

Adalimumab (Hyrimoz[®]) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2020

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Zamawiający

Sandoz Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sandoz Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy	10
2 Metodyka	11
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	11
2.3 Strategia ekstrakcji danych	14
2.4 Ocena jakości informacji	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	15
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	15
3 Wyniki przeglądu systematycznego	16
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych	16
3.1.1 Opracowania pierwotne	16
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	17
3.1.3 Opracowania wtórne	19
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	21
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	23
3.4 Ocena jakości informacji	23
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	24
4 Przegląd systematyczny Sbidian 2020	25
4.1 Porównanie bezpośrednie	25
4.2 Porównanie pośrednie - metaanaliza sieciowa	28
5 Analiza wyników badań pierwotnych	30
5.1 Skuteczność leczenia	30
5.1.1 Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI	30
5.1.2 Odsetek pacjentów z PGA 0-1	31
5.1.3 Odsetek pacjentów z poprawą PASI	31
5.1.4 Średnia bezwzględna zmiana PASI	31
5.1.5 Jakość życia	32
5.2 Profil bezpieczeństwa	32
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	34
7 Poszerzona analiza bezpieczeństwa	45
7.1 Przegląd baz danych	45
7.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	48
7.3 Vigibase	49
8 Dyskusja i ograniczenia	51

8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	51
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	53
8.2.1	Ograniczenia analizy	53
8.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	53
8.3	Wyniki innych analiz	54
8.4	Siła dowodów	54
9	Wnioski	58
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych..... 59		
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	59
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej.....	61
	Identyfikacja opracowań wtórnych.....	63
Aneks 2. Prace włączone do opracowania 66		
	Badania pierwotne	66
	Badania efektywności praktycznej	66
	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	67
	Opracowania wtórne.....	68
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania 69		
	Badania pierwotne	69
	Badania efektywności praktycznej	70
	Opracowania wtórne.....	71
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych 73		
	clinicaltrials.gov	73
	clinicaltrialsregister.eu.....	73
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych..... 74		
Aneks 6a. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych..... 75		
Aneks 6b. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach efektywności praktycznej..... 76		
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego		
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR		
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		
	Spis rysunków	96
	Spis tabel.....	97

Bibliografia..... 100

Wykaz skrótów i akronimów

ACI	acytretyna
ADA	adalimumab
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AEK	Analiza Efektywności Klinicznej
Anty-TNF	antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF; ang. <i>anti-Tumor Necrosis Factor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
b. d.	brak danych
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CICLO	cyklosporyna
CyA	Cyklosporyna A
DLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EADV	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (European Academy of Dermatology and Venereology)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTX	metotreksat
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
n. d.	nie dotyczy
n. r.	nie raportowano
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	istotność statystyczna
PASI	skala oceny nasilenia łuszczycy (Psoriasis Area and Severity Index)
PASI 50/75/90/100	poprawa PASI co najmniej o 50/75/90/100% w stosunku do wartości wyjściowej
PICO(S)	<i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>

PGA	ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment</i>)
PP	analiza zgodna z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
PUVA	Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu (ang. <i>Psoralen and Ultraviolet Therapy</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (Medical Outcome Study Short Form 36)
SR	przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego adalimumab (Hyrimoz®) stosowanego w [redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Metody

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy, nie przeprowadzono metaanaliz. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

- 1 badanie RCT oceniające zastosowanie adalimumabu w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do metotreksatu (CHAMPION);
- 9 badań z zakresu efektywności praktycznej (DermaReg, ESPRIT, PSOLAR, PsoRA, Lemman 2020, Khobzey 2017, Chiricozzi 2017, Armesto 2015, Lopez-Ferrer 2013);
- 11 prac, które opisano w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa (BADBIR, BIOBADADERM, ESPRIT, PSOLAR, PsoRA, Roche 2019, Iannone 2020, Khobzey 2017, Chiricozzi 2017, Armesto 2015, Lopez-Ferrer 2013).

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano tylko jedno badanie, spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym bezpośrednio porównano adalimumab z metotreksatem – badanie CHAMPION. W przypadku pozostałych uwzględnionych technologii opcjonalnych (cyklosporyna, acytretyna), nie zidentyfikowano badań typu *head to head*. Dodatkowo, w toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano aktualny (z 2020 roku), systematyczny przegląd Cochrane, w którym porównywano substancje stosowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej Sbidian 2020 – porównanie przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej. W ramach powyżej wymienionego przeglądu, raportowano między innymi wyniki dla pośredniego porównania adalimumabu z cyklosporyną i acytretyną. W związku z powyższym, w przypadku porównania adalimumabu z cyklosporyną i acytretyną wykorzystano dane raportowane w przeglądzie Sbidian 2020. Ponadto w przeglądzie Sbidian 2020 zawarto również wyniki dla porównania adalimumabu z metotreksatem.

W tabelach zamieszczonych poniżej podsumowano wyniki z badania CHAMPION oraz wyniki raportowane w przeglądzie Sbidian 2020.

