyjmujących tylindakizumab, podobnie jak w przypadku schorzeń z kategorii: zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym m.in. leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistości), zaburzenia układu immunologicznego (np. nadwrażliwości, reakcje alergiczne, zapalenie naczyń), zaburzenia psychiczne (w tym bezsenność i depresja), zaburzenia oka (np. zapalenie spojówek, zapalenie oka, zaburzenia widzenia), zaburzenia ucha i błędnika (np. zawroty głowy), zaburzenia serca (m.in. tachykardia, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca), zaburzenia naczyniowe (takie jak nadciśnienie tętnicze, krwiaki), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (np. choroby płuc),

zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (m.in. zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niewydolność wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, autoimmunologiczne zapalenie wątroby), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (np. pokrzywka, wysypka, świąd, pogorszenie lub wystąpienie łuszczycy krostkowej, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, łysienie czy nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (np. toczenie, zespół toczniopodobny, ból pleców, rabdomioliza oraz bóle stawów i mięśni), zaburzenia nerek i dróg moczowych (np. zaburzenia czynności nerek, krwimocz, odmiedniczkowe zapalenie nerek), zaburzenia układu rozrodczego i piersi (takie jak zaburzenia erekcji czy zakażenia pochwy).

Wśród zaburzeń układu nerwowego, jedynymi występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych przyjmujących tylindakizumab były bóle głowy. Wśród chorych przyjmujących inne leki biologiczne zaburzenia z tej kategorii obejmowały także m.in. zawroty głowy, parestezje, zaburzenia demielinizacyjne, stwardnienie rozsiane, zapalenia nerwów, neuropatie i drżenie mięśniowe.

Zaburzenia żołądka i jelit, u chorych przyjmujących tylindakizumab obejmowały: zapalenie żołądka i jelit, biegunkę oraz nudności. Dla zestawionych leków biologicznych działania niepożądane w tej kategorii odnosiły się także do dyspepsji, krwotoków z przewodu pokarmowego, choroby refluksowej, perforacji jelita, zapalenia jamy ustnej i bólu brzucha.

U chorych przyjmujących leki biologiczne wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania występowały m.in. ból, obrzęk i odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej czy gorączka. U chorych przyjmujących tylindakizumab odnotowano jedynie występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia i bólu pleców.

Przeciwwskazaniami do stosowania tylindakizumabu według ChPL Ilumetrii® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz klinicznie istotne czynne zakażenie, np. czynna gruźlica. Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wymienionych w tym dokumencie podkreślono, że stosowanie produktu leczniczego Ilumetrii® może zwiększać ryzyko zakażeń. Zaleca się także aby przed rozpoczęciem terapii przeprowadzić badania mające na celu wykrycie gruźlicy, a w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu chorzy powinni być monitorowani pod względem występowania objawów tej choroby. Należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej przed rozpoczęciem podawania tylindakizumabu chorym ze stwierdzoną w wywiadzie utajoną

lub czynną gruźlicą, w przypadku których nie można potwierdzić należytego przebiegu leczenia. Zalecane jest także rozważenie aktualizacji wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Ilumetri®.

W ChPL innych leków biologicznych, jako przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii wskazano m.in.:

- ⊕ nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - ⊕ czynną gruźlicę lub inne ciężkie zakażenia (np. posocznica, ropnie, zakażenia oportunistyczne);
 - ⊕ umiarkowaną i ciężką niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA);
 - ⊕ aktywną chorobę Crohna.
-

Tabela 66.

Wykaz środków ostrożności na podstawie ChPL dla tyltrakizumabu i komparatorów

Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności	TIL	ETA	ADA	INF	UST	IKS	SEK	GUS	CERT	RIS	BRO
Identyfikowalność	√	√	√	√	√	-	√	√	-	√	√
Ryzyko zwiększonego występowania zakażeń	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Poprzedzające leczenie badanie w kierunku gruźlicy	√	√	√	√	√	-	-	√	√	√	-
Reakcje nadwrażliwości/alergiczne	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	-
Szczepienia – aktualizacja szczepień przed rozpoczęciem terapii	√	√	√	√	-	-	-	√	-	√	√
Szczepienia – nie zaleca się podawania żywych szczepionek	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Nawrót zapalenia wątroby typu B	-	√	√	√	-	-	-	-	√	-	-
Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia neurologiczne	-	√	√	√	-	-	-	-	√	-	-
Działanie immunosupresyjne	-	√	√	-	-	-	-	-	√	-	-
Nowotwory złośliwe/zaburzenia limfoproliferacyjne	-	√	√	√	√	-	-	-	√	-	-

Dla innych leków biologicznych, w rozdziale „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” odpowiednich ChPL wskazano m.in., że:

- ⊕ stosowanie leków biologicznych powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji. Zaleca się przeprowadzanie dokładnych badań kontrolnych przed rozpoczęciem terapii, w trakcie, a także po jej zakończeniu. Jeśli mają one przebieg ciężki konieczne jest przerwanie terapii lekiem biologicznym i wdrożenie odpowiedniego leczenia. U chorych, u których w wywiadzie stwierdzono przewlekłe lub nawracające zakażenia należy dokładnie rozważyć ewentualne korzyści płynące z podawania leków biologicznych, nad ewentualnymi skutkami ubocznymi. Ważne jest także dokładne zdiagnozowanie chorego pod kątem występowania gruźlicy. W przypadku aktywnej postaci tej choroby nie powinno się wprowadzać terapii lekiem biologicznym. Jeśli gruźlica ma postać utajoną, należy wcześniej przeprowadzić profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze;
- ⊕ poważne zakażenia oraz neutropenię obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Podobnie równoczesne leczenie abataceptem nie skutkowało polepszeniem efektu klinicznego, natomiast prowadziło do zwiększenia liczby przypadków występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższym, równoczesne przyjmowanie ETA oraz anakinry/abataceptu nie jest zalecane. Nie zaleca się także równoczesnego podawania biologicznych DMARDs podczas terapii produktem leczniczym Humira®, Enbrel® oraz Remsima®;
- ⊕ u chorych leczonych antagonistami TNF-α (Humira®, Enbrel®, Remsima®, Cimzia®), przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić ponadto badania w kierunku zakażenia HBV. Jeśli wynik jest dodatni, należy bardzo uważnie monitorować chorego w trakcie i po zakończeniu terapii. Jeśli nastąpi nawrót WZW typu B, należy przerwać podawanie leku biologicznego i wdrożyć leczenie przeciwwirusowe;
- ⊕ stosowanie leków biologicznych wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych. Jeśli mają one przebieg ciężki należy niezwłocznie przerwać podawanie leku. U chorych poddanych terapii produktem leczniczym Remsima® obserwowane reakcje

alergiczne związane były głównie z infuzją. Można im zapobiec, podając wcześniej leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i/lub paracetamol;

- ⊕ stosowanie antagonistów TNF- α wiązało się z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów chorób demielinizacyjnych ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, w związku z czym należy rozważyć kontynuację leczenia jeśli pojawią się takie objawy. Wskazane jest także dokładne rozważenie rozpoczęcia terapii antagonistami TNF- α , jeśli już wcześniej u chorego występowały choroby demielinizacyjne lub nieinfekcyjne zapalenie części pośredniej błony naczyniowej oka (istnieje związek między tym schorzeniem, a chorobami demielinizacyjnymi);
- ⊕ leczenie lekami biologicznymi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu antagonistów TNF- α u chorych z nowotworami złośliwymi w wywiadzie oraz rozważenie korzyści płynących z kontynuowania leczenia u chorych, u których rozwinął się nowotwór złośliwy;
- ⊕ szczególną ostrożność stosowania leków biologicznych takich jak infliksymab i ustekinumab, należy zachować u chorych z łuszczycą, u których wcześniej stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałą fotochemioterapię. Przed zastosowaniem terapii biologicznej należy także wykluczyć obecność raka skóry;
- ⊕ wśród chorych poddanych terapii produktami leczniczymi hamującymi aktywność TNF- α powinno się szczególnie uważnie obserwować nałogowych palaczy oraz chorych ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), gdyż występuje u nich zwiększone ryzyko rozwinęcia się nowotworów płuc oraz nowotworów w obrębie głowy i szyi;
- ⊕ chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego oraz historią tych schorzeń, powinni być rutynowo badani w kierunku dysplazji przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF- α , a także w jej trakcie;
- ⊕ wśród chorych przyjmujących produkty lecznicze Humira® i Remsima® stwierdzono występowanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, przy czym u większości chorych stosowano wcześniej terapię azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.

W związku z tym, zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju tego rodzaju chłoniaka może być związane z wcześniej przyjętym leczeniem, jednak nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych przyjmujących ADA lub INF, dlatego każdorazowo należy rozważyć niebezpieczeństwa związane z podaniem tych leków;

- ⊕ u kobiet powyżej 60 r.ż. leczonych produktem leczniczym Remsima® należy kontynuować badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy;
- ⊕ u chorych przyjmujących produkty lecznicze Humira®, Remsima®, Enbrel® i Cimzia® mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne, także o przebiegu ciężkim. W takim przypadku należy rozważyć kontynuowanie terapii;
- ⊕ stosowanie leków hamujących aktywność TNF- α może prowadzić do rozwoju zjawisk autoimmunizacyjnych. W przypadku zaobserwowania objawów toczniopodobnych, należy zaprzestać podawania stosowanych produktów leczniczych;
- ⊕ szczególną ostrożność należy zachować w przypadku podawaniu produktów leczniczych Humira®, Enbrel®, Remsima® i Cimzia® chorym z łagodną niewydolnością serca (klasa I/III wg NYHA), a u chorych u których pojawiły się nowe objawy niewydolności lub pogorszyły istniejące, należy zaprzestać terapii wskazanymi lekami;
- ⊕ adalimumab oraz infliksymab zawarte odpowiednio w produkcie leczniczym Humira® i Remsima®, mają stosunkowo długi okres półtrwania, co należy wziąć pod uwagę przy planowaniu zabiegów chirurgicznych oraz uważnie monitorować chorych poddanych zabiegowi pod kątem ewentualnych zakażeń;
- ⊕ Remsima® i Humira® mogą powodować uszkodzenie wątroby, jeśli więc u chorego wystąpią objawy związane z dysfunkcją tego organu należy przeprowadzić ocenę stanu wątroby i w razie ciężkiej dysfunkcji zaprzestać stosowania leku;
- ⊕ przed rozpoczęciem terapii lekiem biologicznym należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień;
- ⊕ w przypadku leków biologicznych niezalecane jest równoczesne podawanie żywych szczepionek;

- ⊕ produkt Stelara® u chorych z łuszczycą może powodować wystąpienie objawów łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. Należy w takim przypadku wdrożyć odpowiednie leczenie. Jeśli jednak są to objawy reakcji polekowej, należy natychmiast przerwać podawanie leku Stelara®;
- ⊕ u chorych przyjmujących produkt leczniczy Kyntheum® zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści terapii produktem leczniczym Kyntheum® u chorych z depresją i/lub z myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie oraz u chorych, u których wystąpiły takie objawy;
- ⊕ zgłaszano przypadki wystąpienia świeżo rozpoznanej lub zaostrzenia już istniejącej choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, dlatego stan chorych przyjmujących produkty lecznicze Taltz® lub Cosentyx® musi być ściśle monitorowany. Jeśli u chorych przyjmujących Kyntheum® rozwinie się aktywna choroba Crohna, należy trwale przerwać leczenie.

Reasumując, biorąc pod uwagę powyższe informacje, stosowanie tylindakizumabu wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, (w tym m.in. ciężkich zakażeń, licznych nowotworów, czy zaburzeń hematologicznych) niż w przypadku innych leków biologicznych. Poniżej przedstawione dane na temat występowania objawów niepożądanych obserwowanych w ramach badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu rozważanych produktów leczniczych na rynek jednoznacznie potwierdzają to stwierdzenie.

Tabela 67.

Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych inhibitorami interleukiny: tyltrakizumabem, ryzankizumabem, guselkumabem, iksekizumabem, sekukinumabem, brodalumabem i ustekinumabem w ramach badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Bardzo często	zakażenia górnych dróg oddechowych	zakażenia górnych dróg oddechowych***	zakażenia górnych dróg oddechowych	infekcja górnych dróg oddechowych [^]	zakażenia górnych dróg oddechowych	-	-
Często	-	zakażenia grzybicze skóry ^{^^}	zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie grzybicze skóry	zakażenie grzybicze, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórne) ^{^^^}	opryszczka jamy ustnej	grypa, zakażenia grzybicze (w tym: grzybica stóp, łupież pstry, grzybica goleni)	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok
Niezbyt często	-	zapalenie mieszków włosowych	-	grypa [#] , nieżyt błony śluzowej nosa, kandydoza jamy ustnej ^{##} , zapalenie spojówek [#] , zapalenie tkanki łącznej ^{###}	kandydoza jamy ustnej, grzybica stóp, zapalenie ucha zewnętrznego, zakażenia dolnych dróg oddechowych	kandydozy (w tym zakażenia jamy ustnej, narządów płciowych i przełyku)	zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Częstość nieznana	-	-	-	-	kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)	-	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	-	-	-	-	neutropenia	-
Niezbyt często	-	-	-	neutropenia [§] , małopłytkowość [§]	neutropenia	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	-	-

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Zaburzenia układu immunologicznego							
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	nadwrażliwość	obrzęk naczynioruchowy	-	-	reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka)
Rzadko	-	-	-	wstrząs anafilaktyczny ^{\$\$}	reakcje anafilaktyczne	-	ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia psychiczne							
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	depresja
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-

	Tylindakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Zaburzenia układu nerwowego							
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	ból głowy	bóle głowy ^{\$\$\$}	ból głowy	-	-	ból głowy	zawroty głowy, bóle głowy
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	porażenie nerwu twarzowego
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia oka							
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	zapalenie spojówek	zapalenie spojówek	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika							
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia serca							
Często	-	-	-	-	-	-	-

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe							
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	-	-	ból jamy ustnej i gardła	wodnisty wyciek z nosa	ból jamy ustnej i gardła	ból jamy ustnej i gardła
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	przekrwienie jamy nosowej
Rzadko	-	-	-	-	-	-	alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	organizujące się zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit							
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	zapalenie żołądka i jelit, biegunka, nudności	-	biegunka	nudności	biegunka	biegunka, nudności	biegunka, nudności, wymioty
Niezbyt często	-	-	-	-	nieswoiste zapalenie jelit	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	świąd	pokrzywka	-	-	-	świąd
Niezbyt często	-	-	wysypka	pokrzywka, wysypka, wyprysk	pokrzywka	-	łuszczycza krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik
Rzadko	-	-	-	-	złuszczające zapalenie skóry ^{&}	-	złuszczające zapalenie skóry
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Bardzo często	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	-	ból stawów	-	-	ból stawów, ból mięśni	ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Często	-	-	-	-	-	-	-

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Bardzo często	-	-	-	odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^{&&}	-	-	-
Często	ból w miejscu wstrzyknięcia, ból pleców	uczucie zmęczenia ^{&&&} , odczyny w miejscu wstrzyknięcia [@]	rumień w miejscu wstrzyknięcia	-	-	zmęczenie, odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym: rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból, świąd, zasinienie, krwawienie)	uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często	-	-	ból w miejscu wstrzyknięcia	-	-	-	odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Badania diagnostyczne							

	Tyltrakizumab	Ryzankizumab	Guselkumab	Iksekizumab*	Sekukinumab**	Brodalumab	Ustekinumab
Często	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	-	-	-
Rzadko	-	-	-	-	-	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Często	-	-	-	-	-	-	-

*badania kliniczne (fazy III) z grupą kontrolną placebo prowadzone z udziałem chorych z umiarkowanie ciężką lub ciężką łuszczycą plackowatą leczonych iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie, iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 4 tygodnie lub placebo maksymalnie przez 12 tygodni lub z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 2 tygodnie, iksekizumabem w dawce 80 mg podawanej co 4 tygodnie lub placebo maksymalnie przez 24 tygodnie

**badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem chorych z łuszczycą plackowatą, ŁZS i ZZSK, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycy plackowata) lub 16 tygodni (ŁZS i ZZSK)

***w tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych

^do infekcji górnych dróg oddechowych zalicza się nieżyt błony śluzowej nosa i gardła oraz infekcję górnych dróg oddechowych

^^w tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci

^^^opryszczkę pospolitą (śluzówkowo-skórną) definiuje się jako zdarzenia określone preferowanymi terminami: opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, opryszczka pospolita, opryszczka narządów płciowych, opryszczkowe zapalenie skóry i opryszczka narządów płciowych

#niepożądane działania leku były podobne u chorych leczonych iksekizumabem w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów, poza częstością występowania grypy (często) i zapalenia spojówek (często) w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów

###kandydozę jamy ustnej zdefiniowano jako zdarzenia, w przypadku których określenia preferowane to „kandydoza jamy ustnej” i „zakażenie grzybicze jamy ustnej

###zapalenie tkanki łącznej oznacza zapalenie tkanki łącznej wywołane przez gronkowca i zapalenie tkanki łącznej ucha zewnętrznego oraz różę

\$na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych

\$\$na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu

\$\$\$w tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy

§ zgłoszono przypadki u chorych ze zdiagnozowaną łuszczycą

&& w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej odczyn w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała <60 kg niż u osób o masie ciała ≥60 kg (25% w porównaniu z 14% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1 x 2 tyg. i 1 x 4 tyg. uwzględnionych łącznie). W badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów odczyn w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała <100 kg niż u osób o masie ciała ≥100 kg (24% w porównaniu z 13% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1 x 2 tyg. i 1 x 4 tyg. uwzględnionych łącznie). Ani w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej, ani w badaniach łuszczycowego zapalenia stawów zwiększenie częstości występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia w grupach leczonych według schematu 1 x 2 tyg. i 1 x 4 tyg. łącznie nie wiązało się ze wzrostem liczby przypadków rezygnacji z leczenia

&&& w tym: uczucie zmęczenia, astenia

@ w tym: zasinienie, rumień, krwiał, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

Tabela 68.

Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i certolizumabem pegol w ramach badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Bardzo często	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i>)	-
Często	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i	-	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień)	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)

	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol
	półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów			
Niezbyt często	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków*)	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci)	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Rzadko	-	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i legionella)	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze, (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza), oraz zakażenia wirusowe (wirus	-

	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol
			cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	
Częstość nieznana	-	listerioza, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na INF)**	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Często	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	-	-	-
Niezbyt często	chłoniak***, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak***	nieczerniakowy rak skóry	-	nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszszowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe), guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
Rzadko	białaczka*	czerniak, chłoniak, białaczka	chłoniak, chłoniak nieziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
Częstość nieznana	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy*, rak z komórek	rak z komórek Merkela	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz	rak z komórek Merkela^

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
	Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry*)		młodych dorosłych chorych z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	-	-	-
Często	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	-	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
Niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa	trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
Rzadko	pancytopenia	pancytopenia	agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Bardzo rzadko	-	niedokrwistość aplastyczna	-	-
Częstość nieznaną	-	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego				

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
Często	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	-
Niezbyt często	sarkoidoza*, zapalenie naczyń	zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA))	reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
Rzadko	anafilaksja*	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ^{^^}
Częstość nieznaną	-	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne				
Rzadko	-	-	-	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-
Często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	-	-	-

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
Niezbyt często	-	-	-	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
Rzadko	-	-	-	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne				
Często	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	-	depresja, bezsenność	-
Niezbyt często	-	-	amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
Rzadko	-	-	apatia	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego				
Bardzo często	bóle głowy	-	ból głowy	-
Często	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
Niezbyt często	udar mózgu*, drżenia mięśniowe, neuropatia	-	napad padaczkowy, neuropatia	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
Rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego,	drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub	poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
	zespół Guillaina-Barré*	ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia, przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa	podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa)	
Częstość nieznaną	-	-	-	stwardnienie rozsiane ^A , zespół Guillain-Barré ^A
Zaburzenia oka				
Często	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	-	zapalenie spojówek	-
Niezbyt często	podwójne widzenie	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia
Rzadko	-	-	wewnętrzne zapalenie oka	-
Częstość nieznaną	-	-	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	-
Zaburzenia ucha i błędnika				

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
Często	zawroty głowy	-	-	-
Niezbyt często	głuchota, szumy uszne	-	-	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca				
Często	tachykardia	-	tachykardia, kołatania serca	-
Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego*, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca	niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
Rzadko	zatrzymanie akcji serca	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca	sinica, wysięk osierdziowy	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
Częstość nieznaną	-	-	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego	-
Zaburzenia naczyniowe				
Często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	-	niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	-	niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia,

	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol
				obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
Rzadko	-	-	niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Bardzo często	-	-	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	-
Często	astma, duszność, kaszel	-	zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	-
Niezbyt często	zator tętnicy płucnej*, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy*	-	obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
Rzadko	zwłóknienie płuc*	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Bardzo rzadko	-	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit				
Bardzo często	bóle brzucha, nudności i wymioty	-	bóle brzucha, nudności	-

	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol
Często	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	-	krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie	nudności
Niezbyt często	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	-	perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
Rzadko	perforacja jelita*	-	-	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	-
Często	-	-	zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
Niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Rzadko	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B*, autoimmunologiczne zapalenie wątroby*	autoimmunologiczne zapalenie wątroby	autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	kamica żółciowa

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
Częstość nieznaną	niewydolność wątroby*	-	niewydolność wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Bardzo często	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	-	-	-
Często	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp)*, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie*, świąd	świąd, wysypka	nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	wysypka
Niezbyt często	poty nocne, blizna	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczycy (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczycy krostkowa, głównie dłoni i stóp)	wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska, paznokcia
Rzadko	rumień wielopostaciowy*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, zapalenie naczyń skóry*, liszajowate zmiany skórne*	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa (LABD), reakcje	złuszczanie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona [^] , rumień wielopostaciowy [^] , reakcje liszajowate

	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol
			liszajowate, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)	
Bardzo rzadko	-	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	-
Częstość nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego*	-	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe	-	-	-
Często	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	-	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	-
Niezbyt często	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	-	-	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Rzadko	zespół toczniopodobny*	skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Często	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	-	zakażenie układu moczowego	-
Niezbyt często	oddawanie moczu w nocy	-	odmiedniczkowe zapalenie nerek	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
Rzadko	-	-	-	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Niezbyt często	zaburzenia erekcji	-	zapalenie pochwy	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
Rzadko	-	-	-	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	reakcje związane z infuzją, ból	-
Często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka*	gorączka	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często	zapalenie	-	zaburzenia procesów gojenia	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
Rzadko	-	-	zmiany ziarniniakowe	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne				
Często	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie	-	-	-

	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol
	czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi			
Niezbyt często	-	-	dodatnie autoprzeciwciała	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
Rzadko	-	-	nieprawidłowy układ dopełniacza	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Często	zaburzenia gojenia	-	-	
Niezbyt często	-	-	-	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

*w tym dane z doniesień spontanicznych

**w tym gruźlica bydłęca (rozsiane zakażenie prątkami *Bacillus Calmette-Guérin*)

***w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

^zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana

^^zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF

9. Ograniczenia

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

- ⊕ brak badań dla bezpośredniego porównania TIL względem wszystkich leków biologicznych wskazanych jako komparatory;

[Redacted text block]

- ⊕ przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);
- ⊕ brak możliwości przeprowadzenia NMA dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24-28 tygodni;
- ⊕ niższa jakość wyników odczytanych z wykresów;
- ⊕ w analizie możliwe było wykorzystanie wyników dla INF z badań dla okresu obserwacji krótszego od założonego jako punkt oceny odpowiedzi na leczenie w Programie lekowym (większość badań zawierała wyniki dla 10 tygodni, podczas gdy zgodnie z Programie lekowym ocena powinna nastąpić w 14 tygodniu).

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

10.1. Podsumowanie oceny skuteczności

10.1.1. Porównanie bezpośrednio TIL względem ETA

Analiza skuteczności TIL względem ETA została przeprowadzona na podstawie wyników badania *reSURFACE 2*. Ocenie poddano częstość występowania odpowiedzi PASI, aktywność choroby oraz jakość życia na podstawie skali DLQI.

Wyniki analizy wskazują, że TIL w dawce 100 mg i w dawce 200 mg jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w zakresie częstości występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w czasie zarówno 12, jak również 28 tygodni. Ze względu na fakt, że w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia chorzy z grupy kontrolnej przyjmowali wysoką dawkę ETA (50 mg BIW) w związku z czym uzyskane wyniki są tym korzystniejsze dla TIL.

Oceny zmiany nasilenia objawów łuszczycy dokonano porównując odsetki chorych, u których wynik w skali PGA wyniósł 0 lub 1 a jednocześnie uległ redukcji o co najmniej 2 stopnie w stosunku do wartości początkowych. W przypadku TIL stosowanego w dawce 100 mg po 12 tyg. odsetek odpowiedzi w grupie TIL nie pozwolił jeszcze na wykazanie istotności statystycznej różnicy, jednak po 28 tygodniach przy dalszym wzroście odsetka chorych, u których następowała poprawa w zakresie nasilenia objawów i jednocześnie braku takiego efektu w grupie ETA wykazano istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami. Efekt wzrostu skuteczności w czasie jest spodziewany dla TIL ze względu na jego mechanizm działania i późniejsze osiągnięcie optymalnego efektu terapeutycznego. Dla TIL w dawce 200 mg wykazano znamienne statystycznie przewagę nad grupą kontrolną zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 12, jak i 28 tygodni.

Odsetki chorych, którzy w czasie 12 tygodni uzyskali wynik w skali DLQI wynoszący 0 lub 1 były wyższe w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak na tym etapie oceny różnica pomiędzy grupami jeszcze nie była znamienne statystycznie. Należy jednak zauważyć, że w 28 tygodniu nastąpił znaczny wzrost odsetka chorych, którzy uzyskali DLQI wynoszący 0/1 w grupie TIL 100 mg (ok. 14%), podczas gdy wzrost tego odsetka w grupie kontrolnej był niewielki (ok. 3%), co wpłynęło na uzyskanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w dłuższym okresie obserwacji i najpewniej jest odzwierciedleniem wskazania w ChPL Ilumetri® oceny skuteczności terapii po 28 tygodniach. W przypadku TIL w dawce 200 mg w obydwu poddanych analizie okresach obserwacji wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.

W przypadku analizy zmiany wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych TIL (obydwie analizowane dawki) okazał się być znamienne statystycznie skuteczniejszy od ETA zarówno 12, jak i 28 tygodni.

10.1.2. Porównanie TIL względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

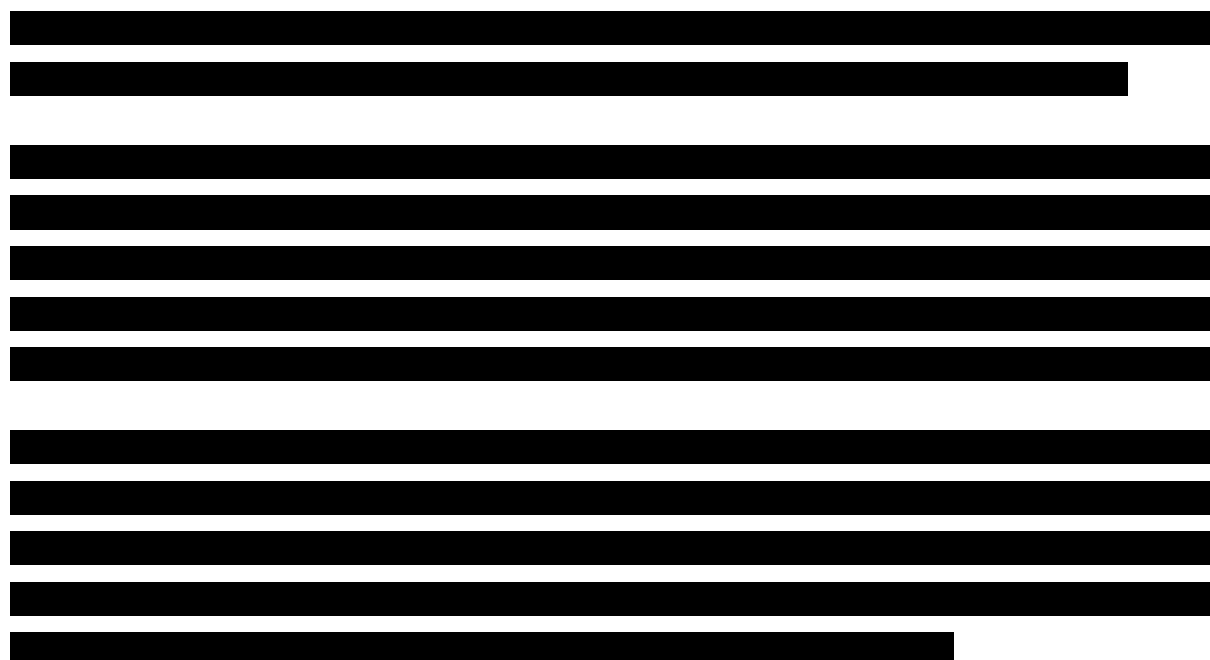
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



10.1.3. Długookresowa ocena skuteczności oraz ocena remisji po zakończeniu leczenia TIL

Długookresowej oceny skuteczności tylindakizumabu dokonano dla okresu obserwacji wynoszącego do 148 tygodni na podstawie wyników przedstawionych w publikacji *Reich 2019* łącznie dla chorych, którzy wzięli udział w badaniach *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2*.

Ocenię poddano wyniki dotyczące utrzymywania się odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 dla chorych, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą lub częściową na leczenie TIL 100 mg i TIL 200 mg w 28 tygodniu oraz dla chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź lub nie wykazali odpowiedzi na leczenie etanerceptem w 28 tygodniu i w związku z tym rozpoczęli leczenie TIL w dawce 200 mg. Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie na wysokie odsetki chorych, u których odpowiedź uzyskana w trakcie terapii TIL utrzymuje się w czasie do 148 tygodni. Ponadto wykazano również, że chorzy, którzy byli uprzednio nieskutecznie leczeni etanerceptem odpowiadają na leczenie TIL i również u nich odpowiedź ta utrzymuje się długookresowo.

Oceny czasu do wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu przez chorych odpowiedzi na leczenie w trakcie terapii tylindakizumabem dokonano na podstawie danych pochodzących z posteru konferencyjnego *EADV 2019*, który dotyczył wyników badania *reSURFACE 1*.

Dodatkowo, dla czasu do utraty odpowiedzi PASI 50 wykorzystano dane udostępnione przez Zamawiającego.

Dla oceny czasu do wystąpienia nawrotu kluczowa jest grupa chorych z badania *reSURFACE 1* leczonych TIL, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w 28 tygodniu i zostali przyporządkowani do rozpoczęcia przyjmowania PLC (do 64 tygodnia, tj. 36 tygodni). W grupie tej ostatnią dawkę TIL chorzy otrzymali w tygodniu 16-tym, co oznacza, że łącznie bez aktywnego leczenia pozostawali przez 48 tygodni.



Z kolei mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 75 stwierdzonej w 28 tygodniu wynosi od 20 do 25 tygodni odpowiednio dla TIL 100 mg i TIL 200 mg a mediana czasu do wystąpienia utraty odpowiedzi PASI 90 wyniosła odpowiednio 16 i 20 tygodni dla grup chorych poddanych uprzednio terapii TIL 100 i TIL 200, co oznacza, że od otrzymania ostatniej dawki TIL było to 28 tygodni dla dawki TIL 100 mg oraz 32 tygodnie dla dawki TIL wynoszącej 200 mg.

Autorzy posteru *EADV 2019* przedstawili ponadto dane wskazujące, iż w czasie 26 tygodni nawrotu nie odnotowano u 20% chorych uprzednio leczonych TIL 100 mg oraz u 24% chorych, którzy uprzednio leczeni byli TIL w dawce 200 mg. Co więcej, u chorych, u których odnotowano nawrót i wznowiono leczenie, w czasie powyżej 12 tygodni u 85,7 % chorych leczonych TIL 100 mg oraz u 83,3% leczonych TIL 200 mg uzyskano odpowiedź PASI 75. Nie odnotowano przypadków wystąpienia tzw. efektu odbicia, który definiowany był jako pogorszenie objawów choroby w stosunku do wartości początkowych (PASI >125%) lub stwierdzenie objawów łuszczycy krostkowej, erytrodermicznej lub większych zmian zapalnych w czasie 2 miesięcy od zakończenia leczenia.

10.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

10.2.1. Porównanie bezpośrednio TIL względem ETA

Ocenę bezpieczeństwa tylindakizumabu względem etanerceptu przeprowadzono na podstawie wyników badania *reSURFACE 2*. Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu *reSURFACE 2* przedstawiono w podziale na etapy badania, tj. dla okresu do 12 tygodnia oraz od 13 do 28 tygodnia. Ze względu na fakt, iż zdarzenia niepożądane były raportowane dla tych okresów niezależnie przyjęto założenie, iż wyniki dla każdego z okresów mogą zawierać dane dla tych samych chorych, dlatego też uznano je za grupy zależne, tym samym wykluczając możliwość kumulacji wyników z tych 2 okresów.

Nie wykazano różnic pomiędzy TIL i ETA w częstości występowania zgonów.

Wykazano, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały u chorych poddanych terapii TIL w dawce 100 mg znamienne statystycznie rzadziej niż u chorych poddanych terapii ETA w obydwu okresach obserwacji. Istotnie statystycznie niższą częstość występowania odnotowano również w odniesieniu do występowania rumienia w miejscu wkłucia w czasie do 12 tygodni.

W przypadku analizy przeprowadzonej dla dawki TIL wynoszącej 200 mg znamienne statystycznie przewagę grupy badanej odnotowano w odniesieniu do częstości zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 13-28 tygodni. Stwierdzono je u znacznie niższego odsetka chorych w porównaniu z grupą ETA. Podobnie jak w przypadku dawki 100 mg, również dla dawki TIL wynoszącej 200 mg wykazano znamienne statystycznie niższą częstość występowania rumienia w miejscu wkłucia w porównaniu do ETA w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stosunku do pozostałych poddanych analizie zaburzeń, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

10.2.2. Porównanie TIL względem leków biologicznych na podstawie wyników NMA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa TIL

Wyniki oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie skumulowanych danych z badań *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* (publikacja *Reich 2019*) w okresie obserwacji wynoszącym 148 tygodni (całkowita ekspozycja na TIL 100 mg i TIL 200 mg wynosiła 4061,2 pacjentolat). W okresie tym nie stwierdzono występowania zgonów związanych z przyjmowaniem TIL. Analiza częstości występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem) wykazała, że w czasie 148 tygodni przypadki występowania tych zaburzeń odnotowywano częściej u chorych poddanych terapii TIL w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni ETA bądź przyjmowali PLC, jednak analiza liczby zdarzeń na 100 pacjentolat wskazuje, iż TIL (obydwie analizowane dawki) jest bezpieczniejszy niż ETA i PLC.

W grupie TIL 100 mg najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (205 zdarzeń), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (139 zdarzeń) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (76 zdarzeń). W grupie chorych przyjmujących TIL 200 mg również te zaburzenia odnotowywano najczęściej.

Analiza wskaźników liczby zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat wskazuje, że zapalenie nosogardzieli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych występuje z niższą częstością u chorych poddanych terapii TIL w porównaniu do ETA. Z kolei wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych stwierdzano częściej w grupach TIL niż w grupie ETA.

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaliczono zakażenia o ciężkim nasileniu, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości na lek. Spośród nich najczęściej stwierdzano reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Istotnym jest, iż porównanie wskaźników liczby zdarzeń na 100 pacjentolat wskazują na znacznie niższą częstość występowania tych zdarzeń wśród chorych poddanych terapii TIL (obydwie dawki) względem ETA.

10.2.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie danych zawartych w ChPL Ilumetri®, danych pochodzących z rejestrów ADRREports oraz WHO UMC oraz dokumentu wydanego przez FDA. Dodatkowo, na podstawie danych pochodzących z ChPL-i dokonano zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa dla wszystkich leków biologicznych, które wykorzystano w konstrukcji NMA oraz na podstawie dokumentu PSUR/PBRER oceniono stosunek korzyści do ryzyka dla terapii TIL.

Zgodnie z ChPL Ilumetri® do najczęściej występujących zaburzeń stwierdzanych w trakcie terapii TIL należą zakażenia górnych dróg oddechowych (bardzo często). Zaburzenia takie jak ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, nudności, biegunka, rumień oraz ból w miejscu wstrzyknięcia określono jako występujące często.

W ChPL Ilumetri® oraz w dokumencie FDA 2018 wskazano na ryzyka związane głównie z wystąpieniem zakażeń oraz koniecznością diagnostyki w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane w dokumencie FDA 2018 zaburzenia najczęściej występujące w trakcie leczenia TIL są zbieżne z tymi wskazanymi w ChPL Ilumetri®.