Wyniki porównania bezpośredniego (adalimumab vs metotreksat)

Skuteczność leczenia - zmienne binarne	RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
PASI50	1,42 (1,21; 1,67)	<0,0001	26,14 (15,19; 37,10)	<0,0001
PASI75	2,25 (1,72; 2,94)	<0,0001	44,18 (32,44; 55,91)	<0,0001
PASI90	3,73 (2,25; 6,19)	<0,0001	37,29 (25,89; 48,69)	<0,0001
PASI100	2,29 (1,04; 5,05)	0,0395	9,39 (0,85; 17,94)	0,0311

Skuteczność leczenia - zmienne binarne	RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
PGA 0-1	2,48 (1,78; 3,46)	<0,0001	40,41 (28,29; 52,54)	<0,0001
% pacjentów z poprawą PASI	1,52 (1,22; 1,89)	0,0002	25,45 (13,03; 37,87)	0,0001
Skuteczność leczenia - zmienne ciągłe	MD (95% CI)		Wartość p	
zmiana PASI	-5,80 (-8,07; -3,53)		<0,0001	
DLQI total	-3,40 (-5,75; -1,05)		0,0050	
EQ-5D-VAS	9,90 (2,93; 16,87)		0,0058	
Bezpieczeństwo leczenia	RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
zdarzenia niepożądane ogółem	0,90 (0,78; 1,04)	0,1596	-7,99 (-19,00; 3,03)	0,1553
poważne zdarzenia niepożądane	2,06 (0,19; 22,34)	0,5537	0,96 (-2,16; 4,08)	0,5464
poważne infekcje	-	-	0,00 (-1,79; 1,79)	1,0000
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,17 (0,02; 1,40)	0,0997	-4,52 (-9,14; 0,10)	0,0551
infekcje, inne niż poważne	1,14 (0,85; 1,53)	0,3874	5,85 (-7,37; 19,06)	0,3858

Wyniki metaanalizy sieciowej (adalimumab vs ksLMPCh)

PASI 90/SAE			
Adalimumab	0,67 (0,08; 5,28)	2,26 (0,95; 5,39)	0,64 (0,08; 5,47)
1,80 (1,00; 3,26)	cyklosporyna	x	x
1,82 (1,34; 2,47)	x	metotreksat	x
8,36 (1,46; 47,81)	x	x	acytretyna
PASI 75/SAE			
Adalimumab	0,82 (0,65; 1,02)	0,96 (0,86; 1,06)	1,11 (0,66; 1,85)
1,18 (0,73; 1,90)	cyklosporyna	x	x
1,52 (1,14; 2,03)	x	metotreksat	x
1,95 (1,26; 3,02)	x	x	acytretyna
PGA 0-1/QoL			
Adalimumab	-0,06 (-0,46; 0,34)	x	x
1,51 (1,08; 2,11)	cyklosporyna	x	x
1,66 (0,79; 3,48)	x	metotreksat	x
6,26 (1,38; 28,42)	x	x	acytretyna

W przypadku porównania bezpośredniego (porównanie z metotreksatem), adalimumab okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności i jakości życia, natomiast analiza bezpieczeństwa i tolerancji wykazała porównywalny profil obu substancji pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy Sbidian 2020 w formie metaanalizy sieciowej, wykazano istotną statystycznie przewagę adalimumabu względem wszystkich trzech technologii opcjonalnych, tj. acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu w zakresie odpowiedzi PASI 90. W przypadku odpowiedzi PASI 75 uzyskano istotny statystycznie wynik w przypadku porównania z acytretyną i metotreksatem, a w przypadku odpowiedzi PGA 0-1 - z acytretyną i cyklosporyną. W przypadku punktów końcowych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, a także poziomu jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI odnotowano brak istotnych statystycznie różnic.

Badania z zakresu efektywności praktycznej, poszerzonej analizy bezpieczeństwa oraz opracowania wtórne potwierdziły wnioski płynące z analizy danych pierwotnych.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie adalimumabu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną stosowaną w [REDACTED] leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Poniżej przedstawiono podsumowanie siły dowodów zgodnie z kategoriami GRADE.

Liczba badań (rodzaj)	Interwencja n/N (%) lub śr/SD/N	Komparator n/N (%) lub śr/SD/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
PASI 90 (16. tydz.) 1 (RCT)	55/108 (50,9%)	15/110 (13,6%)	RR=3,73 (95% CI: 2,25; 6,19) p=0,0000	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
PASI 75 (16. tydz.) 1 (RCT)	86/108 (79,6%)	39/110 (35,5%)	RR=2,25 (1,72; 2,94) p=0,0000	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
PGA 0-1 (16. tydz.) 1 (RCT)	73,1/108 (67,7%)	30/110 (27,3%)	RR=2,48 (95% CI: 1,78; 3,46) p=0,0000	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
DLQI 1 (RCT)	-9,10/10,90 /108	-5,70/6,10 /110	MD=-3,40 (95% CI: -5,75; -1,05) p=0,0050	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
AE 1 (RCT)	79/107 (73,8%)	90/110 (81,8%)	RR=0,90 (95% CI: 0,78; 1,04) p=0,1596	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
SAE 1 (RCT)	2/107 (1,9%)	1/110 (0,9%)	RR=2,06 (95% CI: 0,19; 22,34) p=0,5537	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
AE prowadzące do przerwania leczenia 1 (RCT)	1/107 (0,9%)	6/110 (5,5%)	RR=0,17 (95% CI: 0,02; 1,40) p=0,0997	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego adalimumab (Hyrimoz®) stosowanego w [REDAKTOWANE] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[REDAKTOWANE] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.
Interwencja (I)	Adalimumab.
Komparator (C)	Klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby: <ul style="list-style-type: none">• cyklosporyna,• metotreksat,• acytretyna.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• PASI 90 - redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej;• PASI 75 - redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej;• PGA - Odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>) określającej nasilenie zmian łuszczycowych;• HRQoL (ang. <i>Health-related quality of life</i>) - jakość życia zależna od stanu zdrowia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane ogółem;• poważne zdarzenia niepożądane;• infekcje;• nowotwory;• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną porównujące bezpośrednio adalimumab z wybranym komparatorem;• opracowania wtórne;• badania oceniające efektywność praktyczną.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 13.11.2020.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą postacią łuszczycy zwyczajnej (plackowatej), którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p>	<p>Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.</p>
Interwencja	Adalimumab.	Adalimumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	<p>Klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna, • metotreksat, • acytretyna. 	<p>Którykolwiek z leków systemowych stanowiących technologie opcjonalne podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Leczenie biologiczne. Leczenie miejscowe.</p>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90 - redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej; • PASI 75 - redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej; • PGA - odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>) określającej nasilenie zmian łuszczycowych; • HRQoL (ang. <i>Health-related quality of life</i>) - jakość życia zależna od stanu zdrowia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	<p>Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonano mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDAKTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDAKTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

W przypadku zmiennych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT).