Z kolei z danych zgromadzonych w ADRReports wynika, że najczęściej zgłaszano przypadki zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, przy czym należy podkreślić, że w każdej z tych grup dokonano zgłoszenia tylko 4 przypadków. Na podstawie danych z WHO UMC najczęściej

występującymi zaburzeniami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20 przypadków), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (15 przypadków) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (11 przypadków).

Dokonane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych porównanie profili bezpieczeństwa tylindakizumabu i leków biologicznych (guselkumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu, iksekizumabu, sekukinumabu, certolizumab I, ryzankizumabu, brodalumabu), jednoznacznie wskazuje, że w ramach badań klinicznych, jak i danych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, wśród chorych stosujących tylindakizumab, odnotowano najmniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w porównaniu do pozostałych leków biologicznych poddanych zestawieniu.

[Redacted text block]

10.3. Wnioski

Analiza kliniczna wykazała, że tylindakizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Analiza skuteczności TIL w dawkach 100 mg i 200 mg wykazała, że jest on lekiem skuteczniejszym od etanerceptu w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych, zarówno w czasie 12, jak i 28 tygodni. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie zgromadzonych w analizie danych dotyczących bezpieczeństwa w pełni uzasadnione jest wnioskowanie o korzystnym profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilumetri®. Nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania nowotworów, zaburzeń sercowo-naczyniowych czy też innych poważnych zaburzeń.

Wyniki skuteczności uzyskane w okresie do 148 tygodni wskazują na wysokie odsetki chorych, u których uzyskana po 28 tygodniach odpowiedź na leczenie utrzymuje się w długim okresie obserwacji. Z kolei analiza bezpieczeństwa w czasie 148 tygodni jednoznacznie wskazuje na niską częstość występowania poszczególnych zaburzeń i daje podstawy do wnioskowania o korzystnym profilu bezpieczeństwa tylindakizumabu.

Ponadto analiza danych przeprowadzona dla czasu do wystąpienia nawrotu choroby wskazują, że uzyskany w trakcie leczenia efekt zdrowotny jest trwały i utrzymuje się długo po zakończeniu leczenia.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż zakończenie terapii łuszczycy w ramach Programu lekowego po maksymalnie 96 tygodniach nie jest jednoznaczne z utratą odpowiedzi na leczenie uzyskanej w trakcie udziału w nim. Należy zatem stwierdzić, że dla chorego w ramach oceny skuteczności zastosowanego leczenia kluczowa jest indukcja adekwatnej odpowiedzi na leczenie i utrzymanie jej w trakcie leczenia a następnie uzyskanie jak najdłuższego czasu trwania remisji choroby po zaprzestaniu terapii. Wraz z dobrym profilem bezpieczeństwa stosowanego leku są to kwestie stanowiące o wymiernych korzyściach, jakie chory może uzyskać z terapii tylindakizumabem.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Ilumetri® w praktyce klinicznej w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej.

11. Dyskusja

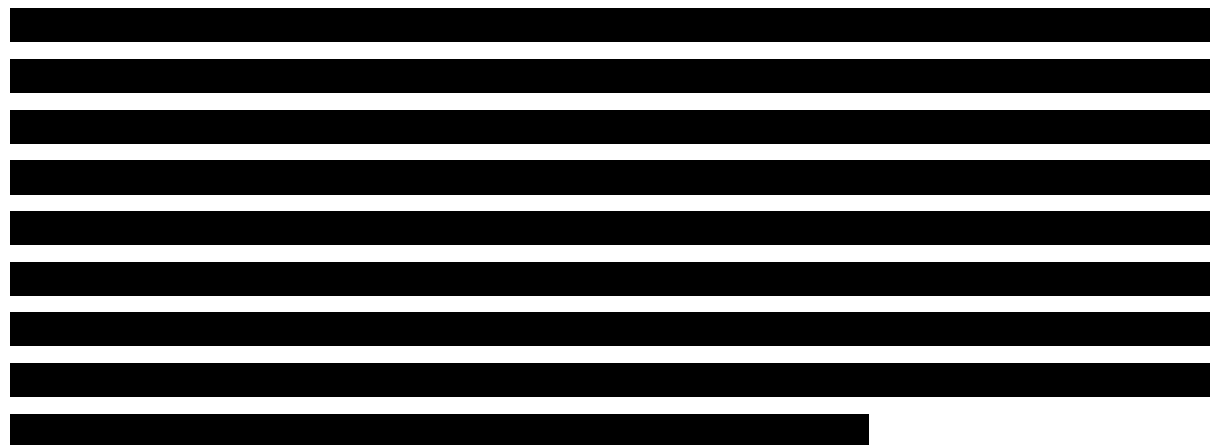
Wyniki porównania bezpośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności tylindakizumabu nad etanerceptem w czasie 12 i 28 tygodni oraz na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Uzyskane wyniki wskazują również na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa tylindakizumabu w długim okresie obserwacji (do 148 tygodni).

[Redacted text block]

Może to wynikać z faktu wytwarzania się przeciwciał przeciwko INF w trakcie terapii, co jak wykazano w przeglądzie systematycznym *Hsu 2014* może mieć związek z uzyskiwaniem przez chorych niższej odpowiedzi na leczenie. Informację o możliwości skrócenia odpowiedzi na leczenie w związku z wystąpieniem przeciwciał przedstawiono również w ChPL Remsima®.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo tylindakizumabu jest zasadniczo porównywalne (a w niektórych obszarach oceny może być lepsze) z bezpieczeństwem innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. [Redacted text block]

[Redacted text block]



Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka. Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono została jako średnia. W raporcie uwzględniono tylko randomizowane badania kliniczne, w których większość uczestników stanowili mężczyźni, podczas gdy dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u osób płci męskiej. Ponadto, w kryteriach włączenia chorych do poszczególnych badań nie wskazano kryterium niepowodzenia leczenia co najmniej 2 metodami klasycznej terapii systemowej oraz włączano chorych, u których PASI wynosił co najmniej 12 punktów, podczas gdy *Program lekowy* zakłada kwalifikację chorych od PASI wynoszącego co najmniej 10 punktów. Istotnym jest natomiast, iż całością kryteriów włączenia do Programu lekowego a nie poszczególne jego zapisy definiują wskazanie, w związku z czym zagadnienia wskazane powyżej mają w praktyce ograniczone znaczenie, co powoduje, że nie powinny negatywnie rzutować na wnioskowanie oparte na badaniach, w których uczestnicy nie spełniają wszystkich kryteriów zapisanych w Programie łącznie.

Do analizy kwalifikowano badania, w których uczestniczyli chorzy niezależnie od stosowania uprzednio terapii biologicznej. Podejście takie przyjęto na podstawie publikacji *Papp 2019*, w której autorzy na podstawie analizy post-hoc wyników badań randomizowanych dotyczących TIL, przeprowadzonej w podgrupach chorych ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne lub jego brak wykazali brak wpływu wcześniejszego leczenia biologicznego na uzyskiwane przez chorych wskaźniki odpowiedzi na leczenie (PASI 75, PASI 90, PASI 100) oraz aktywność choroby ocenianą w skali PGA. Z analizy nie wykluczano, jak również nie przeprowadzono analizy wrażliwości względem badań, w których uczestniczyli Azjaci,

ponieważ w badaniu *Zandvielt 2015* wykazano, że parametry farmakokinetyczne tylindakizumabu są porównywalne pomiędzy chorymi rasy kaukaskiej, Chińczykami i Japończykami. Co więcej, stwierdzono porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy tymi grupami. Argumenty te dają podstawę do stwierdzenia o braku ograniczeń wnioskowania wynikających z charakterystyk uczestników badań włączonych do analizy.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla tylindakizumabu. Należy natomiast podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Brak badań obserwacyjnych może wynikać z faktu, iż TIL jest stosunkowo nową technologią medyczną. W trakcie przeszukania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano natomiast badanie obserwacyjne będące w trakcie rekrutacji chorych (rekord *NCT03718299*), którego zakończenie zaplanowane jest na listopad 2020 roku, co oznacza, że w przyszłości dane dotyczące skuteczności praktycznej staną się dostępne.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 6 przeglądów systematycznych spełniające kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że 3 spośród nich były przeglądami wysokiej jakości (*Bilal 2018*, *Cui 2018* i *Sbidian 2017*). Pozostałe uzyskały oceny odpowiadające niskiej jakości. W przeglądach *Bilal 2018* i *Cui 2018* zostały uwzględnione badania *Papp 2015* oraz *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2*, natomiast w przeglądzie *Sbidian 2017* ze względu na fakt, iż powstał wcześniej – uwzględniono jedynie wyniki z badania *Papp 2015*. Przegląd systematyczny *Sbidian 2017* jest opracowaniem o najszerszym zakresie. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich leków stosowanych w praktyce klinicznej leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w tym tylindakizumabu) i na tej podstawie stworzenie rankingu tych terapii. W ramach tego przeglądu przeprowadzono metaanalizę sieciową, w wyniku której wykazano m.in. wyższą skuteczność leków biologicznych z grupy interleukin 12, 12/23 i 23 nad inhibitorami TNF- α oraz brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy

poszczególnymi lekami i placebo w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wnioski są spójne z tymi, jakie uzyskano w niniejszej analizie. Pozostałe 2 przeglądy miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych ukierunkowanych na IL-17 i IL-23: UST, SEK, IKS, BRO, GUS i TIL. W przeglądzie *Cui 2018* wykazano, że leki z grupy IL-17 były skuteczniejsze od leków IL-23 (najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w terapii krótkoterminowej okazał się być iksekizumab), jednak lepszym profilem bezpieczeństwa charakteryzowały się leki z grupy IL-23, spośród których lekiem o najlepszym profilu bezpieczeństwa okazał się być TIL. Autorzy przeglądu *Bilal 2018* sformułowali natomiast wniosek o wysokiej skuteczności wszystkich analizowanych leków i korzystnym profilu bezpieczeństwa. W żadnym z tych przeglądów celem nie było przeprowadzenie analizy wyników dla okresu 24-28 tygodni, dlatego też nie jest możliwe odniesienie wyników uzyskanych dla dłuższego okresu obserwacji w ramach niniejszej analizy.

Co więcej, wnioski uzyskane w ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych również są spójne z tymi, które opracowano na podstawie źródeł uwzględnionych w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

W pozytywnej rekomendacji wydanej dla tylindakizumabu przez NICE w 2019 roku odwołano się do NMA zawartej w dokumentacji złożonej na potrzeby refundacji TIL w Wielkiej Brytanii.

Analiza oceniana przez NICE dotyczyła porównania TIL względem ADA, ETA, GUS, BRO, IKS, SEK i UST. W opinii NICE NMA powinna zawierać również porównanie względem INF, który w ramach niniejszej analizy został uwzględniony.



Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, poza rekordem odnoszącym się do badania obserwacyjnego, o którym wspomniano powyżej, nie wykazało istnienia żadnego badania randomizowanego dotyczącego porównania tylindakizumabu względem jednego z komparatorów, które mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane i wpłynąć na zmianę wniosku. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Podstawowym celem leczenia łuszczycy plackowatej jest ograniczenie aktywności choroby, która objawia się głównie zmianami na skórze. Zmniejszenie nasilenia tych zmian przekłada się na wzrost jakości życia chorych oraz zwiększa szansę chorego na prawidłowe, aktywne funkcjonowanie chorego w życiu społecznym. Badania wykazały, że istnieje silna korelacja pomiędzy odpowiedzią chorych na leczenie a ich jakością życia. Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90/100 mają zdecydowanie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się jakości ich życia. Wykazano, że spośród chorych osiągających wyniki PASI w przedziale od 75 do 89, 45% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI, co oznacza, że jakość ich życia nie jest upośledzona. W grupie chorych osiągających wynik PASI 90 lub więcej, aż 73% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI. Istotnym jest również, iż wysoka skuteczność leczenia łuszczycy jest też związana z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi, takimi jak depresja czy niepokój. [Pickard 2017, Puig 2017, Viswanathan 2015] Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy wykazano wysoką skuteczność TIL w długim okresie obserwacji (do

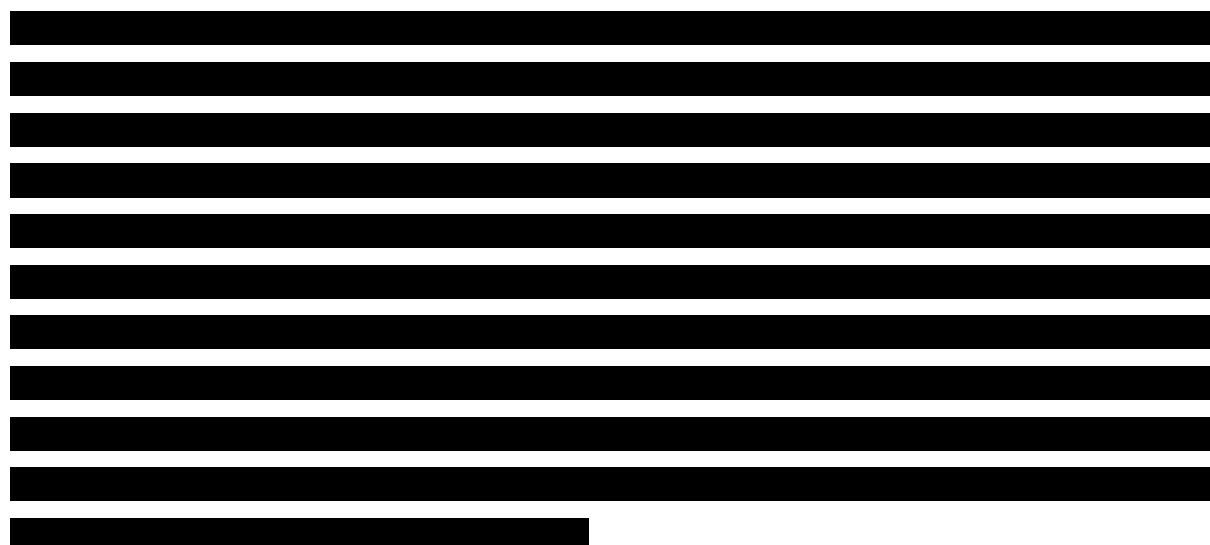
148 tygodni) oraz co istotne – utrzymywanie się wysokiej skuteczności leczenia po zakończeniu terapii.

Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych przeznaczonych do leczenia łuszczycy plackowatej, większość z nich wpływa na stosunkowo niewielką poprawę stanu zdrowia, tj. tylko 20-57% chorych osiąga 90% poprawę stanu zdrowia. [Krakballe 2014] Dlatego też istnieje zapotrzebowanie na terapie, które z wysokim prawdopodobieństwem umożliwiają osiągnięcie wysokich wskaźników odpowiedzi na leczenie (PASI 90 i 100). Dodatkowo, wraz z upływem czasu, odpowiedź pacjentów stosujących terapie biologiczne na leczenie słabnie [Krakballe 2014]. Rejestry chorych na łuszczycę odnotowują wysoki odsetek przerwania leczenia w pierwszym roku terapii (aż do 23% chorych) [Levin 2017, Warren 2015]. W kolejnych latach, odsetek chorych rezygnujących z leczenia jest jeszcze większy, wynosząc odpowiednio 44% i 47% w drugim i trzecim roku terapii [Menter 2016, Gniadecki 2015]. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter łuszczycy, aby utrzymać remisję choroby, pacjenci mogą wymagać wielokrotnych zmian terapii w ciągu swojego życia. Dane te jednoznacznie wskazują, że istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie wprowadzenia do praktyki klinicznej kolejnych opcji terapeutycznych, które zapewnią wysoką skuteczność i charakteryzują się korzystnym profilem korzyści do ryzyka.


Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden lek z grupy produktów selektywnie blokujących IL-23, która w patogenezie łuszczycy plackowatej odgrywa szczególną rolę. Dzięki temu, że tylindakizumab działa wybiórczo, w wysokim stopniu wpływa na eliminację zmian łuszczycowych na skórze, co przy jednoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa powoduje, iż jest to lek odpowiadający na potrzeby zarówno chorych, jak i klinicystów.

W ramach niniejszej analizy nie było możliwe przeprowadzenie porównań bezpośrednich tylindakizumabu względem komparatorów innych niż etanercept, ponieważ aktualnie nie ma badań dla takich porównań. Należy jednak podkreślić, że ze względu na szeroko skonstruowaną NMA, uwzględniającą w sieci powiązań również leki aktualnie nie objęte w Polsce refundacją, możliwe było włączenie do sieci większej liczby badań, wzmacniając tym samym wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.





Najczęściej, w przeglądach systematycznych z NMA dotyczących leków biologicznych wykonywana jest analiza wyłącznie w krótkim okresie obserwacji, tj. do 16 tygodni. Powszechnie przyjmuje się, że jest to okres wystarczający do wykazania skuteczności poszczególnych leków biologicznych i, jak pokazują wyniki w dłuższym okresie obserwacji, może on być traktowany jako wyznacznik skuteczności w dalszym okresie leczenia. Należy jednak podkreślić, że wyniki w okresie obserwacji do 16 tygodnia są w przypadku tylindakizumabu mniej miarodajne niż te, które uzyskiwane są w 28 tygodniu i jak wskazują między innymi wyniki zawarte w publikacji *Reich 2019* - to właśnie wynik z tego dłuższego okresu stanowi wartość predykcyjną skuteczności terapii tym lekiem aż do 148 tygodni.

Najczęściej też ocena korzyści z leczenia lekami biologicznymi jest ograniczona do czasu wystąpienia odpowiedzi na leczenie i, jak to ma miejsce w Programie lekowym w Polsce, zakończeniem leczenia po wykorzystaniu maksymalnego czasu leczenia danym lekiem w ramach Programu, tj. 96 tygodni. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono ocenę czasu do wystąpienia nawrotu choroby u chorych, którzy w 28 tygodniu uzyskali odpowiedź na leczenie (PASI 75) w trakcie terapii TIL i rozpoczęli przyjmowanie PLC (do 64 tygodnia, tj. 36 tygodni). Ostatnią dawkę TIL chorzy otrzymali w tygodniu 16-tym, co oznacza, że łącznie bez aktywnego leczenia pozostawali przez 48 tygodni. Przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki wskazują na długą medianę czasu do utraty odpowiedzi na leczenie (odpowiednio dla TIL 100 mg i TIL 200 mg:  utrata odpowiedzi PASI 75: 20 oraz 25 tyg., utrata odpowiedzi PASI 90: 16 oraz 20 tygodni).

Po uwzględnieniu faktu, iż ostatnie dawki TIL chorzy otrzymali w 16 tygodniu, do wyżej wskazanych wyników należy dodać dodatkowych 12 tygodni.