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego randomizowanego badania klinicznego, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016. W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystano oprogramowanie WebPlotDigitizer.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego randomizowanego badania klinicznego, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2016.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii adalimumabem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2. Selekcji prac dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 1935 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 3 prace, które opisywały 1 RCT porównujące adalimumab z metotreksatem (nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących adalimumab z pozostałymi technologiami opcjonalnymi, tj. cyklosporyną i acytretyną).

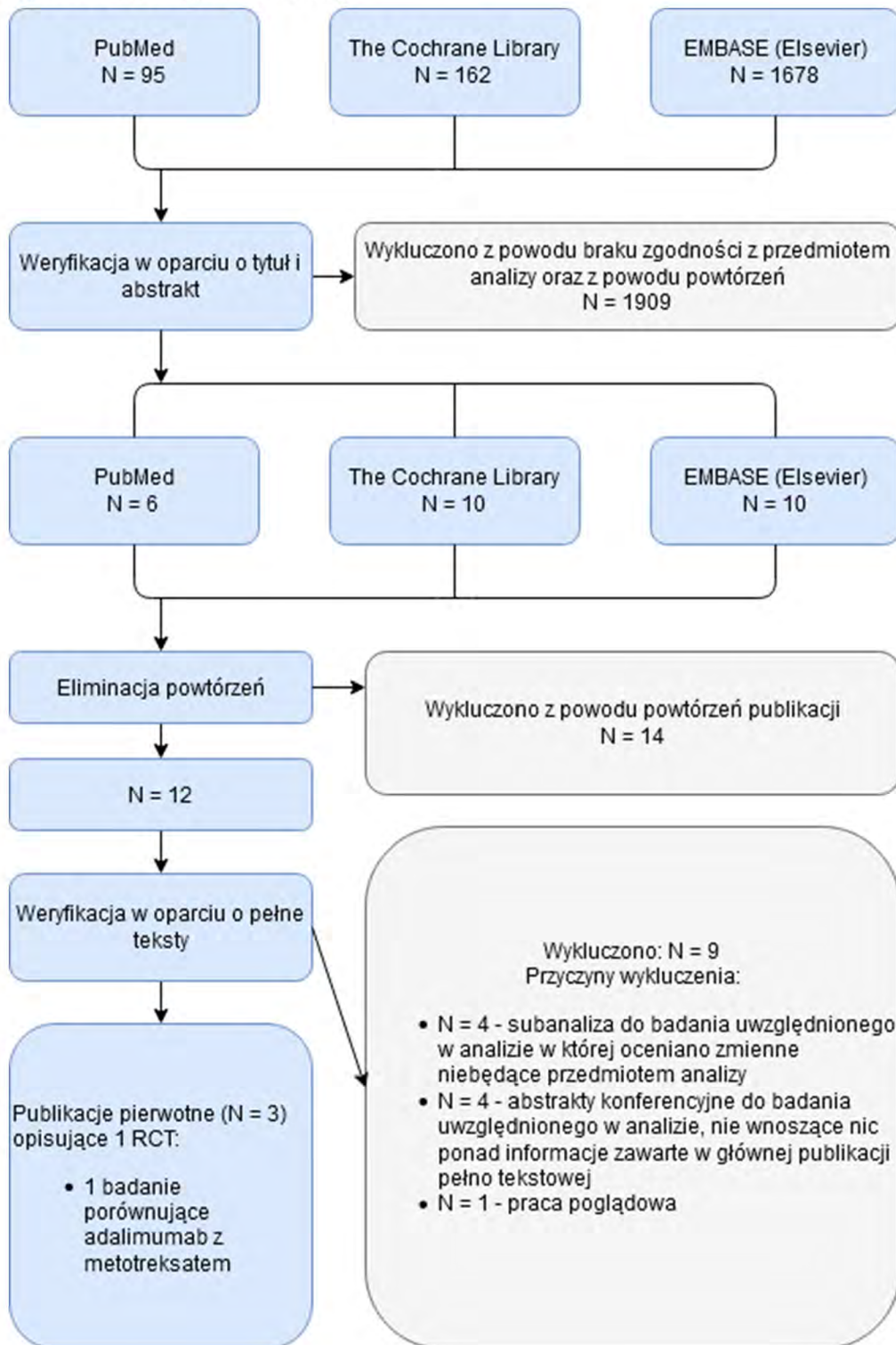
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu włączono:

- badanie CHAMPION (Navarini 2014; Saurat 2008; Revicki 2008) porównujące adalimumab z metotreksatem.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Tab. 5.

Tab. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 1255 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 23 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 10 prac pełno tekstowych, które opisywały 9 badań z zakresu efektywności praktycznej adalimumabu w analizowanej populacji.

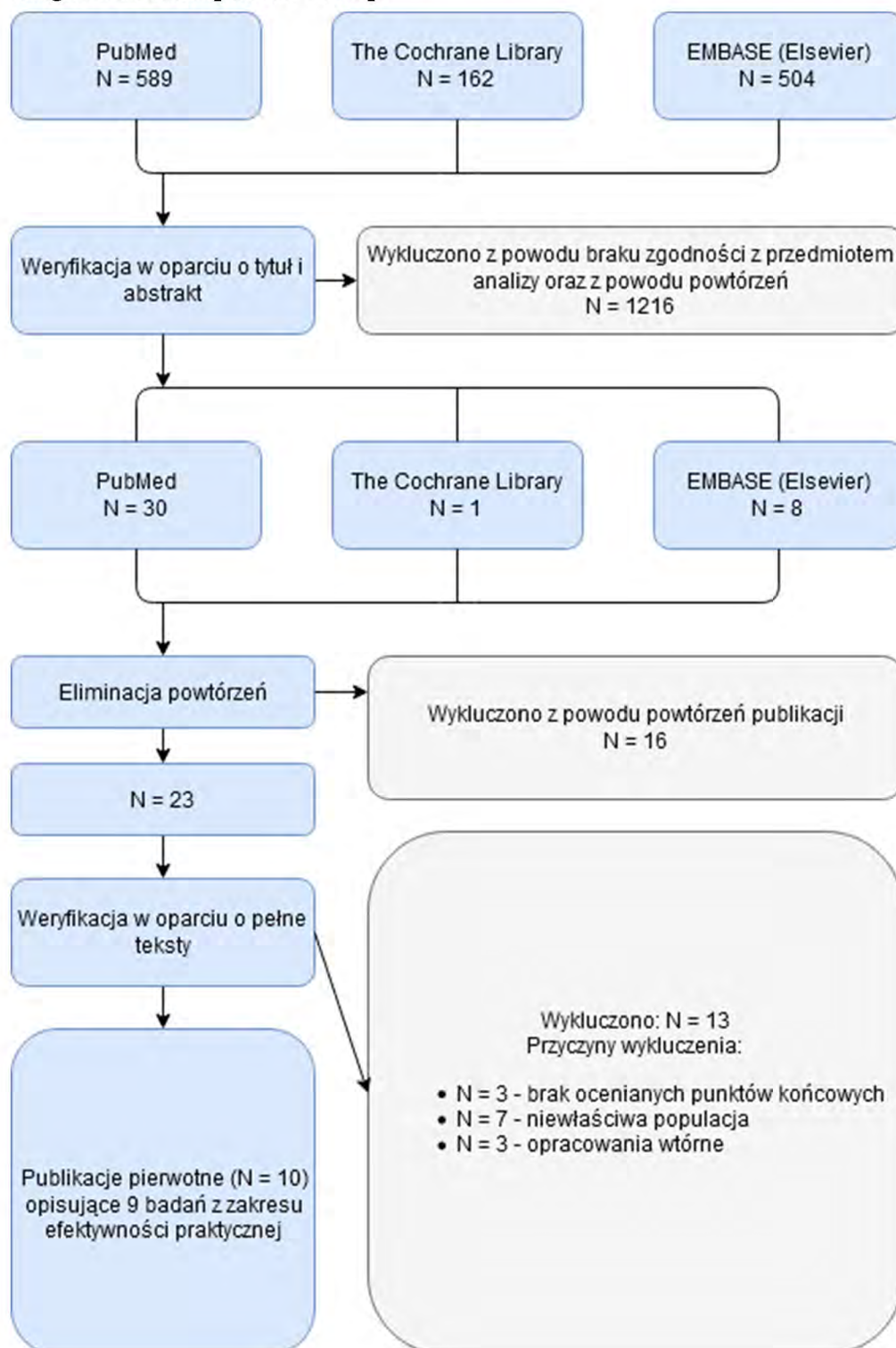
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej adalimumabu włączono badania:

- DermaReg (Svedbom 2020);
- ESPRIT (Menter 2017; Menter 2015);
- PSOLAR (Strober 2016);
- PsoRA (Inzinger 2016);
- Leman 2020;
- Khobzey 2017;
- Chiricozzi 2017;
- Armesto 2015;
- Lopez-Ferrer 2013.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Tab. 6.

Tab. 6. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 530 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 16 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 2 prace, które opisywały 2 przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania adalimumabu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