W publikacjach dotyczących innych leków biologicznych również przedstawiono dane dotyczące czasu do wystąpienia nawrotu choroby po stwierdzeniu odpowiedzi na leczenie, przy czym ważne jest, iż w poszczególnych z nich przyjmuje się różne definicje nawrotu. W publikacjach [redacted] nawrót choroby stwierdzano w przypadku wystąpienia wyniku w skali sPGA wynoszącego co najmniej 3. Mediana czasu do nawrotu wynosiła odpowiednio 20,1-20,4 tygodnia dla IKS (w zależności od dawki) oraz również 20,1 tygodnia dla ADA. W części publikacji nawrót choroby definiowany jest jako utrata odpowiedzi PASI 50, [redacted] oraz 12,1 tyg. dla ETA, 18 tyg. dla ADA, 19,5 tyg. dla INF, 20,3 tygodnia dla SEK w dawce 150 mg, 20,4 tygodnia dla IKS, 22 tyg. dla UST oraz 28 tyg. dla SEK w dawce 300 mg [redacted]. Zidentyfikowano również publikację, w której nawrót choroby był definiowany jako utrata PASI 75. Wykazano w niej, że dla UST czas do nawrotu wynosił 15 tygodni [redacted], podczas gdy w ramach niniejszej analizy wykazano, że dla TIL czas ten wynosi od 20 do 25 tygodni po uzyskaniu odpowiedzi PASI w 28 tygodniu leczenia [*reSURFACE 1 (EADV 2019)*]. Uzyskane dane wskazują, że czas do nawrotu choroby po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi PASI 50 i PASI 75 w przypadku TIL jest najdłuższy, co jest istotne z punktu widzenia zarówno samego chorego, który długo może pozostawać bez leczenia, jak również dla systemu ochrony zdrowia, gdyż w czasie utrzymywania się odpowiedzi na leczenie chory nie jest jego aktywnym uczestnikiem.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż zakończenie terapii łuszczycy w ramach Programu lekowego po maksymalnie 96 tygodniach nie jest jednoznaczne z utratą odpowiedzi na leczenie uzyskanej w trakcie udziału w nim. Należy zatem stwierdzić, że dla chorego w ramach oceny skuteczności zastosowanego leczenia kluczowa jest indukcja adekwatnej odpowiedzi na leczenie i utrzymanie jej w trakcie leczenia a następnie uzyskanie jak najdłuższego czasu trwania remisji choroby po zaprzestaniu terapii. Wraz z dobrym profilem bezpieczeństwa stosowanego leku są to kwestie stanowiące o wymiernych korzyściach, jakie chory może uzyskać z terapii tylindakizumabem.

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

12. Załączniki

12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 69

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>An Open-Label, Real World Study Evaluating the Long-Term Quality of Life of Tildrakizumab in Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis</i>	NCT03718299	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Sun Pharma Global FZE	Jednoramiennie, niekontrolowane, otwarte	Długoterminowa ocena jakości życia po zastosowaniu tildrakizumabu u dorosłych chorych z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej.	Lipiec 2019 r.	Listopad 2020 r.
<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in the Treatment of Moderate to Severe Nail Psoriasis</i>	NCT03897075	Badanie w fazie przed rekrutacją chorych	Sun Pharma Global FZE	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane (PLC)	Oceny skuteczności i bezpieczeństwa tildrakizumabu w leczeniu łuszczycy paznokci w postaci umiarkowanej do ciężkiej	Lipiec 2019 r.	Sierpień 2021 r.
<i>A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Tildrakizumab in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis of the Scalp</i>	NCT03897088	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Sun Pharma Global FZE	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane (PLC)	Oceny skuteczności i bezpieczeństwa tildrakizumabu w leczeniu łuszczycy skóry głowy w postaci umiarkowanej do ciężkiej	Marzec 2019 r.	Maj 2021 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2019 r.

12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

12.2.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie bezpośrednie

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	tildrakizumab OR ilumetri OR ilumya OR "mk 3222" OR "mk3222" OR "mk-3222" OR "sch 900222" OR "sch900222" OR "sch-900222" OR "sunpg 1622" OR "sunpg1622" OR "sunpg-1622" OR "sunpg 1623" OR "sunpg1623" OR "sunpg-1623" OR "tildrakizumab asmn" OR "tildrakizumab-asmn"	85	60	198 ^{^^}
#2	psoriasis	45 739	7200	56 877
#3	#1 AND #2	71	54 [^]	170
#4	[embase AND conference abstracts]/lim	n/d	n/d	158

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (52), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 2 (Cochrane Reviews: 1, Clinical Answers: 1)

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 08.08.2019 r.

12.2.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] ^{*^}
#1	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR Erelzi OR Benepali OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001)	8 222	2 177	17 116
#2	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR Trudexa OR LU200134 OR Amgevita OR Hyrimoz OR Imraldi)	7 768	2 888	19 723
#3	(infliximab OR "MAB cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Remsima OR Flixabi OR Zessly OR Inflectra)	14 088	2 542	28 649
#4	(ustekinumab OR Stelara OR "CNTO 1275" OR "1275, CNTO" OR "CNTO-1275" OR "CNTO1275")	1 688	671	4 057
#5	(ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "LY 2439821")	409	340	973
#6	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "ain-457" OR Cosentyx OR "UNII-DLG4EML025")	835	717	2 216

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]*^A
#7	[REDACTED]	■	■	■
#8	[REDACTED]	■	■	■
#9	[REDACTED]	■	■	■
#10	[REDACTED]	■	■	■
#11	psoriasis	49 088	7 267	58 066
#12	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1518391	n/d	1728269
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	24 002	7 852	49 662
#14	#11 AND #12 AND #13	946	2 009*	1 917
#15	embase/lim	n/d	n/d	655

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (1 973), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 36 (Cochrane Reviews: 25, Cochrane Protocols: 10, Clinical Answers: 1)

**dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 11.09.2019 r.

12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 72.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	tildrakizumab	40
	Ilumetri	13
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	tildrakizumab OR Ilumetri	1

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	tildrakizumab OR Ilumetri	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	tildrakizumab	16
	Ilumya*	16
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	tildrakizumab	11
	Ilumetri	0
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	tildrakizumab	6
	Ilumetri	0
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	tyltrakizumab	0

*zastosowano nazwę Ilumya ze względu na fakt, iż lek został przez FDA zarejestrowany pod nazwą inną niż w Europie (wyszukiwanie przeprowadzone z zastosowaniem nazwy handlowej Ilumetri nie przyniosło rezultatów)

** zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 09.08.2019 r.

12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 73.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką	Wnioski
<i>Amin 2017</i>	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczania dla badań klinicznych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: jakość niska	PubMed (od 1 stycznia 2003 do 30 listopada 2016r.) Przeszukiwano listy bibliograficzne z analizowanych publikacji	Przegląd badań klinicznych 3 fazy dotyczących leków biologicznych skierowanych przeciwko interleukinie 23 (IL-23) w celu oceny profilu bezpieczeństwa i skuteczności poszczególnych związków.	Łącznie do przeglądu włączono 6 badań RCT (w tym 2 badania nieopublikowane).	Dane o przeciwciałach monoklonalnych skierowanych przeciwko IL-23 są obiecujące w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą. Wyniki badań klinicznych 3 fazy wskazują podobną lub wyższą skuteczność w porównaniu do dostępnych obecnie leków biologicznych. Wyniki z otwartych badań w przyszłości zweryfikują ich długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność.
<i>Bilal 2018</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość wysoka	Wyszukiwania przeprowadzono w dniach 25 i 26 sierpnia 2016 r. W następujących bazach: <ul style="list-style-type: none"> PubMed (1946–2016); Embase (1946–2016); Wiley Cochrane Library, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (1898–2016); Elsevier Scopus (1823–2016); Thomson Reuters Web of Science Conference 	Przegląd systematyczny i metaanaliza skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów interleukiny (IL) -12/23 i IL-17: UST, SEK, IKS, BRO, GUS i TIL w leczeniu łuszczycy plackowatej w postaci od umiarkowanej do ciężkiej	Łącznie do przeglądu włączono 24 badania RCT.	Wyniki badań dotyczące UST, SEK, IKS, BRO, GUS i TIL wykazywały wysoką skuteczność oraz były dobrze tolerowane przez chorych podczas leczenia łuszczycy plackowatej w postaci od umiarkowanej do ciężkiej.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeanalizę wraz z ich metodyką	Wnioski
		<p>Proceedings Citation Index–Science (WOS CPCI-S) (1990–2016);</p> <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov, • World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). <p>Ponowne wyszukiwanie przeprowadzono 15 lipca 2017 r. przed ostateczną analizą. Przeszukano również szarą literaturę (m.in. abstrakty konferencyjne).</p>			
<i>Cui 2018</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT :IA Skala AMSTAR 2: jakość wysoka</p>	<p>PubMed, Web of Science, Embase i Cochrane (wszystkie publikacje do 28 września 2017)</p>	<p>Metaanaliza skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych ukierunkowanych na IL-17 i IL-23: UST, SEK, IKS, BRO, GUS i TIL w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Łącznie do przeglądu włączono 21 badań RCT.</p>	<p>Analiza badań wykazała, że IKS był najskuteczniejszą opcją terapeutyczną (leczenie krótkoterminowe), ale posiadała najmniej korzystny profil bezpieczeństwa. Najwyższe bezpieczeństwo wykazywał TIL. Ponadto wykazano, że leki biologiczne hamujące IL-17 były skuteczniejsze niż leki biologiczne ukierunkowane na IL-23 pod względem skuteczności, jednocześnie ich bezpieczeństwo stosowania było niższe.</p>
<i>Frampton 2019</i>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT :IB Skala AMSTAR 2: jakość niska</p>	<p>Embase, Medline i PubMed, (ostatnia aktualizacja 27 marca 2019) Dodatkowo przeszukiwano rejestry badań klinicznych/</p>	<p>Przeanalizę systematyczną skuteczności i bezpieczeństwa TIL w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu</p>	<p>Do przeglądu włączono 2 badania RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>reSURFACE 1</i> • <i>reSURFACE 2</i> 	<p>Analiza II etapu badań reSURFACE 1 i reSURFACE 2 wykazała, że TIL jest skuteczniejszy od placebo i w porównaniu z etanerceptem. Leczenie TIL poprawiło jakość życia związaną ze zdrowiem i było ogólnie</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką	Wnioski
		bazy danych i strony internetowe	umiarkowanym do ciężkiego.		dobrze tolerowane, zarówno w perspektywie krótko-, jak i długoterminowej.
Lee 2018	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczania dla badań klinicznych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: jakość niska	PubMed (od 1 stycznia 2012 do 15 października 2017). Dodatkowo zidentyfikowano i sprawdzono cytaty z odnalezionych publikacji.	Przegląd opublikowanych danych z fazy II i III badań klinicznych 2 inhibitorów IL-17 (IKS i BRO), 3 inhibitory IL-23 (GUS, TIL i RIS) i 1 inhibitora TNF (certolizumabu pegol).	Łącznie do przeglądu włączono 15 badań RCT w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 6 badań porównujących skuteczność i działania niepożądane dla IKS i brodalumabu; • 4 badania porównujące skuteczność i działania niepożądane dla guselkumabu i tylindakizumabu; • 5 badań porównujących skuteczność i działania niepożądane dla ryzankizumabu; • 1 badanie porównujące skuteczność i działania niepożądane dla certolizumabu 	Wyniki badań potwierdzają tezę, że terapie skierowane przeciwko IL-23, a zwłaszcza jej podjednostce p19, są skuteczne w leczeniu łuszczycy. Dodatkowo stwierdzono, że GUS i RIS mogą być nieznacznie bardziej skuteczne niż TIL. Konieczne jest przeprowadzenie długoterminowych badań, aby ustalić, czy opisane inhibitory, w tym te, już zatwierdzone, są skutecznie i bezpieczne w długim okresie obserwacji
Sbidian 2017	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość wysoka	Do 15 grudnia 2016 r. w ramach przeglądu przeszukano następujące bazy: <ul style="list-style-type: none"> • the Cochrane Skin Specialised Register, • CENTRAL, 	Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych terapii systemowych (acytretyna, cyklosporyna, estrów kwasu fumarowego, MTX), leków	Do przeglądu włączono łącznie 109 badań RCT, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 21 badań porównujących konwencjonalne terapie systemowe z PLC; 	<ul style="list-style-type: none"> • wszystkie interwencje poddane ocenie wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z PLC; • biologiczne terapie takie jak przeciwciała anti-IL-17, anti-IL12/23, anti-IL23 oraz anti-TNF-α wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (od 1946 r.), • EMBASE (od 1974 r.), • OVID (od 1982 r.). <p>Dodatkowo przeszukano również: referencje, poprzednie meta-analizy i przeglądy systematyczne, nieopublikowane i trwające badania kliniczne, sprawozdania z konferencji oraz następujące rejestry badań klinicznych do 22 grudnia 2016 r. włącznie: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ISRCTN registry, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, Australian New Zealand Clinical Trials Registry oraz EU Clinical Trials Register.</p>	<p>małocząsteczkowych (apremilast, TOF, ponesimod), przeciwciał anti-TNF-α (etanercept, INF, ADA, CER), anti-IL12/23 (UST), anti-IL17 (SEK, IKS, BRO), anti-IL23 (GUS, TIL) i innych leków (alefacept, itolizumab) u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy oraz ustalenie rankingu tych terapii zgodnie z ich skutecznością i bezpieczeństwem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 9 badań porównujących leki małocząsteczkowe z PLC; • 43 badania porównujące terapie biologiczne z PLC; • 25 badań porównujących ze sobą różne terapie systemowe; • 11 badań z grupą równoległą porównujących ze sobą różne terapie systemowe z PLC. 	<p>lekami małocząsteczkowymi oraz konwencjonalnymi terapiami systemowymi (leki małocząsteczkowe dały lepsze wyniki niż konwencjonalne terapie systemowe);</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie badane przeciwciała anti-IL17 i anti-IL23 wykazały wyższą skuteczność od przeciwciał TNF- α z wyjątkiem certolizumabu. UST wykazał wyższą skuteczność od etanerceptu; • Kolejność leków biologicznych porównywanych z PLC w kolejności od najwyższej do najniższej skuteczności: IKS, SEK, BRO, GUS, CERT, UST; • TOF wykazał wyższą skuteczność od MTX; • nie wykazano różnic pomiędzy lekami małocząsteczkowymi i lekami konwencjonalnymi. • bezpieczeństwo badanych leków w kolejności od najbardziej bezpiecznych do najmniej bezpiecznych na podstawie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych: MTX, cyklosporyna, CER, INF, alefacept, FAEs. • terapie o wysokiej skuteczności wiążą się z częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (UST, INF i CER wykazały korzystniejszą zależność między skutecznością a bezpieczeństwem);

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeanalizowanie wraz z ich metodyką	Wnioski
					<ul style="list-style-type: none"> nie ma różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi interwencjami

12.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 74.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE					
		<i>Amin 2017</i>	<i>Bilal 2018</i>	<i>Cui 2018</i>	<i>Frampton 2019</i>	<i>Lee 2018</i>	<i>Sbidian 2017</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Tak	Tak	b/d	Nie	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE					
		<i>Amin 2017</i>	<i>Bilal 2018</i>	<i>Cui 2018</i>	<i>Frampton 2019</i>	<i>Lee 2018</i>	<i>Sbidian 2017</i>
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

Domena*		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE					
		<i>Amin 2017</i>	<i>Bilal 2018</i>	<i>Cui 2018</i>	<i>Frampton 2019</i>	<i>Lee 2018</i>	<i>Sbidian 2017</i>
14	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
15	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
16	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Wysoka	Wysoka	Niska	Niska	Wysoka

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

12.6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy

12.6.1. Badanie reSURFACE 2

reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019²⁶, NCT01729754)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: tak; przydział do grup TIL 200 mg, TIL 100 mg, PLC, ETA w stosunku 2:2:1:2, randomizacja została zaimplementowana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej, w oparciu o komputerowo wygenerowaną listę randomizacyjną; randomizację stratyfikowano względem regionu ośrodka badawczego (np. Północna Ameryka, Unia Europejska, Japonia), masy ciała (≤ 90 kg vs > 90 kg) oraz wcześniejszego stosowania leków biologicznych przeciwko łuszczycy (dodatkowo chorzy z Japonii, byli stratyfikowani względem obecności łuszczycowego zapalenia stawów na początku badania), powtórna randomizacja została przeprowadzona w 12 tyg. oraz 28 tyg. badania (stratyfikacja względem masy ciała (≤ 90 kg vs > 90 kg)). Wśród chorych przydzielonych do grupy PLC przeprowadzono ponowną randomizację w 12 tyg. badania, przydzielając uczestników do grup TIL 200 mg i TIL 100 mg w stosunku 1:1. W 28 tygodniu badania chorzy odpowiadający na leczenie (PASI ≥ 75) oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie (PASI ≥ 50 i PASI < 75) zostali ponownie zrandomizowani do grup TIL 100 mg, TIL 200 mg oraz PLC;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: chorzy przydzieleni do grup otrzymywali przypisane im dawki leków w identycznych opakowaniach w celu utrzymania zaślepienia (podawano także dodatkowe dawki PLC w celu utrzymania schematu dawkowania leków). Chorzy, badacze oraz personel badawczy zaangażowani w badanie i analizę danych pozostawali zaślepieni względem stosowanej terapii do momentu zakończenia badania;

Opis utraty chorych z badania: tak, do 28. tyg. z badania utracono łącznie 94 (8,6%) spośród 1090 chorych włączonych do badania (20 (6,4%) z 314 chorych z grupy TIL 200 mg, 17 (5,5%) z 307 chorych z grupy TIL 100 mg, 36 (11,5%) z 313 chorych z grupy ETA oraz 14 (9,0%) ze 156 chorych z grupy PLC, a także 3 (4,2%) z 72 chorych, którzy po ponownej randomizacji zostali przypisani do grupy TIL 200 mg oraz 4 (5,7%) z 70 chorych, którzy po ponownej randomizacji zostali przypisani do grupy TIL 100 mg*):

- do 12. tyg. badania utracono łącznie 64 (5,9%) spośród 1090 chorych włączonych do badania, w tym:
 - 14 (4,5%) z 314 chorych z grupy TIL 200 mg (5 (1,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, naruszenia protokołu badania i innych przyczyn oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji, braku skuteczności leczenia i nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku);
 - 12 (3,9%) z 307 chorych z grupy TIL 100 mg (7 (2,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciąży i naruszenia protokołu badania);
 - 24 (7,7%) z 313 chorych z grupy ETA (6 (1,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 4 (1,3%) chorych z powodu decyzji lekarza i innych przyczyn, 3 (1,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu postępu choroby i ciąży;
 - 14 (9,0%) ze 156 chorych z grupy PLC (5 (3,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, po 2 (1,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (0,6%) chorym z powodu naruszenia protokołu badania i innych przyczyn);