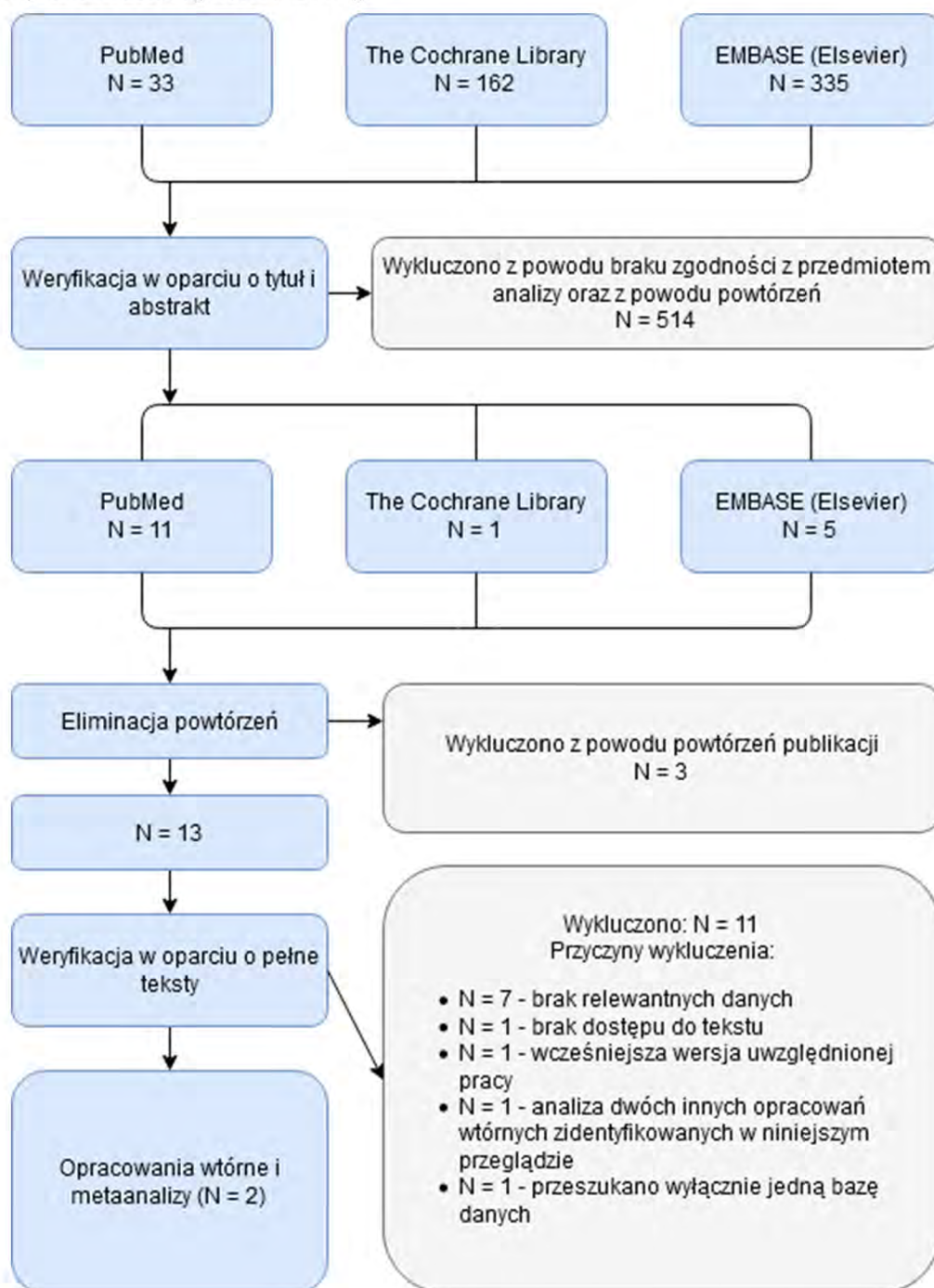
- Sbidian 2020;
- Schmitt 2014.

Opracowanie Sbidian 2020, stanowiące regularnie aktualizowany przegląd Cochrane, ze względu na jego rzetelność opisano szczegółowo w samodzielnym rozdziale.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Tab. 7.

Tab. 7. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo adalimumabu w leczeniu łuszczycy, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3. Zidentyfikowane opracowania miały szerszy zakres niż niniejsza analiza i obejmowały także

inne substancje i porównania, jednak na potrzeby niniejszej analizy skoncentrowano się wyłącznie na porównaniu adalimumabu z konwencjonalnymi systemowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 8.

Tab. 8. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Sbidian 2020	Brak finansowania.	<p>Cel Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych, małych cząsteczek i leków biologicznych dla osób z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz zapewnienie rankingu tych metod leczenia według ich skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Przeszukane bazy Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, LILACS oraz materiały konferencyjne z szeregu spotkań dermatologicznych</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Przegląd regularnie aktualizowany</p>	<p>Populacja dorośli (w wieku powyżej 18 lat) z łuszczycą plackowatą lub łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono klinicznie na skórze łuszczycę od umiarkowanej do ciężkiej, na dowolnym etapie leczenia</p> <p>Interwencja Terapie systemowe, w tym ADA</p> <p>Komparator MTX</p> <p>Metodyka Do przeglądu włączano randomizowane badania dotyczące terapii systemowej w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Włączone badania Saurat 2008 (CHAMPION)</p> <p>Wyniki Adalimumab okazał się bardziej skuteczny niż MTX. Adalimumab niósł większe ryzyko wystąpienia SAE niż MTX</p>
Schmitt 2014	Brak finansowania.	<p>Cel Przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych terapii umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy obejmujący RCT</p> <p>Przeszukane bazy Wytyczne German S3, Medline, Medline in proces, Embase, Cochrane</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem do 18 października 2012</p>	<p>Populacja Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą.</p> <p>Interwencja 9 różnych interwencji, w tym ADA</p> <p>Komparator MTX</p> <p>Metodyka Do przeglądu włączano wszystkie opublikowane badania RCT, w których oceniano skuteczność MTX, CSA, retinoidów, estrów kwasu fumarowego, infliksymabu, adalimumabu, alefaceptu i (lub) ustekinumabu w zalecanej dawce terapeutycznej u dorosłych pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Włączone badania Revicki 2008 (CHAMPION)</p> <p>Wyniki W czterech badaniach oceniano adalimumab w łuszczycy, wskazując na wyższość w porównaniu z placebo i MTX (dawka początkowa 7,5 mg na tydzień), z odsetkiem odpowiedzi PASI 75 między 53% a 80%. Odsetek zdarzeń niepożądanych nie różnił się istotnie między adalimumabem i MTX w zidentyfikowanych próbach.</p>