²⁶ publikacja zawierająca skumulowane wyniki badań reSURFACE 1 i reSURFACE 2 dla okresu obserwacji wynoszącego 148 tygodni

reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019²⁶, NCT01729754)

- od 12. do 28. tyg. badania utracono łącznie 30 (2,7%) spośród 1090 chorych włączonych do badania, w tym:
 - 6 (2,0%) z 300 chorych z grupy TIL 200 mg* (3 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (0,3%) chorego z powodu innych przyczyn);
 - 5 (1,7%) z 294 chorych z grupy TIL 100 mg (po 2 (0,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,3%) chorego z powodu ciąży);
 - 12 (4,1%) 289 chorych z grupy ETA (4 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia i utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu ciąży i nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku);
 - 3 (4,2%) z 72 chorych z grupy PLC, którzy w tym etapie zostali przypisani do otrzymywania TIL 200 mg (po 1 (1,4%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji i innych przyczyn);
 - 4 (5,7%) z 70 chorych z grupy PLC, którzy w tym etapie zostali przypisani do otrzymywania TIL 100 mg* (2 (2,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i po 1 (1,4%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, przeprowadzono pełną analizę danych, analizę ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy) oraz analizę PP (chorzy z pełnej analizy danych, którzy spełniali główne kryteria włączenia i oceny); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji wszystkich leczonych uczestników (APAT, ang. *all-participants-as-treated*) (wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w II etapie badania lub w II etapie badania);

- etap I badania: pełna analiza danych obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku;
- etap II badania: analiza obejmowała chorych, którzy ukończyli I etap badania i przeszli do II etapu badania oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (dla chorych z grupy PLC, którzy zostali poddani ponownej randomizacji, pełna analiza danych obejmowała chorych, którzy weszli do etapu II badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku);
- etap III badania: pełna analiza danych obejmowała wszystkich chorych, którzy ukończyli II etap badania, weszli do III etapu badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Merck & Co.;

Liczba ośrodków: 132 (Austria, Belgia, Republika Czeska, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Polska, Holandia, Izrael, Stany Zjednoczone Ameryki, Kanada);

Okres obserwacji: 52 tyg. (od 12.02.2013 roku do 28.09.2015 roku):

- etap I (od 0. do 12. tyg.): TIL 200 mg vs TIL 100 mg vs ETA vs PLC;
- etap II (od 12. do 28. tyg.): TIL 200 mg vs TIL 100 mg vs ETA (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC przeszli do grupy TIL 200 mg lub TIL 100 mg);
- etap III (od 28. do 52. tyg. (w publikacji przedstawiono wyniki do 28. tyg.)): TIL 200 mg vs TIL 100 mg:
 - chorzy, którzy nie osiągnęli przynajmniej 50% poprawy wskaźnika PASI względem wartości początkowej (chorzy nieodpowiadający na leczenie) zostali wyłączeni z badania;
 - chorzy, którzy początkowo zostali zrandomizowani do otrzymywania TIL w dawce 200 mg, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI $\geq 50\%$ ale $< 75\%$ (chorzy częściowo odpowiadający na leczenie), kontynuowali przyjmowanie TIL w dawce 200 mg;
 - chorzy, którzy początkowo zostali przydzieleni do grupy TIL 100 mg, którzy częściowo odpowiedzieli na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1, do otrzymywania TIL w dawce 200 mg lub 100 mg;
 - chorzy, którzy początkowo zostali zrandomizowani do otrzymywania TIL w dawce 200 mg lub 100 mg, którzy osiągnęli przynajmniej 75% poprawę wskaźnika PASI względem wartości początkowej (chorzy odpowiadający na leczenie) zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do kontynuowania wyznaczonej terapii lub do otrzymywania PLC (do momentu nawrotu choroby zdefiniowanego jako redukcja o 50% maksymalnej odpowiedzi na leczenie), po nawrocie przywracano przypisaną im na początku terapię (TIL 200 mg lub TIL 100 mg);
 - chorzy, którzy na początku badania zostali zrandomizowani do otrzymywania ETA, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie w 28. tyg. badania, zostali z niego wyłączeni;

reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019²⁶, NCT01729754)

- chorzy, którzy na początku badania zostali zrandomizowani do otrzymywania ETA, w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie w 28. tyg. badania, zostali przypisani do otrzymywania TIL w dawce 200 mg;
- chorzy, którzy na początku badania zostali zrandomizowani do otrzymywania PLC, zostali przypisani do przyjmowania TIL 200 mg lub 100 mg, zgodnie z ponowną randomizacją, której zostali poddani w tygodniu 12. badania;

Chorzy mogli wziąć udział w przedłużeniu badania (do 244. tyg.).

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (badanie miało na celu ocenę skuteczności stosowania TIL w dawce 200 mg i 100 mg względem PLC i ETA oraz ocenę bezpieczeństwa i tolerancji leku w 12. tyg.).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.;
- umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej (≥ 3 pkt. w skali PGA, ≥ 12 pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) od najmniej 6 mies., potwierdzona na podstawie wywiadu oraz diagnozy postawionej przez lekarza w oparciu o badanie fizykalne;
- chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii;
- ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w czasie 24. godzin przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;
- w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę, konieczne było wyrażenie zgody na stosowanie abstynencji seksualnej lub zatwierdzonych metod antykoncepcji bądź sterylizację;
- w przypadku kobiet < 45 . r.ż. lub kobiet, u których ostatnia miesiączka miała miejsce więcej niż 3 mies. ale mniej niż 1 rok temu, warunkiem uczestnictwa w badaniu była wartość stężenia hormonu folikulotropowego podwyższona do zakresu pomenopauzalnego (> 60 mIU/ml) w trakcie badania skryningowego;
- kryteria dotyczące gruźlicy:
 - stwierdzony brak nieleczzonej utajonej lub aktywnej gruźlicy przed badaniem skryningowym. Profilaktyczne leczenie utajonej gruźlicy (zgodnie z lokalnymi wytycznymi) musi być rozpoczęte przynajmniej na 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
 - brak symptomów świadczących o aktywnej gruźlicy (w wywiadzie i/lub w wynikach badań);
 - brak niedawnych bliskich kontaktów z osobą z aktywną gruźlicą lub w przypadku wystąpienia takiego kontaktu, skierowanie do lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy celem dodatkowej oceny i ewentualnego leczenia utajonej gruźlicy przynajmniej na 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;
 - w czasie 4. tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku negatywny wynik testu na gruźlicę (zdefiniowany jako negatywna próba tuberkulinowa lub negatywny wynik testu QuantiFERON-TB Gold);
 - chorzy, których wynik próby tuberkulinowej lub testu QuantiFERON-TB Gold okazał się dodatni, lub chorzy, którzy mieli niedawny bliski kontakt z osobą z aktywną gruźlicą, lub chorzy, którzy przejawiają symptomy aktywnej gruźlicy (w wywiadzie i/lub w wynikach badań) lub jeżeli jest to wymagane według lokalnych wytycznych jako rutynowa kontrola względem gruźlicy, muszą wykazać brak gruźlicy na rentgenie klatki piersiowej (w obu rzutach: tylny-przedni i boczny) lub w skanie tomografii komputerowej wykonanym na 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;
- wyniki testów laboratoryjnych:
 - aktywności AlAT, AspAT oraz ALP $\leq 1,5 \times$ GGN;
 - stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 1,5$ mg/dl (lub < 133 $\mu\text{mol/l}$);
 - stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl;
 - całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$;
 - liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$;
- wyniki badań fizykalnych w granicach normy przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;

reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019²⁶, NCT01729754)

- uczestnictwo w fotografowaniu całego ciała, w wyznaczonych ośrodkach (chory musi wyrazić pisemną zgodę oraz być w stanie stosować się do schematu przyjmowania wyznaczonych dawek leku oraz dat wizyt lekarskich), w przypadku braku zgody, chory wciąż może wziąć udział w badaniu;
- uczestnictwo w analizie farmakogenetyki, (chory musi wyrazić pisemną zgodę oraz być w stanie stosować się do wyznaczonych dawek oraz dat wizyt), w przypadku braku zgody chory wciąż może wziąć udział w badaniu;
- chorzy, u których w badaniu skryningowym wykazano łuszczycowe zapalenie stawów (dotyczy chorych z ośrodków badawczych w Japonii) i którzy aktualnie przyjmują NSLP, konieczne jest przyjmowanie stałych dawek przez przynajmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki leku oraz brak zwiększania dawki w czasie trwania badania;
- chorzy chcący uczestniczyć w analizie farmakogenetycznej zobowiązani są do wyrażania pisemnej zgody na udział oraz do dostosowania się do wyznaczonego schematu przyjmowania leku i wizyt lekarskich. Brak zgody na udział w analizie farmakogenetycznej nie wyklucza z udziału w badaniu;
- zdolność do zrozumienia celu oraz ryzyka jakie niesie ze sobą badanie, chęć oraz zdolność do współpracy i przestrzegania protokołu, dostarczenie pisemnej zgody na udział w badaniu i, w przypadku obywateli Stanów Zjednoczonych, pozwolenie na korzystanie z określonych przepisów dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego

Kryteria wykluczenia:

- kobiety w ciąży, planujące zajść w ciążę (w czasie 6 mies. po ukończeniu badania) lub w trakcie laktacji;
- aktywna lub nieleczona utajona gruźlica;
- zakażenie lub nawracające zakażenie wymagające leczenia antybiotykami w czasie 2. tyg. przed badaniem skryningowym;
- zakażenie o ciężkim nasileniu wymagające hospitalizacji lub podania dożylnych antybiotyków w czasie 8. tyg. przed rozpoczęciem badania;
- żywa szczepionka (wirusowa lub bakteryjna) podana w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub planowane przyjęcie takiego szczepienia w trakcie badania;
- pozytywny test w kierunku HIV, wirusowego zapalenia wątroby typu B lub typu C;
- stwierdzony w wywiadzie nowotwór (w historii lub aktualnie leczony), z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry (brak nawrotu w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym) lub poprawnie leczonego raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
- hospitalizacja z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego, choroby o ostrym nasileniu lub operacji w czasie 6. miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg w badaniu skryningowym);
- niekontrolowana cukrzyca;
- wcześniejsze stosowanie TIL lub inhibitorów ścieżki Th-17/IL-23 (p40, p19 i antagoniści IL-17);
- wcześniejsze stosowanie etanerceptu;
- uczulenie na lateks;
- chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. erythrodermia, łuszczycza grudkowa lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami lub niedawno zdiagnozowaną łuszczycą kropelkową;
- aktualnie leczone lub przebyte łuszczycowe zapalenie stawów o ciężkim nasileniu;
- chorzy, którzy najprawdopodobniej będą potrzebowali terapii miejscowych, fototerapii lub leczenia układowego łuszczycy w trakcie badania;
- chorzy aktualnie biorący udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym lub którzy brali udział w takim badaniu na 4 tyg. przed badaniem skryningowym (chorzy biorący udział w badaniach obserwacyjnych lub nieinterwencyjnych mogli brać udział w badaniu);
- członek rodziny personelu badawczego/personel badawczy lub członek zespołu sponsora bezpośrednio zaangażowany w badanie;
- jakakolwiek dysfunkcja narządu lub klinicznie istotna zmiana w wynikach parametrów laboratoryjnych (w czasie 6 mies. przed badaniem skryningowym), która w opinii badacza naraża chorego na niemożliwe do zaakceptowania ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu dotyczącym terapii immunomodulującej;
- hospitalizacja z powodu ostrego zdarzenia sercowo-naczyniowego, choroba sercowo-naczyniowa lub operacja dotycząca układu sercowo-naczyniowego w czasie 6 mies. przed badaniem skryningowym;
- chorzy, którzy w opinii badacza nie będą w stanie w prawidłowy sposób uczestniczyć w badaniu;
- chorzy, u których w opinii badacza stwierdzono nadużywanie alkoholu lub narkotyków w roku poprzedzającym badanie;

reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019²⁶, NCT01729754)

- chorzy, którzy otrzymywali wymienione poniżej leczenie w czasie okresu wymywania przed randomizacją:
 - leczenie miejscowe łuszczycy (na 2 tyg. przed randomizacją);
 - standardowe leczenie układowe łuszczycy (np. cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, estry kwasu fumarowego) lub fototerapia (np. terapia światłem UV-B, fototerapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA, ang. *Psoralen Ultra-Violet A*), opalanie światłem UVB (na 4 tyg. przed randomizacją);
 - leczenie kortykosteroidami doustnymi lub podawanymi w zastrzykach (na 4 tyg. przed randomizacją);
 - terapia lekami biologicznymi (włączając przeciwciała monoklonalne, alefacept) (na 12 tyg. lub 5-cio krotność czasu połowicznego rozpadu, w zależności od tego, który czas jest dłuższy, przed randomizacją);
 - terapia lekiem badanym, pochodzenia niebiologicznego (na 4 tyg. lub 5-cio krotność czasu połowicznego rozpadu, w zależności od tego, który czas jest dłuższy, przed randomizacją);
 - terapia lekiem badanym, pochodzenia biologicznego (na 12 tyg. lub 5-cio krotność czasu połowicznego rozpadu, w zależności od tego, który czas jest dłuższy, przed randomizacją).

Dane demograficzne

Parametr		TIL 200 mg	TIL 100 mg	ETA	PLC
Liczba chorych		314	307	313	156
Mężczyźni, n (%)		225 (71,7)	220 (71,7)	222 (70,9)	112 (71,8)
Rasa, n (%)	Biała	284 (90,4)	279 (90,9)	289 (92,3)	144 (92,3)
	Azjatycka	14 (4,5)	9 (2,9)	10 (3,2)	3 (1,9)
	Inna	16 (5,1)	19 (6,2)	14 (4,5)	9 (5,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		44,6 (13,6)	44,6 (13,6)	45,8 (14,0)	46,4 (12,2)
Wiek, (zakres) [lata]		19; 80	19; 80	19; 81	20; 76
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		88,35 (21,23)	89,35 (22,12)	87,98 (21,48)	88,74 (22,73)
BSA, średnia (SD) [%]		31,8 (17,16)	34,2 (18,44)	31,6 (16,58)	31,3 (14,75)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		19,8 (7,52)	20,5 (7,63)	20,2 (7,36)	20 (7,57)
Wcześniejsza terapia lekami biologicznymi, n (%)		38 (12,1)	39 (12,7)	37 (11,8)	20 (12,8)
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		13,2 (7,03)	14,8 (7,24)	14,5 (7,20)	13,7 (6,98)
Stwierdzone w wywiadzie schorzenia, n (%)	Hipercholesterolemia	19 (6,0)	19 (6,2)	18 (5,7)	8 (5,1)
	Hiperlipidemia	13 (4,1)	17 (5,5)	18 (5,7)	9 (5,8)
	Hipertrójglicerydemia	1 (0,3)	b/d	1 (0,3)	1 (0,6)
	Nadciśnienie	76 (24,2)	76 (24,8)	85 (27,2)	41 (26,3)
	Otyłość	20 (6,4)	23 (7,5)	22 (7,0)	16 (10,3)
	Cukrzyca typu 2	9 (2,9)	9 (2,9)	13 (4,1)	8 (5,1)

INTERWENCJA
Interwencja badana:

TIL s.c. w dawce 200 mg w 0., 4. (etap I badania) i 16. tyg. (etap II badania), następnie co 12. tyg. aż do 64. tyg. badania (etap III badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy TIL w etapie II badania (dawka 200 mg lub 100 mg);

TIL s.c. w dawce 100 mg w 0., 4. (etap I badania) i 16. tyg. (etap II badania), następnie co 12. tyg. aż do 64. tyg. badania (etap III badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy TIL w etapie II badania (dawka 200 mg lub 100 mg).

ETA w dawce 50 mg podawany 2 razy w tyg. w etapie I badania, a w etapie II badania podawano go 1 raz w tyg.. W 28. tygodniu badania chorzy odpowiadający na terapię ETA zostali wykluczeni z badania, a pozostałe

reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019²⁶, NCT01729754)

osoby (reagujące częściowo lub niereagujące na leczenie etanerceptem) zostały przypisane do grupy TIL 200 mg, przyjmując wyznaczoną dawkę leku w tygodniu 32., 36. oraz 48

Interwencja kontrolna:

PLC podawane w 0., 4. tyg. (etap I badania), od 12. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać TIL w dawce 100 mg lub 200 mg w 12. i 16. tyg. (etap II badania).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie w skali PASI
- ocena nasilenia choroby w skali PGA
- ocena jakości życia w skali DLQI
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla chorych pierwotnie zrandomizowanych do grupy PLC, którzy po 12 tygodniach rozpoczęli terapię TIL w dawce 100 mg lub w TIL w dawce 200 mg

*w etapie II badania, 1 chory w każdej z tych grup nie otrzymał badanego leku i został wykluczony z pełnej analizy danych oraz z populacji wszystkich leczonych uczestników

12.7. Częstość występowania wyniku PASI <5, PASI <3 oraz PASI <1 w czasie 28, 52 i 148 tygodni

Wyniki przedstawione w poniższych tabelach świadczą jednoznacznie o wysokiej skuteczności terapii TIL w czasie.

U większości chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie TIL (obydwie dawki) w czasie 28 tygodni odnotowano w 52. i w 148. tygodniu wynik w skali PASI wynoszący mniej niż 5 punktów.

Z kolei w podgrupie chorych, którzy w 28. tygodniu wykazali częściową odpowiedź na TIL w dawce 100 mg, odsetek chorych z wartością bezwzględną PASI poniżej 5 punktów wynosił ok. 53% do ok. 60% w czasie 52 tygodni oraz od 40% do ok. 73% w czasie 148 tygodni (w zależności od przyjętej populacji). Zbliżone wyniki uzyskano w grupie chorych poddanych terapii TIL w dawce 200 mg.

U chorych, u których rozpoczęto terapię TIL 200 mg po uprzednim leczeniu ETA wynik PASI poniżej 5 punktów odnotowano u ok. 56% chorych w czasie 52 tygodni i u ok. 68% do ok. 84% w czasie 148 tygodni.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji ocena bezwzględnych wartości odpowiedzi PASI może dostarczyć wartościowych dla praktyki klinicznej informacji.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.
Częstość występowania wyniku w skali PASI <5 (wartość bezwzględna)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL		
				n (%)	N	
TIL 100 mg						
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	28	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL	NRI	315 (96,0)	328	
			OC	316 (96,3)		
			MI	316 (96,3)		
	52	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	275 (86,6)	317	
			OC	285 (89,9)		
			MI	284 (89,6)		
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (52,5)	b/d*	
			OC	b/d (58,3)		
			MI	b/d (59,8)		
	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	191 (72,9)	262	
			OC	240 (91,6)		
			MI	232 (88,5)		
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.		NRI	b/d (40,0)	b/d*		
		OC	b/d (72,7)			
		MI	b/d (70,5)			
TIL 200 mg						
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	28	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL	NRI	213 (95,1)	224	
			OC	216 (96,4)		
			MI	215 (96,0)		
	52	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	194 (89,4)	217	
			OC	203 (93,5)		
			MI	201 (92,6)		
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (54,9)	b/d*	
			OC	b/d (56,6)		
			MI	b/d (56,6)		
	Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub			NRI	91 (79,8)	114

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL		
				n (%)	N	
	148	nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	OC	97 (85,1)	197	
			MI	95 (83,3)		
		Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	155 (78,7)		
			OC	179 (90,9)		
			MI	176 (89,3)		
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (45,1)		b/d*
	OC		b/d (59,7)			
	MI		b/d (62,7)			
	Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.			NRI	63 (67,7)	93
				OC	82 (88,2)	
				MI	78 (83,9)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

Dane zebrane dla częstości występowania wyniku w skali PASI wynoszącego poniżej 3 punktów oraz poniżej 1 punktu wskazują również na utrzymywanie się w długim okresie obserwacji wysokiej skuteczności terapii TIL dla chorych, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Wyniki obrazują również wzrost skuteczności terapii TIL w czasie u tych chorych, którzy w trakcie terapii ETA nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub uzyskali odpowiedź częściową.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 76.

Częstość występowania wyniku w skali PASI <3 (wartość bezwzględna)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
TIL 100 mg					
reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)	28	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL	NRI	279 (85,1)	328
			OC	280 (85,4)	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL		
				n (%)	N	
	52	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	MI	280 (85,4)	317	
			NRI	250 (78,9)		
			OC	260 (82,0)		
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	MI	257 (81,1)	b/d*	
			NRI	b/d (37,5)		
			OC	b/d (41,7)		
	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	MI	b/d (43,0)	262	
			NRI	166 (63,4)		
			OC	209 (79,8)		
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	MI	194 (74,0)	b/d*	
			NRI	b/d (25,0)		
			OC	b/d (45,5)		
	TIL 200 mg					
	<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	28	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL	NRI	192 (85,7)	224
				OC	194 (86,6)	
MI				193 (86,2)		
52		Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL	NRI	177 (81,6)	217	
			OC	185 (85,3)		
			MI	182 (83,9)		
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (27,5)	b/d*	
			OC	b/d (28,3)		
			MI	b/d (28,5)		
148		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	69 (60,5)	114	
			OC	73 (64,0)		
			MI	72 (63,2)		
148		Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	139 (70,6)	197	
			OC	160 (81,2)		
			MI	154 (78,2)		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (32,4)	b/d*
			OC	b/d (42,9)	
			MI	b/d (43,4)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	55 (59,1)	93
			OC	72 (77,4)	
			MI	67 (72,0)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

Tabela 77.

Częstość występowania wyniku w skali PASI <1 (wartość bezwzględna)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
TIL 100 mg					
<i>reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)</i>	28	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL	NRI	167 (50,9)	328
			OC	167 (50,9)	
			MI	167 (50,9)	
	52	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	172 (54,3)	317
			OC	179 (56,5)	
			MI	176 (55,5)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (17,5)	b/d*
			OC	b/d (19,4)	
			MI	b/d (21,2)	
	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	108 (41,2)	262
			OC	136 (51,9)	
			MI	124 (47,3)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.		NRI	b/d (15,0)	b/d*	
		OC	b/d (27,3)		
		MI	b/d (25,8)		
TIL 200 mg					

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Populacja	TIL	
				n (%)	N
reSURFACE 1 i 2 (Reich 2019)	28	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL	NRI	120 (53,6)	224
			OC	122 (54,5)	
			MI	121 (54,0)	
	52	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	128 (59,0)	217
			OC	134 (61,8)	
			MI	131 (60,4)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (16,7)	b/d*
			OC	b/d (17,2)	
			MI	b/d (17,1)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	28 (24,6)	114
			OC	30 (26,3)	
			MI	30 (26,3)	
	148	Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	97 (49,2)	197
			OC	112 (56,9)	
			MI	107 (54,3)	
		Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (18,6)	b/d*
			OC	b/d (24,7)	
			MI	b/d (24,4)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.		NRI	28 (30,1)	93	
		OC	37 (39,8)		
		MI	35 (37,6)		

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

12.8. Charakterystyka badań włączonych do NMA

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

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

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

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

<div style="background-color: gray; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>			<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	
			<div style="background-color: gray; width: 100%; height: 100%;"></div>			<div style="background-color: gray; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: gray; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: gray; width: 100%; height: 100%;"></div>
			<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>		
			<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>			
			<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>			
			<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: white; width: 100%; height: 100%;"></div>			

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

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

		[REDACTED]		

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

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

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

			[REDACTED]		

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

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

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

[REDACTED]

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

12.9. Wyniki NMA przedstawione w postaci parametru bezwzględnego

12.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

12.10.1. Opracowania wtórne i badania pierwotne

Tabela 99.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bangert 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Bangert C., Kopp T., Tildrakizumab for the treatment of psoriasis, <i>Immunotherapy</i> , 2018, 10 (13): 1105-1122
<i>Beck 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Beck K. M., Yang E. J., Sekhon S., Bhutani T., IL-23 Inhibitors for Psoriasis, <i>Current Dermatology Reports</i> , 2018, 7 (2): 119-124
<i>Beck 2018b</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Beck K. M., Sanchez I. M., Yang E. J., Liao W., Profile of tildrakizumab-asmn in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Evidence to date, <i>Psoriasis: Targets and Therapy</i> , 2018, 8: 49-58
<i>Blauvelt 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań RCT dla TIL (<i>reSURFACE 1 i 2</i> oraz <i>Papp 2015</i>)	Blauvelt A., Reich K., Papp K. A. i in., Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials, <i>Br J Dermatol</i> , 2018, 179 (3): 615-622
<i>Chaplin 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące TIL	Chaplin S., Tildrakizumab for the treatment of plaque psoriasis in adults, <i>Prescriber</i> . 2019, 30 (6), 37-38.
<i>corrigendum Yiu 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do artykułu poglądowego	Yiu Z. Z., Warren R. B., Corrigendum to: The potential utility of tildrakizumab: an interleukin-23 inhibitor for

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			the treatment of psoriasis, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2017, 26 (2): 263
<i>Crowley 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Crowley J. J., Warren R. B., Cather J.C., Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019
<i>Elewski 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników badań <i>reSURFACE 1</i> i <i>reSURFACE 2</i> uzyskanych w okresie od 28 do 52 tygodnia (do analizy włączono publikację zawierającą wyniki do 148 tygodni)	Elewski B., Menter A., Crowley J., Sustained and continuously improved efficacy of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, Journal of Dermatological Treatment. 2019,
<i>Galluzzo 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Galluzzo M., D'adamio S., Bianchi L., Talamonti M., Tildrakizumab for treating psoriasis, Expert Opinion on Biological Therapy, 2017, 17 (5): 645-657
<i>Kazemi 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Kazemi T., Farahnik B., Koo J., Beroukhim K., Emerging targeted therapies for plaque psoriasis - impact of ixekizumab, Clin Cosmet Investig Dermatol, 2017, 10 :133-139
<i>Khalilieh 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca oceny wpływu TIL na metabolizm CYP	Khalilieh S., Hussain A., Montgomery D. i in., Effect of tildrakizumab (MK-3222), a high affinity, selective anti-IL23p19 monoclonal antibody, on cytochrome P450 metabolism in subjects with moderate to severe psoriasis, Br J Clin Pharmacol, 2018, 84 (10): 2292-2302
<i>Kimball 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której dokonano analizy danych farmakokinetycznych oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa TIL u chorych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wykształcenie przeciwciał	Kimball A.B., Kerbusch T., van Aarle F. i in., Assessment of the effects of immunogenicity on the pharmacokinetics, efficacy and safety of tildrakizumab, British Journal of Dermatology. 2019
<i>Kolli 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Kolli S. S., Gabros S. D., Pona A. i in., Tildrakizumab: A Review of Phase II and III Clinical Trials, Ann

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Pharmacother, 2018, 20: 1060028018809522
<i>Kopp 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Kopp T., Riedl E., Bangert C. i in., Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23, <i>Nature</i> , 2015, 521 (7551): 222-6
<i>Mease 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Mease P. J., Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis, <i>Current Opinion in Rheumatology</i> , 2015, 27 (2): 127-133
<i>Papp 2015</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane dotyczące porównania różnych (zarówno zarejestrowanych, jak i niezarejestrowanych dawek TIL względem PLC; brak porównania względem aktywnego komparatora; badanie włączone do NMA)	Papp K., Thaçi D., Reich K. i in., Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial, <i>Br J Dermatol</i> , 2015, 173 (4): 930-9
<i>Papp 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników badań <i>reSURFACE -1</i> i <i>reSURFACE 2</i> oraz <i>Papp 2015</i> przedstawiająca skumulowane wyniki z tych badań	Papp K.A., Reich K., Blauvelt A. i in., Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28, <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2019, 33, 1098-1106.
<i>Puig 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Puig L., The role of IL 23 in the treatment of psoriasis, <i>Expert Rev Clin Immunol</i> , 2017, 13 (6): 525-534
<i>Schrom 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Schrom K. P., Bitterman A., Korman N. J., Tildrakizumab for Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: a Review of the Literature, <i>Current Dermatology Reports</i> 2019, 8:6-13.
<i>Sinclair 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Sinclair R., Thirthar Palanivelu V., Tildrakizumab for the treatment of psoriasis, <i>Expert Rev Clin Immunol</i> , 2018, 3: 1-8
<i>Tausend 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Tausend W., Downing C., Tying S., Systematic review of interleukin-12, interleukin-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab, J Cutan Med Surg, 2014, 18 (3): 156-69
<i>Tonini 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Tonini A., Gualtieri B., Panduri S. i in., A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents, Expert Opin Biol Ther, 2018, 18 (2): 135-148
<i>Torres 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Torres T., Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab, Drugs, 2017, 1-11
<i>Wcisło-Dziadecka 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Wcisło-Dziadecka D., Zbiciak M., Brzezińska-Wcisło L., Mazurek U., Anti-cytokine therapy for psoriasis - not only TNF- α blockers. Overview of reports on the effectiveness of therapy with IL-12/IL-23 and T and B lymphocyte inhibitors, Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016, 70 (0): 1198-1205
<i>Wcisło-Dziadecka 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Wcisło-Dziadecka D., Zbiciak-Nylec M., Brzezinska-Wcislo L. i in., Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors, Dermatologic Therapy, 2017, 30 (6)
<i>Yiu 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryteriów Cook)	Yiu Z. Z., Warren R. B., The potential utility of tildrakizumab: an interleukin-23 inhibitor for the treatment of psoriasis, Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26 (2): 243-249
<i>Zandvliet 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie otwarte, w którym uczestniczyły osoby zdrowe rasy kaukaskiej, Chińczycy oraz Japończycy. Celem badania była ocena występowania różnic w	Zandvliet A., Glasgow S., Horowitz A. i in., Tildrakizumab, a novel anti-IL-23 monoclonal antibody, is unaffected by ethnic

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		farmakokinetyce w zależności od pochodzenia uczestników.	variability in Caucasian, Chinese, and Japanese subjects, Int J Clin Pharmacol Ther, 2015, 53 (2): 139-46

12.10.2. NMA

Tabela 100.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – NMA

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ACCEPT (Papp 2013)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza 5-letniego przedłużenia badania <i>ACCEPT</i> u chorych leczonych UST.	Papp K.A., Griffiths C.E., Gordon K., i in., Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up, Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54
<i>AMAGINE 1, AMAGINE 2 i AMAGINE 3 (Gottlieb 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza oceny świądu z badań <i>AMAGINE-1-3</i>	Gottlieb A.B., Gordon K., Hsu S., i in., Improvement in itch and other psoriasis symptoms with brodalumab in phase 3 randomized controlled trials, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Aug;32(8):1305-1313
<i>AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 (Lebwohl 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza długoterminowej oceny zdarzeń psychiatrycznych z badań <i>AMAGINE-1-3</i>	Lebwohl M.G., Papp K.A., Marangell L.B., i in., Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: analysis of psoriasis clinical trials, J Am Acad Dermatol. 2018 Jan;78(1):81-89.e5
<i>AMAGINE-2 (Puig 2019a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>AMAGINE-2</i> , w której przedstawiono wyniki po 120 tyg. terapii, porównano chorych stosujących BRO 210mg Q2W na wcześniejszym etapie badania leczonych UST vs BRO 210mg Q2W przez cały czas badania vs dowolna dawka BRO	Puig L., Lebwohl M., Bachelez H., i in., Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 <i>AMAGINE-2</i> trial, J Am Acad Dermatol. 2019 Jun 5;pii:S0190-9622(19)30899-0
<i>AMAGINE-2 i AMAGINE-3 (Langley 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>AMAGINE-2-3</i> , w której przedstawiono wyniki w grupach tworzonych pod kątem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie UST	Langley R.G., Armstrong A.W., Lebwohl M.G., i in., Efficacy and safety of brodalumab in patients with psoriasis who had inadequate responses to ustekinumab: subgroup analysis of two randomized phase III trials, Br J Dermatol. 2019 Feb;180(2):306-314
<i>AMAGINE-2 i AMAGINE-3 (McMichael 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Skumulowane wyniki badań <i>AMAGINE-2-3</i> w podziale na podgrupy względem rasy.	McMichael A., Desai S.R., Qureshi A., i in., Efficacy and Safety of Brodalumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis and Skin of Color: Results from the Pooled <i>AMAGINE-2/-3</i> Randomized Trials, Am J Clin Dermatol. 2019 Apr;20(2):267-276
<i>AURIEL-PsO (Hercogová 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania ADA względem MSB110222. Badanie nie mogło zostać włączone do NMA z powodu braku	Hercogová J., Papp K.A., Chyrok V., i in., AURIEL-PsO: A randomised, double-blind Phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB110222 to reference adalimumab in patients with

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wspólnej referencji dla obydwu ramion.	moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis, Br J Dermatol. 2019 Jun 17
<i>Bachelez 2015 (Fitz 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Bachelez 2015</i> . Ocena interleukiny-17A oraz innych cytokin u chorych	Fitz L., Zhang W., Soderstrom C., i in., Association between serum interleukin-17A and clinical response to tofacitinib and etanercept in moderate to severe psoriasis, Clin Exp Dermatol. 2018 Oct;43(7):790-797
<i>Bachelez 2015 (Valenzuela 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Bachelez 2015</i> . Brak dodatkowych danych możliwych do uwzględnienia w NMA ponad te, które uzyskano z publikacji głównej	Valenzuela F, Paul C., Mallbris L., i in., Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Oct;30(10):1753-1759
<i>Blauvelt 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania ADA względem ADA biopodobnego. Badanie nie mogło zostać włączone do NMA z powodu braku wspólnej referencji dla obydwu ramion.	Blauvelt A., Lacour J.P., Fowler J.F. Jr, i in., Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches, Br J Dermatol. 2018 Sep;179(3):623-63
<i>CARIMA (con Stebut 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu przedstawiono wyniki dla porównania 2 dawek SEK względem grup zmieniających PLC na SEK.	von Stebut E., Reich K., Thaci D. i in., Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks, Journal of Investigative Dermatology. 139 (5) (pp 1054-1062), 2019.
<i>CHAMPION (Reich 2010)</i>	Niewłaściwa populacja	Ocena zdarzeń niepożądanych z badania <i>CHAMPION</i> w zależności od odpowiedzi klinicznej (analiza podgrup).	J Am Acad Dermatol. 2010 Dec;63(6):1011-8
<i>CHAMPION (Saurat 2011)</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza chorych z grupy MTX z badania <i>CHAMPION</i> .	Saurat J.H., Langley R.G., Reich K., i in., Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study, Br J Dermatol. 2011 Aug;165(2):399-406
<i>CHAMPION i REVEAL (Revicki 2008a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza badań <i>CHAMPION i REVEAL</i> oceny jakości życia.	Revicki D.A., Willian M.K., Menter A., i in., Relationship between clinical response to therapy and health-related, Dermatology. 2008;216(3):260-70
<i>Chaudhari 2001 (Gottlieb 2003b)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza niezaślepionego etapu przedłużenia badania dla porównania INF względem PLC	Gottlieb A,B., Chaudhari U., Mulcahy L.D., i in., Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis, J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):829-35