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 9 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania CHAMPION Źródło finansowania Abbott Laboratories.	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane aktywnie i placebo, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe. Interwencja Adalimumab 40 mg/tydz. Komparator Metotreksat 7,5 mg → 25 mg/tydz. Czas obserwacji 16 tygodni. Hipoteza Superiority vs placebo. Non-inferiority vs metotreksat.	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety \geq 18 lat; • umiarkowana do ciężkiej łuszczyca, definiowana jako \geq 10% zajęcie powierzchni ciała (BSA) i wartość PASI \geq 10; • łuszczyca plackowata przez co najmniej 1 rok i stabilna łuszczyca plackowata przez co najmniej 2 miesiące; • kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii; • aktywna łuszczyca pomimo leczenia miejscowymi środkami; • pacjenci wcześniej nieleczeni zarówno antagonistami TNF, jak i metotreksatem. Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne choroby hematologiczne, choroby nerek lub wątroby, nieprawidłowe wyniki laboratoryjne w wywiadzie; • choroba demielinizacyjna, rak lub inna choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (inna niż skutecznie leczony rak płaskonabłonkowy skóry lub rak podstawnokomórkowy skóry bez przerzutów i/lub rak zlokalizowany in situ szyjki macicy); • osoby z obniżoną odpornością. Liczba pacjentów N=271 (ITT) Interwencja: n=108 Komparator: n=110	Pierwszorzędowy Odsetek pacjentów osiagających wynik PASI 75 w 16. tygodniu. Pozostałe Odsetek pacjentów osiagających wynik PASI 50, 90, 100 w 16. tygodniu. Wynik PGA 0-1 w 16. tygodniu. Ocena jakości życia: wynik w skali DLQ i EQ-5D VAS w 16. tygodniu. Zdarzenia niepożądane.

3.4 Ocena jakości informacji

Oceny jakości danych wg skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych, dokonano dla uwzględnionego w analizie badania prospektywnego CHAMPION. Badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane.

Wysoka ocena badania wynikała z:

- poprawnie przeprowadzonej randomizacji, która została przeprowadzona za pomocą centralnego schematu generowanego komputerowo, stratyfikowanego według ośrodków badawczych, z blokami o wielkości czterech
- właściwego ukrycia kodu randomizacji, które zapewniono dzięki temu, iż numery pacjentów były przydzielane centralnie przez interaktywny system odpowiedzi głosowej kolejno;
- odpowiedniego zaślepienia pacjentów oraz lekarzy, a także osób oceniających efekty leczenia;

- właściwego postępowania z danymi utraconymi: dane dotyczące 16 pacjentów z brakującymi ocenami PASI w 16 tygodniu, w tym 15 pacjentów, którzy przegrali leczenie i jednego dodatkowego pacjenta z grupy metotreksatu, uznano za brak odpowiedzi.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonym badaniu z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane we włączonym do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia łuszczycy (zgodnie z wytycznymi GRAPPA, PTD, AAD, NICE oraz EDF/EADV/IPC [APD Hyrimoz]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu, na którym oparto analizę, jest odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź PASI 75 w 16. tygodniu analizy - ten punkt końcowy pozwala na obiektywne stwierdzenie odpowiedzi, jest to punkt istotny z punktu widzenia pacjenta oraz lekarza. Pozostałe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów, u których odnotowano odpowiedzi PASI 50, 90 oraz 100, odsetek pacjentów osiągających wynik w skali PGA 0-1, zmianę wartości w skali DLQI, a także punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa terapii. Wybór takich punktów końcowych jest w opinii analityków zasadny i zgodny z selekcją punktów końcowych dokonaną w ramach analizy problemu decyzyjnego i wynika z wytycznych klinicznych.

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako wysoką.

4 Przegląd systematyczny Sbidian 2020

Przegląd Sbidian 2020 to przegląd systematyczny Cochrane, który jest regularnie aktualizowany pod względem nie tylko nowych badań dla uwzględnionych już interwencji, ale też nowych interwencji. Do przeglądu włączano randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT) dotyczące leczenia ogólnoustrojowego dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub łuszczycowym zapaleniem stawów, u których klinicznie zdiagnozowano łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w porównaniu z placebo lub inną substancją czynną stosowaną w tym wskazaniu.

W ramach analizy zsyntetyzowano dane poprzez przeprowadzenie klasycznej metaanalizy oraz metaanalizy sieciowej (NMA), aby porównać terapie będące przedmiotem analizy i uszeregować je według ich skuteczności (mierzonej za pomocą wyniku PASI 90) i akceptowalności (odwrotność poważnych działań niepożądanych).

Do przeglądu ogółem włączono 140 badań (31 nowych badań wskutek aktualizacji z 2019 roku), które obejmowały 51 749 zrandomizowanych uczestników, głównie rekrutowanych ze szpitali. Ogólny średni wiek wynosił 45 lat; ogólny średni wynik PASI na początku badania wyniósł 20 (zakres: 9,5 do 39). Większość z tych badań była kontrolowana placebo (59%), 30% to badania bezpośrednie, a 11% to badania wieloramienne, w których stosowano zarówno substancję aktywną, jak i placebo. Oceniono łącznie 19 terapii. Wszystkie wyniki uwzględnione w tym przeglądzie, z wyjątkiem dwóch, były ograniczone do fazy indukcji (ocena od 8 do 24 tygodni po randomizacji).

Włączone do przeglądu interwencje podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 10. Interwencje uwzględnione w opracowaniu Sbidian 2020.

systemowe terapie konwencjonalne	małe molekuly	inhibitory TNF-alfa	inhibitory IL12/23	inhibitory IL17	inhibitory IL 23
estry kwasu fumarowego; acytretyna; cyklosporyna; metotreksat.	apremilast; tofacytynib; BMS-986165.	infliksymab; etanercept; adalimumab; certolizumab.	ustekinumab.	sekukinumab; brodalumab; iksekizumab; bimekizumab.	tildrakizumab; guselkumab; risankizumab; mirikizumab.

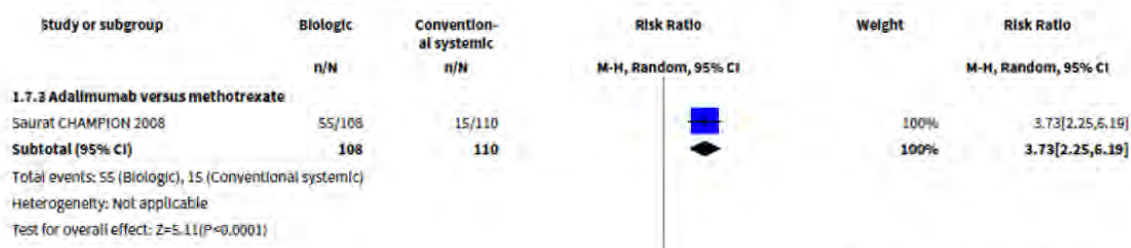
4.1 Porównanie bezpośrednie

W zakresie bezpośredniego porównania adalimumabu z klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w przeglądzie uwzględniono badanie CHAMPION porównujące adalimumab z metotreksatem, uwzględnione również w niniejszej analizie. Podobnie jak w ramach niniejszej analizy, nie zidentyfikowano porównań z pozostałymi klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, tj. z cyklosporyną oraz acytretyną, jednak przeprowadzenie przez autorów analizy metaanalizy sieciowej umożliwiło pośrednie porównanie adalimumabu z tymi technologiami.

Wyniki bezpośredniego porównania adalimumabu z metotreksatem pod względem dwóch najważniejszych punktów końcowych - pierwszorzędowego punktu końcowego jakim jest odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 90, oraz drugorzędowego punktu końcowego w postaci odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75, zobrazowano na poniższych wykresach typu forest-plot, wygenerowanych przez autorów opracowania Sbidian 2020 w programie Review Manager 5 (RevMan 5) Version 5.3. Wyniki dla obu punktów końcowych wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu względem metotreksatu.

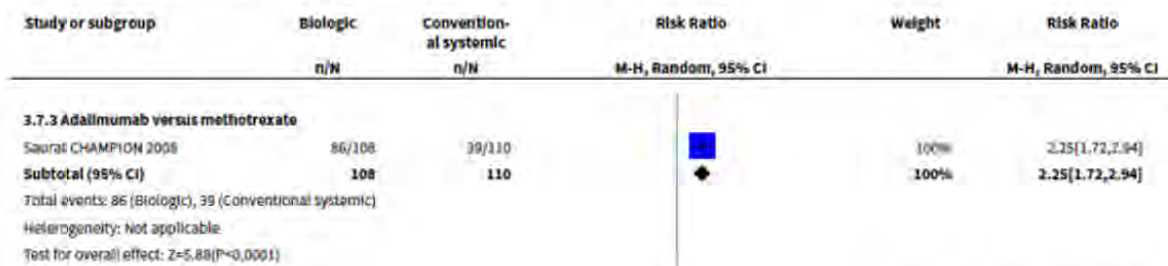
Szczegółowe wyniki przedstawiono na wykresach poniżej (Rys. 1 i Rys. 2).

Rys. 1. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 90 - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.



Źródło: Sbidian 2020

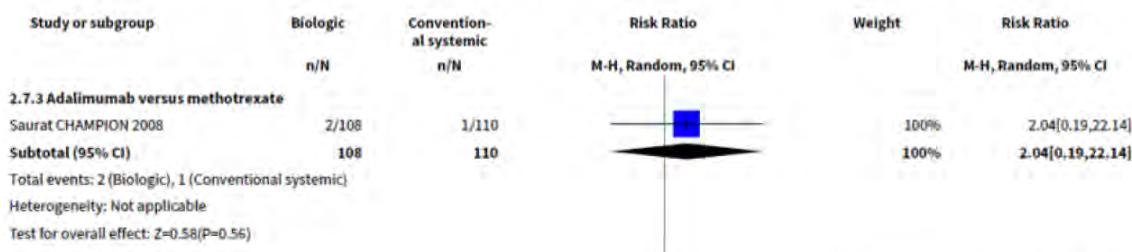
Rys. 2. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.



Źródło: Sbidian 2020

Pod względem drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. odsetka pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem i metotreksatem. Szczegółowe dane przedstawiono na Rys. 3.

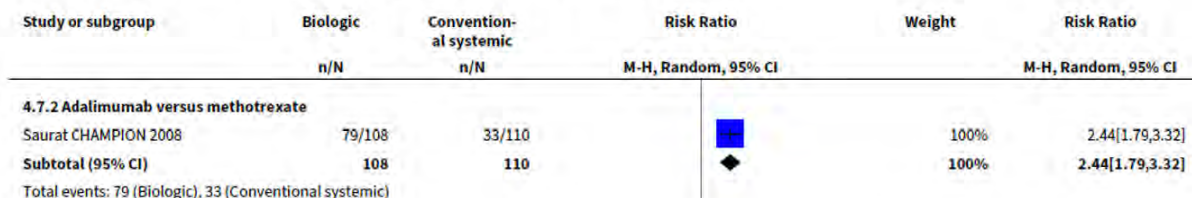
Rys. 3. Odsetek pacjentów, u których występują poważne zdarzenia niepożądane - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.