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>CLEAR (Blauvelt 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza poszczególnych domen oceny jakości życia (codzienne aktywności, relacje międzyludzkie). Brak oceny DLQI ogółem.	Blauvelt A., Reich K., Mehlis S., i in., Secukinumab demonstrates greater sustained improvements in daily activities and personal relationships than ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from the CLEAR study, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct;31(10):1693-1699
<i>CLEAR (Blauvelt 2017a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki badania <i>CLEAR</i> dla 52 tygodni. Niska wiarygodność danych przedstawionych na wykresie.	Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., i in., Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study, J Am Acad Dermatol. 2017 Jan;76(1):60-69.e9
<i>CLEAR (Lee 2019)</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>CLEAR</i> , której celem było przedstawienie wyników dla podgrupy chorych z Azji.	Lee M.G., Huang Y.H., Lee J.H., i in., Secukinumab demonstrates superior efficacy and a faster response in clearing skin in Asian subjects with moderate to severe plaque psoriasis compared with ustekinumab: Subgroup analysis from the CLEAR study.; J. Dermatol..2019;46(9):752-758
<i>CLEAR (Stull 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wpływu skuteczności leczenia na jakość życia. Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA.	Stull D.E., Griffiths C.E.M., Gilloteau I., i in., Differential effects of secukinumab vs. ustekinumab for treatment of psoriasis on quality of life, work productivity and activity impairment: a structural equation modelling analysis, Br J Dermatol. 2018 Jun;178(6):1297-1307
<i>CRYSTEL (Dauden 2009)</i>	Niewłaściwa interwencja	Porównanie kontynuacji terapii ETA względem jej przerwania.	Daudén E., Griffiths C.E., Ortonne J.P., i in., Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Dec;23(12):1374-82
<i>Edson-Heredia 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora	Edson-Heredia E., Banerjee S., Zhu B., i in., A high level of clinical response is associated with improved patient-reported outcomes in psoriasis: analyses from a phase 2 study in patients treated with ixekizumab, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 May;30(5):864-5
<i>EGALITY (Gerdes 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>EGALITY</i> (ze względu na brak wspólnej referencji niemożliwe włączenie badania do NMA)	Gerdes S., Thaçi D., Griffiths C.E.M., i in., Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			EGALITY study, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Mar;32(3):420-427
<i>EGALITY (Griffiths 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania ETA względem ETA biopodobnego. Badanie nie mogło zostać włączone do NMA z powodu braku wspólnej referencji dla obydwu ramion.	Griffiths C.E.M., Thaçi D., Gerdes S., i in., The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis, Br J Dermatol. 2017 Apr;176(4):928-938
<i>ERASURE (Ohtsuki 2014)</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy chorych z Japonii (subpopulacja).	Ohtsuki M., Morita A., Abe M., i in., Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study, J Dermatol. 2014 Dec;41(12):1039-46
<i>ERASURE (Wu 2017)</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy chorych z Tajwanu (subpopulacja).	Wu N.L., Hsu C.J., Sun F.J., i in., Efficacy and safety of secukinumab in Taiwanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Subanalysis from ERASURE phase III study, J Dermatol. 2017 Oct;44(10):1129-1137
<i>ERASURE i FIXTURE (Elewski 2017 errata)</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata to publikacji wykluczonej na pełnych tekstach (<i>Elewski 2017</i>).	Correction to: psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI 75-89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab, J Dermatolog Treat. 2017 Sep;28(6):571
<i>ERASURE i FIXTURE (Elewski 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena zbiorcza wyników jakości życia dla chorych z badań <i>ERASURE i FIXTURE</i> .	Elewski B.E., Puig L., Mordin M., i in., Psoriasis patients with psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 response achieve greater health-related quality-of-life improvements than those with PASI 75-89 response: results from two phase 3 studies of secukinumab, J Dermatolog Treat. 2017 Sep;28(6):492-499
<i>ERASURE i FIXTURE (Korman 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza łącznych wyników badań <i>ERASURE i FIXTURE</i> oceny codziennych aktywności.	Korman N.J., Sofen H., Fretzin S., i in., Secukinumab provides better relief from the impact of psoriasis on daily activities and personal relationships than etanercept: results of two phase 3 placebo-controlled randomized clinical trials in moderate-to-severe psoriasis, J Dermatolog Treat. 2017 Aug;28(5):384-389
<i>ERASURE i FIXTURE (Strober 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienia wyników w	Strober B., Sigurgeirsson B., Popp G., i in., Secukinumab improves patient-reported psoriasis symptoms of itching,

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		ramach NMA. Ocena świądu i nasilenia bólu.	pain, and scaling: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled clinical trials, Int J Dermatol. 2016 Apr;55(4):401-7
<i>ERASURE i FIXTURE (Strober 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badań <i>ERASURE i FIXTURE</i> . Analiza wyników 52-tygodniowych przedłużeń obu badań.	Strober B., Gottlieb A.B., Sherif B., i in., Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept, J Am Acad Dermatol. 2017 Apr;76(4):655-661
<i>FIXTURE (Bhat 2017)</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy chorych z Indii (subpopulacja)	Bhat R.M., Leelavathy B., Aradhya S.S., i in., Secukinumab efficacy and safety in indian patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Sub-analysis from FIXTURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study, Indian Dermatol Online J. 2017 Jan-Feb;8:16-24
<i>FIXTURE i CLEAR (Augustin 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc badań <i>FIXTURE i CLEAR</i> . Przedstawiono dane dla maks. 52 tyg. obserwacji.	Augustin M., Thaci D., Eyerich K. i in., Continued treatment with secukinumab is associated with high retention or regain of response, Br. J. Dermatol. 2019;():
<i>Gniadecki 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z łuszczycą i równocześnie z łuszczycowym zapaleniem stawów. Porównanie dla 12 i 24 tyg. ETA względem ETA (w niewłaściwym dawkowaniu).	Gniadecki R., Robertson D., Molta C.T., i in., Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Nov;26(11):1436-43
<i>Gordon 2006 (Menter 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena QoL tylko w skali ZDS.	Menter A., Augustin M., Signorovitch J. i in., The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2010 May;62(5):812-8
<i>Gordon 2006b</i>	Niewłaściwa metodyka	Kontynuacja badania randomizowanego dotyczącego porównania ETA vs PLC (12 tyg.). Po tym okresie chorzy zostali rerandomizowani do terapii ETA. Przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji od 12 do 24 tyg.	Gordon K.B., Gottlieb A.B., Leonardi C.L. i in., Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. J Dermatolog Treat. 2006;17:9-17
<i>Griffiths 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Doniesienie konferencyjne	Griffiths C.E., A. Blauvelt, Tsen-Fang T., i in., Secukinumab exhibits a favorable safety profile during 104 weeks of treatment in subjects with moderate to severe plaque psoriasis, Journal of the American Academy of Derm. 2016;74(5)

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Igarashi 2012 (Nakagawa 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Igarashi 2012</i> . Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA	Nakagawa H., Schenkel B., Kato M., i in., Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial, <i>J Dermatol.</i> 2012 Sep;39(9):761-9
<i>IXORA-S (Blauvelt 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>IXORA-S</i> - brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA	Blauvelt A., Lomaga M., Burge R., i in., Greater cumulative benefits from ixekizumab versus ustekinumab treatment over 52 weeks for patients with moderate-to-severe psoriasis in a randomized, double-blinded phase 3b clinical trial, <i>J Dermatolog Treat.</i> 2019 Feb;25:1-6
<i>JUNCTURE (Lacour 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>JUNCTURE</i> (brak dodatkowych danych możliwych do wykorzystania w NMA)	Lacour J.P., Paul C., Jazayeri S., i in., Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled <i>JUNCTURE</i> trial, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 May;31(5):847-856
<i>Khattri 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane dotyczące porównania 2 dawek IKS, w którym w każdej z grup uczestniczyło po 6 chorych	Khattri S., Goldblum O., Solotkin K., i in., Early Onset of Clinical Improvement with Ixekizumab in a Randomized, Open-label Study of Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis, <i>J Clin Aesthet Dermatol.</i> 2018 May;11(5):33-37
<i>Lebwohl 2013</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT porównujące ETA vs ETA+propionian klobetazolu	Lebwohl M.G., Kircik L., Callis Duffin K., i in., A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2013 Sep;69(3):385-92
<i>Leonardi 2003 (Elewski 2007)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki analizy niezaślepionego etapu badania ETA vs PLC.	Elewski B., Leonardi C., Gottlieb A.B., i in. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis, <i>Br J Dermatol.</i> 2007 Jan;156(1):138-42
<i>Leonardi 2003 (Feldman 2005)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Leonardi 2003</i> (brak dodatkowych danych możliwych do uwzględnienia w NMA)	Feldman S.R., Kimball A.B., Krueger G.G. i in., Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2005 Nov;53(5):887-9
<i>Leonardi 2003 (Krueger 2006)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza niezaślepienie etapu przedłużenia badania ETA vs PLC.	Krueger G.G., Elewski B., Papp K. i in., Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			controlled trial, J Am Acad Dermatol. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S112-9
<i>Leonardi 2003 (Strober 2008)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza retrospektywna stężenia CRP u chorych. Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA.	Strober B., Teller C., Yamauchi P., i in., Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis, Br J Dermatol. 2008 Aug;159(2):322-30
<i>Leonardi 2012</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza chorych przeleczonych ADA w ramach badania REVEAL lub CHAMPION. Badanie niezaślepienie.	Leonardi C., Sobell J.M., Crowley J.J., i in., Efficacy, safety and medication cost implications of adalimumab 40 mg weekly dosing in patients with psoriasis with suboptimal response to 40 mg every other week dosing: results from an open-label study, Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):658-67
<i>Leonardi 2012 (Gordon 2014)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza niezaślepieniego przedłużenia badania <i>Leonardi 2012</i>	Gordon K.B., Leonardi C.L., Lebwohl M., i in., A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis, J Am Acad Dermatol. 2014 Dec;71(6):1176-82
<i>Mease 2000</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA vs PLC, u chorych na ŁZS, w którym dodatkowo dla części chorych z BSA>3 przeprowadzono analizę PASI. Kryteria włączenia dotyczą chorych na ŁZS	Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., i in., Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial, Lancet 2000;356(9227):385-390
<i>Mease 2003</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe	Mease P.J., Etanercept, a TNF antagonist for treatment for psoriatic arthritis and psoriasis, Skin Therapy Lett. 2003 Jan;8(1):1-4
<i>Mehta 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA (oceniało parametry naczyniowe, lipidogram oraz metabolizm glukozy).	Mehta N.N., Shin D.B., Joshi A.A., i in., Effect of 2 Psoriasis Treatments on Vascular Inflammation and Novel Inflammatory Cardiovascular Biomarkers: A Randomized Placebo-Controlled Trial, Circ Cardiovasc Imaging. 2018 Jun;11(6):e007394
<i>Nakagawa 2016 (Umezawa 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla niezaślepieniej kontynuacji badania RCT (badanie dotyczące porównania BRO względem PLC)	Umezawa Y., Nakagawa H., Niuro H., Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Nov;30(11):1957-1960
<i>Nakamura 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Nakamura M., Jeon C., Sekhon S., i in. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials, Dermatology and Therapy 2017;7(3):281-292

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>NAVIGATE (Langley 2017)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT, w którym jedna z grup to UST podawany jako kontynuacja chorym, którzy w pierwszym etapie badania nie odpowiedzieli na UST	Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., i in., Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial, Br J Dermatol. 2018 Jan;178(1):114-123
<i>Nemoto 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie I fazy w ramach którego podawano pojedyncze dawki GUS. W poszczególnych grupach uczestniczyło <10 chorych. Populacja japońska.	Nemoto O., Hirose K., Shibata S. i in., Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study. Br J Dermatol. 2018 Mar;178(3):689-696
<i>OPTIMISE (Reich 2019a)</i>	Niewłaściwa metodyka	Do badania randomizowano chorych wcześniej leczonych SEK. Randomizacja w zależności od odpowiedzi. Porównanie różnych dawek SEK.	Reich K., Puig L., Szepietowski J.C., i in., Secukinumab dosing optimization in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the randomised, open-label OPTIMISE study, Br J Dermatol. 2019 May 17
<i>Papp 2005 (Krueger 2005)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Papp 2005</i> . ETA vs PLC. 12 tyg. DLQI, ale tylko średnia zmiana procentowa	Krueger G.G., Langley R.G., Finlay A.Y., i in., Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial, Br J Dermatol. 2005 Dec;153(6):1192-9
<i>Papp 2005 (Strand 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Papp 2003</i> , w której dokonano oceny jakości życia na podstawie innych skal niż DLQI	Strand V., Sharp V., Koenig A.S., i in., Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment, Ann Rheum Dis. 2012 Jul;71(7):1143-50
<i>Papp 2012 (Gordon 2014)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania RCT, w którym porównywano BRO vs PLC. Brak dodatkowych danych, które mogłyby zostać uwzględnione w NMA	Gordon K.B., Kimball A.B., Chau D., i in., Impact of brodalumab treatment on psoriasis symptoms and health-related quality of life: use of a novel patient-reported outcome measure, the Psoriasis Symptom Inventory, Br J Dermatol. 2014 Mar;170(3):705-15
<i>Papp 2012 (Papp 2015)</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla BRO w podziale na wcześniejsze leczenie biologiczne i ŁZS.	Papp K., Menter A., Strober B., i in., Efficacy and safety of brodalumab in subpopulations of patients with difficult-to-treat moderate-to-severe plaque psoriasis, J Am Acad Dermatol. 2015 Mar;72(3):436-439.e1
<i>Papp 2017_AB501 (Papp 2017b)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Papp 2017_AB501</i> w której oceniano okres po rerandomizacji.	Papp K., Bachelez H., Costanzo A., i in., Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase, Br J Dermatol. 2017 Dec;177(6):1562-1574
<i>Papp 2017_AB501</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące porównania ADA względem ADA biopodobnego.	Papp K., Bachelez H., Costanzo A., i in., Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		Badanie nie mogło zostać włączone do NMA z powodu braku wspólnej referencji dla obydwu ramion.	patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study, J Am Acad Dermatol. 2017 Jun;76(6):1093-1102
<i>Papp 2017c</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane dotyczące porównania UST vs RIS, gdzie dawki RIS były niezgodne z zarejestrowanymi	Papp K., Blauvelt A., Bukhalo M., i in., Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, N Engl J Med 2017;376:1551-1560
<i>PHOENIX 1 (Kimball 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla 3-letniego przedłużenia badania <i>PHOENIX-1</i>	Kimball A.B., Gordon K.B., Fakharzadeh S., i in., Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years, Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):861-72
<i>PHOENIX 1 (Kimball 2013)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla 5-letniego przedłużenia badania <i>PHOENIX-1</i>	Kimball A.B., Papp K.A., Wasfi Y., i in., Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Dec;27(12):1535-45
<i>PHOENIX 1 (Lebwohl 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowe wyniki do badania <i>PHOENIX 1</i> . Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA.	Lebwohl M., Papp K., Han C., i in., Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial, Br J Dermatol. 2010 Jan;162(1):137-46
<i>PHOENIX 1 i PHOENIX 2 (Guenther 2011)</i>	Niewłaściwa metodyka	Skumulowane wyniki badań <i>PHOENIX 1 i PHOENIX 2</i>	Guenther L., Han C., Szapary P., i in., Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Jul;25(7):851-7
<i>PHOENIX 1 i PHOENIX 2 (Lebwohl 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badań <i>PHOENIX 1 i PHOENIX 2</i> przedstawione łącznie - analiza podgrup w zależności od masy ciała chorych.	Lebwohl M., Yeilding N., Szapary P. i in., Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. J Am Acad Dermatol 2010; 63(4): 571-9
<i>PHOENIX 2 (Langley 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowe wyniki do badania <i>PHOENIX 1</i> . Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA.	Langley R.G., Feldman S.R., Han C., i in., Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial, J Am Acad Dermatol. 2010 Sep;63:457-65
<i>PHOENIX 2 (Langley 2015)</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla 5-letniego przedłużenia badania po dostosowaniu dawek.	Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G. i in., Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol. 2015;172(5):1371-83
<i>PHOENIX 2 (Reich 2011)</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA. Ocena wpływu na produktywność w pracy.	Reich K., Schenkel B., Zhao N., i in., Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2, J Dermatolog Treat. 2011 Dec;22(6):337-47
<i>PRESTA (Boggs 2014)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA 50 mg BIW/QW względem ETA 50 mg QW/QW, w którym uczestniczyli chorzy na łuszczycę ze współistniejącym ŁZS	Boggs R.L., Kárpáti S., Li. W, i in., Employment is maintained and sick days decreased in psoriasis/psoriatic arthritis patients with etanercept treatment, BMC Dermatol. 2014 Aug 5;14:14
<i>PRESTA (Griffiths 2015)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA 50 mg BIW/QW względem ETA 50 mg QW/QW, w którym uczestniczyli chorzy na łuszczycę ze współistniejącym ŁZS	Griffiths C.E., Sterry W., Brock F., i in., Pattern of response in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with etanercept, Br J Dermatol. 2015 Jan;172(1):230-8
<i>PRESTA (Prinz 2011)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA 50 mg BIW/QW względem ETA 50 mg QW/QW, w którym uczestniczyli chorzy na łuszczycę ze współistniejącym ŁZS	Prinz J.C., Fitzgerald O., Boggs R.L., i in., Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 May;25(5):559-64
<i>PRESTA (Sterry 2010)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA 50 mg BIW/QW względem ETA 50 mg QW/QW, w którym uczestniczyli chorzy na łuszczycę ze współistniejącym ŁZS	Sterry W., Ortonne J.P., Kirkham B., i in., Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, BMJ. 2010 Feb 2;340:c147
<i>PRISTINE (Kemeny 2015)</i>	Niewłaściwa populacja	Ocena subpopulacji z Azji, Europy Środkowej oraz Ameryki Łacińskiej.	105. Kemeny L., Amaya M., Cetkovska P., i in., Effect of etanercept therapy on psoriasis symptoms in patients from Latin America, Central Europe, and Asia: a subset analysis of the PRISTINE trial, BMC dermatology. 15 (pp 9), 2015
<i>PRISTINE (Puig 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników z obu grup łącznie w podziale na występowanie ŁZS.	Puig L., Strohal R., Husni M.E., i in., Cardiometabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis, J Dermatolog Treat. 2015 Feb;26(1):7-15

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>PRISTINE (Thaci 2004)</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA. Analiza parametrów snu u chorych.	Thaci D., Galimberti R., Amaya-Guerra M., i in., Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PRISTINE trial, <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2014;28(7):900-906
<i>PSTELLAR (Blauvelt 2017)</i>	Niewłaściwa populacja	Do badania UST randomizowano chorych w zależności od odpowiedzi po 28 tygodniach niezasłепionej terapii UST.	Blauvelt A., Ferris L.K., Yamauchi P.S., i in., Extension of ustekinumab maintenance dosing interval in moderate-to-severe psoriasis: results of a phase IIIb, randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study (PSTELLAR), <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Dec;177(6):1552-1561
<i>reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Kimball 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań <i>reSURFACE 1</i> i <i>reSURFACE 2</i> dla okresu obserwacji powyżej 28 tygodni	Kimball A.B., Papp K.A., Reich K., i in., Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments, and switching from etanercept: results from phase 3 studies, <i>Br. J. Dermatol.</i> 2019;():
<i>reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Reich 2017)_errata</i>	Niewłaściwa metodyka	errata do publikacji <i>Reich 2017</i>	Reich K., Papp K.A., Blauvelt A., i in., Erratum: Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials, <i>Lancet.</i> 2017 Jul 15;390(10091):276-288
<i>REVEAL (Armstrong 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>REVEAL</i> . Analiza eksploracyjna regionalnych zmian chorobowych i ich wpływu na jakość życia. Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA.	Armstrong A.W., Villanueva Quintero D.G., Echeverría C.M., i in., Body Region Involvement and Quality of Life in Psoriasis: Analysis of a Randomized Controlled Trial of Adalimumab, <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2016 Dec;17(6):691-699
<i>REVEAL (Gordon 2012)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza 3-letniego okresu przedłużenia badania <i>REVEAL</i> .	Gordon K., Papp K., Poulin Y., i in., Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2012 Feb;66(2):241-51
<i>REVEAL (Kimball 2011)</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza wyników z badania <i>REVEAL</i> w podgrupie chorych z chorobami towarzyszącymi.	Kimball A.B., Bensimon A.G., Guerin A., i in., Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2011;12:51-62

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>REVEAL (Kimball 2012)</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza wyników z badania <i>REVEAL</i> w podgrupie chorych pracujących - ocena wpływu choroby na produktywność.	Kimball A.B., Yu A.P., Signorovitch J., i in., The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2012 Feb;66(2):e67-76
<i>REVEAL (Menter 2010)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki badania <i>REVEAL</i> w podziale na podgrupy.	Menter A., Gordon K.B., Leonardi C.L., i in., Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2010 Sep;63:448-56
<i>REVEAL (Papp 2013)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza wyników badania <i>REVEAL</i> po zakończeniu okresu randomizowanego (przedłużenie badania).	Papp K., Menter A., Poulin Y. i in., Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of <i>REVEAL</i> and the open-label extension study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2013 May;27(5):634-42
<i>REVEAL (Revicki 2008)</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA. Ocena jakości życia (inna niż DLQI) u chorych.	Revicki D., Willian M.K., Saurat J.H. i in., Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Mar;158(3):549-57
<i>Rich 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym zastosowano dawkę SEK niezgodną z zarejestrowaną	Rich P., Sigurgeirsson B., Thaci D., i in., Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study, <i>Br J Dermatol.</i> 2013 Feb;168(2):402-11
<i>SCORE (Micali 2015)</i>	Niewłaściwa populacja	Randomizację do grup ETA i PLC przeprowadzono z udziałem chorych z odpowiedzią PASI50 po 6-tygodniowej terapii cyklosporyną.	Micali G., Wilsmann-Theis D., Mallbris L., i in., Etanercept reduces symptoms and severity of psoriasis after cessation of cyclosporine therapy: results of the <i>SCORE</i> study, <i>Acta Derm Venereol.</i> 2015 Jan;95(1):57-61
<i>SCULPTURE (Bissonnette 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Przedłużenie badania <i>SCULPTURE</i> w ramach którego stosowano bez zaślepienia. Badanie przeprowadzone dla hipotezy non-inferiority	Bissonnette R., Luger T., Thaci D. i in., Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study, <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Oct;177(4):1033-1042
<i>SCULPTURE (Bissonnette 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza 5-letniego stosowania SEK w ramach badania <i>SCULPTURE</i> .	Bissonnette R., Luger T., Thaci D. i in., Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (<i>SCULPTURE</i> Extension Study), <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018 Sep;32(9):1507-1514

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>SCULPTURE (Okubo 2019)</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza subpopulacji japońskiej z badania <i>SCULPTURE</i> .	Okubo Y., Ohtsuki M., Morita A., i in., Long-term efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: 3-year results of a double-blind extension study, <i>J Dermatol.</i> 2019 Mar;46(3):186-192
<i>Sofen 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie I fazy w ramach którego podawano pojedyncze dawki GUS. W poszczególnych grupach uczestniczyło <10 chorych.	Sofen H., Smith S., Matheson R.T., i in., Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis, <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2014 Apr;133(4):1032-40. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025
<i>TIGER (Asahina 2015)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza przedłużenia badania <i>Asahina 2010</i>	Asahina A., Ohtsuki M. Etoh T., i in., Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study, <i>Journal of Dermatology.</i> 42 (11) (pp 1042-1052), 2015
<i>Tyring 2006 (Tyring 2007)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla przedłużenia badania <i>Tyring 2006</i> (faza niezaślepienia). Ponadto ETA stosowano w dawce 50 mg 2 razy/tydzień przez okres dłuższy niż 12 tygodni.	Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y. i in., Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis, <i>Arch Dermatol.</i> 2007;143(6):719-26
<i>UNCOVER 2 i 3 (Blauvelt 2018)_errata</i>	Niewłaściwa metodyka	errata na temat zmiany dostępu do artykułu.	Correction to: Efficacy and Safety of Switching to Ixekizumab in Etanercept Non-Responders: A Subanalysis from Two Phase III Randomized Clinical Trials in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UNCOVER-2 and -3)
<i>UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3 (Armstrong 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA. Ocena produktywności i aktywności zawodowej.	Armstrong A.W., Lynde C.W., McBride S.R., i in., Effect of Ixekizumab Treatment on Work Productivity for Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Analysis of Results From 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials, <i>JAMA Dermatol.</i> 2016 Jun 1;152(6):661-9
<i>UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3 (Kimball 2016)</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienia wyników w ramach NMA. Ocena świadczenia u chorych.	Kimball A.B., Luger T., Gottlieb A. i in., Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: results from 3 phase III psoriasis clinical trials, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2016 Dec;75(6):1156-1161
<i>UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3 (Chigutsa 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z 3 badań <i>UNCOVER</i> .	Chigutsa E., Velez de Mendizabal N., Chua L., i in., Exposure-Response Modeling to Characterize the Relationship Between Ixekizumab Serum Drug Concentrations and Efficacy Responses at Week 12 in Patients With Moderate to Severe

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Plaque Psoriasis, J Clin Pharmacol. 2018 Nov;58(11):1489-1500
<i>UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3 (Zachariae 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników niezaślepionego przedłużenia badań <i>UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3</i> .	Zachariae C., Gordon K., Kimball A.B., i in., Efficacy and safety of ixekizumab over 4 years of open-label treatment in a phase 2 study in chronic plaque psoriasis, J Am Acad Dermatol. 2018 Aug;79(2):294-301
<i>UNCOVER-2 i UNCOVER-3 (Blauvelt 2017)</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza subpopulacji chorych nieodpowiadających na leczenie w 12 tygodniu - ocena przedłużonego okresu obserwacji po etapie randomizowanym.	Blauvelt A., Gooderham M., Iversen L., i in., Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial, (UNCOVER-3), J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):855-862
<i>UNCOVER-3 (Blauvelt 2017)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla 108 tygodni przedłużenia badania <i>UNCOVER-3</i> .	Blauvelt A., Gooderham M., Iversen L., i in., Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial, (UNCOVER-3), J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):855-862
<i>UNCOVER-3 (Kimball 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla przedłużonego okresu badania <i>UNCOVER-3</i> (do 60 tyg.).	Kimball A.B., Luger T., Gottlieb A., i in., Long-term Impact of Ixekizumab on Psoriasis Itch Severity: Results from a Phase III Clinical Trial and Long-term Extension, Acta Derm Venereol. 2018 Jan 12;98(1):98-102
<i>UNCOVER-3 (Lebwohl 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>UNCOVER-3</i> zawierająca wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 4 lata	Lebwohl M.G., Gordon K.B., Gallo G., i in., Ixekizumab Sustains High Level of Efficacy and Favorable Safety Profile Over 4 Years in Patients With Moderate Psoriasis: Results From UNCOVER-3 Study, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;():
<i>UNCOVER-3 (Leonardi 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla 156 tygodni przedłużenia badania <i>UNCOVER-3</i> .	Leonardi C., Maari C., Philipp S., i in., Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study, J Am Acad Dermatol. 2018 Nov;79(5):824-830.e2
<i>UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3 (Egeberg 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z badań <i>UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3</i> .	Egeberg A., Wu J.J., Korman N., i in., Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3, J Am Acad Dermatol. 2018 Jul;79(1):104-109.e8

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>van der Kerkhof 2008 (Reich 2009)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>van der Kerkhof 2008</i> . Brak dodatkowych wyników możliwych do uwzględnienia w NMA	Reich K., Segaert S., Van de Kerkhof P., i in., Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, <i>Dermatology</i> 2009;219(3):239-49
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017b)_errata</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania <i>VOYAGE 1</i> (nie dotyczy zmian w wynikach)	Corrigendum: Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator—controlled <i>VOYAGE 1</i> trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017;76:405-417.
<i>VOYAGE 1 (Griffiths 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>VOYAGE-1</i> ; brak dodatkowych danych do włączenia do NMA	Griffiths C.E.M., Papp K.A., Kimball A.B., i in., Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 <i>VOYAGE 1</i> Trial Through Two Years, <i>J Drugs Dermatol.</i> 2018 Aug 1;17(8):826-832
<i>VOYAGE 1 (Papp 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak możliwości zestawienie wyników w ramach NMA. Ocena skali PDSS.	Papp K.A., Blauvelt A, Kimball A.B., i in., Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized <i>VOYAGE 1</i> trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza wyników dla 52 i 100 tyg. badań <i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2</i>	Reich K., Papp K.A., Armstrong A.W., i in., Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomized <i>VOYAGE 1</i> and <i>VOYAGE 2</i> studies, <i>Br J Dermatol.</i> 2019 May;180(5):1039-1049
<i>VOYAGE 2 (Gordon 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania GUS vs ADA. Brak możliwości zestawienie wyników w ramach NMA. Ocena skali HADS.	Gordon K.B., Armstrong A.W., Han C., i in., Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 <i>VOYAGE 2</i> study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018 Nov;32(11):1940-1949
<i>VOYAGE 2 (Gordon 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>VOYAGE 2</i> ; brak dodatkowych danych do włączenia do analizy	The Journal of Investigative Dermatology (2019), doi: https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.016
<i>VOYAGE 2 (Reich 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>VOYAGE 2</i> , w której nie zawarto dodatkowych wyników, które mogłyby zostać	Reich K., Foley P., Han Ch., i in., Guselkumab improves work productivity in patients with moderate-to-severe psoriasis with or without depression and anxiety: results from

Badanie (publikacja)	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uwzględnione w ramach NMA	the VOYAGE 2 comparator study versus adalimumab, J Dermatolog Treat. 2019;():1-7

12.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 101.
Kryteria Cook

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

Tabela 102.
Skala AMSTAR 2

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

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

Domena	Publikacja		Odpowiedź
	Domena krytyczna	Odpowiedź	
Jakość przeglądu systematycznego	wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska		

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

Tabela 103.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 104.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w czasie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 105.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 106.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 107.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

12.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań















Tabela 108.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊕ metodyki badań 	Tak, Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 0, 12.4
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział 4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.2 i 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 12.2, 12.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział 0, 12.10

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 12.6 i 12.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 4, 5, 6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 8

13. Spis tabel









Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	27
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)	30
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>reSURFACE 2</i>	40
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>reSURFACE 2</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook	46
Tabela 5. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA	51
Tabela 6. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 2	52
Tabela 7. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 3	53
Tabela 8. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 4	54
Tabela 9. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 5	56
Tabela 10. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 6...57	
Tabela 11. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 7...58	
Tabela 12. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 8...60	
Tabela 13. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 9...61	
Tabela 14. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA cd. 10	62
Tabela 15. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do metaanalizy sieciowej	65
Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane.....	71

Tabela 17. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	82
Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI.....	89
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PGA	93
Tabela 20. Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI	96
Tabela 21. Zmiana wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych	97
Tabela 22. Częstość występowania zgonów	98
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	100
	105
	107
	107
	110
	112
	114
	116
	118
	
	119
	123
	124
	124
	125

[REDACTED]	125
[REDACTED]	126
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	129
[REDACTED]	129
[REDACTED]	130
[REDACTED]	131
[REDACTED]	132
[REDACTED]	133
[REDACTED]	133
[REDACTED]	134
[REDACTED]	135
[REDACTED]	136
[REDACTED]	136
[REDACTED]	137
[REDACTED]	138

Tabela 54. Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 148 tygodni	140
--------------------------------------------------------------------------	-----

Tabela 55. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie 148 tygodni	142
Tabela 56. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 148 tygodni	144
Tabela 57. Częstość występowania zgonów w czasie 148 tygodni.....	145
Tabela 58. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych ogółem	147
Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych*	149
Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.....	153
Tabela 61. Charakterystyka podgrupy chorych z badania <i>reSURFACE 1</i> (poster <i>EADV 2019</i>), dla których przeprowadzono analizę czasu do nawrotu choroby	156
Tabela 62. Czas do utraty odpowiedzi PASI 50, PASI 75 i PASI 90	157
Tabela 63. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ilumetri® w badaniach klinicznych.....	164
Tabela 64. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Ilumetri®	165
Tabela 65. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Ilumetri®	168
Tabela 66. Wykaz środków ostrożności na podstawie ChPL dla tylindakizumabu i komparatorów	172
Tabela 67. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych inhibitorami interleukiny: tylindakizumabem, ryzankizumabem, guselkumabem, iksekizumabem, sekukinumabem, brodalumabem i ustekinumabem w ramach badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek	179
Tabela 68. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i	

certolizumabem pegol w ramach badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek	188
Tabela 69 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla tylindakizumabu w populacji docelowej.....	224
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie bezpośrednie	225
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA).....	225
Tabela 72. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	226
Tabela 73. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	228
Tabela 74. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	233
Tabela 75. Częstość występowania wyniku w skali PASI <5 (wartość bezwzględna)	242
Tabela 76. Częstość występowania wyniku w skali PASI <3 (wartość bezwzględna)	243
Tabela 77. Częstość występowania wyniku w skali PASI <1 (wartość bezwzględna)	245
	247
	249
	254
	258
	265
	283
	290
	291














	301
	303
	304
	307
	309
	315
	319
	321
	324
	326
	329
	335
	336
Tabela 99. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	338
Tabela 100. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – NMA	343
Tabela 101. Kryteria Cook	359
Tabela 102. Skala AMSTAR 2	359
Tabela 103. Ocena jakości danych wg skali Jadad	361
Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	362
Tabela 105. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	363
Tabela 106. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	364

Tabela 107. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	364
Tabela 108. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	365

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	34
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA).....	36

15. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>APD Ilumetri</i>	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Ilumetri® (tylindakizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej</i> , MAHTA, Warszawa 2019
<i>Basra 2015</i>	Basra M.K.A., Salek M.S., Camilleri L., Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data, <i>Dermatology</i> 2015, 230: 27-33
<i>Blauvelt 2017</i>	Blauvelt A., Papp K.A., Sofen H., i in., Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Jun;31(6):1004-1013. doi: 10.1111/jdv.14163. Epub 2017 Mar 31.
<i>ChPL Cimzia®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Cosentyx®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Enbrel®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Humira®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Kyntheum®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyntheum® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Remsima®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Skyrizi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Stelara®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Taltz®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>ChPL Tremfya®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2010</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
<i>Feldman 2005</i>	Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M. i in., Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2005, 152(5): 954-60.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Gniadecki 2015	Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E., i in., Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris, Br J Dermatol 2015, 172 (1): 244-252
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 23.10.2019 r.)
Hsu 2014	Hsu L., Snodgrass B.T., Armstrong A.W., <i>Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review</i> , Br J Dermatol. 2014 Feb;170(2):261-73
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Krakballe 2014	Krakballe K., Van de Kerkhof P., Gordon K., Unmet needs in the treatment of psoriasis, Eur J Dermatol 2014; 24(5): 523-32
Levin 2017	Levin E.C., Gupta R., Brown G., i in., Biologic fatigue in psoriasis, Journal of Dermatological Treatment 2017, 25 (1): 78-82.
Menter 2016	Menter A., Papp K.A., Gooderham M., i in., Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR), J Eur Acad Dermatol Venereol 2016, 30 (7): 1148-1158.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 13.05.2019 r.)
NICE 2019	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, Technology Appraisal Guidance TA575</i> , Published: 17 April 2019 https://www.nice.org.uk/guidance/ta575/resources/tildrakizumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607144484805 (data dostępu: 06.06.2019 r.)
Papp 2011	Papp K., Crowley J., Ortonne J.P. i in., Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy, Br J Dermatol. 2011 Feb;164(2):434-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10139.x.
Pickard 2017	Pickard A.S., Gooderham M., Hartz S., i in., EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis, J Med Econ. 2017 Jan;20(1):19-27
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 13.05.2019 r.)
Puig 2017	Puig L., Thom H., Mollon P, i in., Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis, J Eur Acad Dermatol Venereol 2017 Feb;31(2):213-220
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.recist.com/recist-comparative/01.html (data dostępu 13.05.2019 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
<i>Shikiar 2006</i>	Shikiar R., Willian M.K., Okun M.M., i in., The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study, <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2006 Sep 27;4:71.
<i>Umezawa 2018</i>	Umezawa Y., Torisu-Itakura H., Morisaki Y., i in., Long-term efficacy and safety results from an open-label phase III study (UNCOVER-J) in Japanese plaque psoriasis patients: impact of treatment withdrawal and retreatment of ixekizumab, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2019 Mar;33(3):568-576. doi: 10.1111/jdv.15292. Epub 2018 Nov 13.
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Viswanathan 2015</i>	Viswanathan H.N., Chau D., Milmont C.E., i in., Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis, <i>J Dermatolog Treat</i> . 2015 Jun;26(3):235-9
<i>Warren 2015</i>	Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z., i in., Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR), <i>J Invest Dermatol</i> 2015, 135 (11): 2632-2640.
<i>Wytuczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Przeglądy systematyczne	
<i>Amin 2017</i>	Amin M., Darji K., No D. J., Wu J. J., Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> , 2017, 31 (10): 1627-1632
<i>Bilal 2018</i>	Bilal J., Berlinberg A., Bhattacharjee S. i in., A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, <i>J Dermatolog Treat</i> , 2018, 29 (6): 569-578
<i>Cui 2018</i>	Cui L., Chen R., Subedi S. i in., Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Int Immunopharmacol</i> , 2018, 62: 46-58
<i>Frampton 2019</i>	Frampton J. E., Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, <i>American Journal of Clinical Dermatology</i> . 2019, 20:295-306.
<i>Lee 2018</i>	Lee E. B., Amin M., Bhutani T., Wu J. J., Emerging therapies in psoriasis: a systematic review, <i>Cutis</i> , 2018, 101 (3S): 5-9
<i>Sbidian 2017</i>	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 2017, 12: CD011535
Analiza skuteczności i bezpieczeństwa TIL	
<i>reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Reich 2017)</i>	Reich K., Papp K. A., Blauvelt A., Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials, <i>Lancet</i> , 2017, 390 (10091): 276-288
<i>reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Reich 2019)</i>	Reich K., Warren R. B., Iversen L. i in., Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks, British Journal of Dermatology 2019.
ChPL Ilumetri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.11.2019 r.)
FDA 2018	Highlights of prescribing information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761067s000lbl.pdf (data dostępu: 13.05.2019 r.)
ADRReports 2019	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 04.11.2018 r.)
WHO UMC	WHO UMC, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 04.11.2018 r.)
PSUR	Almirall Sp. z o.o., Periodic Safety Update Report (PSUR) for: Tildrakizumab, solution for injection, 20 September 2018 – 19 March 2019 (dane od Zamawiającego)
reSURFACE 1 (dane od Zamawiającego)	Dane z pliku od Zamawiającego
reSURFACE 1 (EADV 2019)	28th EADV Congress, Reich K., Warren R.B., Carrascosa J.M., Time to relapse in patients with moderate-to-severe psoriasis who were tildrakizumab responders at week 28: post-hoc analysis through 64 weeks from reSURFACE 1 trial, P1697
Badania włączone do NMA	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]