Źródło: Sbidian 2020

Pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA mieszczący się w zakresie od 0 (brak aktywności choroby) do 1 (minimalna aktywność choroby) uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy adalimumabu - szczegóły przedstawiono na Rys. 4.

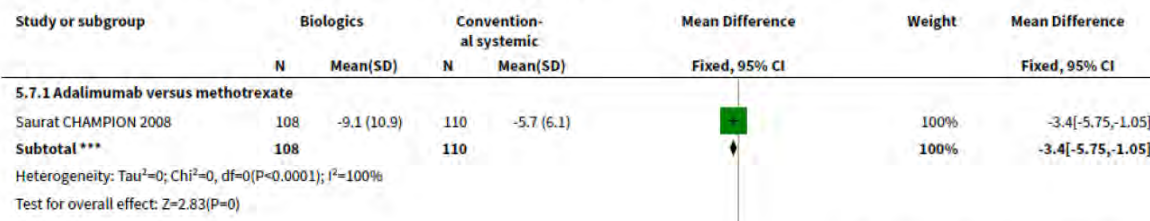
Rys. 4. Odsetek pacjentów osiągających wynik PGA mieszczący się w zakresie 0-1- porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.



Źródło: Sbidian 2020

Pod względem poprawy jakości życia mierzonej jako zmiana punktacji w kwestionariuszu DLQI odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy adalimumabu. Szczegóły przedstawiono na Rys. 5.

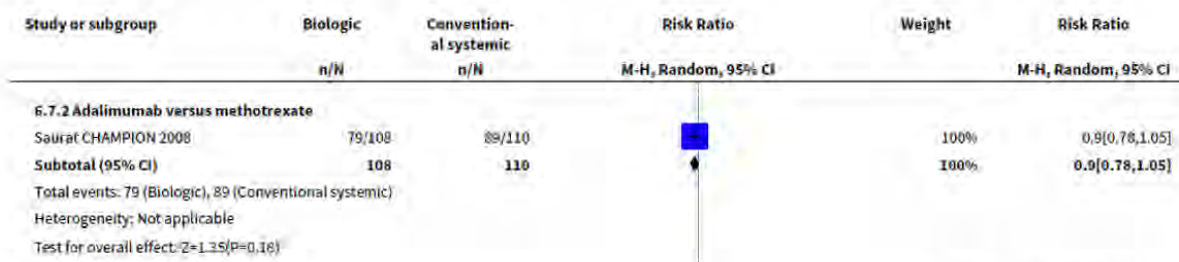
Rys. 5. Jakość życia (zmiana wartości DLQI względem wartości początkowej) - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.



Źródło: Sbidian 2020

Pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegóły przedstawiono na Rys. 6.

Rys. 6. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.



Źródło: Sbidian 2020

4.2 Porównanie pośrednie - metaanaliza sieciowa

Poniżej, w postaci matrycy, zobrazowano względne efekty interwencji oszacowane na podstawie modelu metaanalizy sieciowej dla wskaźnika łuszczycy (PASI) 90 i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), a także dla PASI 75 i SAE. Metaanaliza sieciowa umożliwiła pośrednie porównanie adalimumabu ze wszystkimi trzema technologiami opcjonalnymi. W opracowaniu Sbidian 2020 matryce obejmują wszystkie analizowane w tym opracowaniu interwencje - na użytek niniejszej analizy wyselekcjonowano wyłącznie wyniki dla interwencji będących jej przedmiotem. Wszystkie wyniki mierzono na etapie indukcji (ocena od 8 do 24 tygodni po randomizacji). Leki są zgłaszane w kolejności według rankingu głównych korzyści. Każda komórka zawiera współczynnik ryzyka (RR) i 95% przedział ufności dla dwóch głównych wyników (odpowiednio PASI 90 i SAE oraz PASI 75 i SAE) interwencji w odpowiedniej kolumnie w porównaniu z poziomem klasy w odpowiednim wierszu. Górny trójkąt obrazuje różnice pod względem częstości występowania SAE, natomiast trójkąt dolny - różnice pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź odpowiednio PASI 90 i PASI 75. Wartości RR większe niż 1 dla dolnego trójkąta i mniejsze niż 1 dla górnego trójkąta są korzystne dla terapii po lewej stronie. Istotnie statystycznie wyniki są zaznaczone na szaro.

Pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI 90 adalimumab był istotnie statystycznie skuteczniejszy od wszystkich trzech klasycznych terapii systemowych, tj. cyklosporyny, metotreksatu i acytretyny (Tab. 11). W przypadku odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75, adalimumab był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż acytretyna i metotreksat oraz porównywalnie skuteczny względem cyklosporyny (Tab. 12). Zarówno częstość występowania działań niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy adalimumabem i wszystkimi trzema klasycznymi terapiami systemowymi (Tab. 11 i Tab. 12).

Tab. 11. PASI 90/SAE - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) ADA vs CICLO, MTX i ACI.

adalimumab	0,67 (0,08; 5,28)	2,26 (0,95; 5,39)	0,64 (0,08; 5,47)
1,80 (1,00; 3,26)	cyklosporyna	x	x

1,82 (1,34; 2,47)	x	metotreksat	x
8,36 (1,46; 47,81)	x	x	acytretyna

Tab. 12. PASI 75/SAE - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) ADA vs CICLO, MTX i ACI.

adalimumab	0,82 (0,65; 1,02)	0,96 (0,86; 1,06)	1,11 (0,66; 1,85)
1,18 (0,73; 1,90)	cyklosporyna	x	x
1,52 (1,14; 2,03)	x	metotreksat	x
1,95 (1,26; 3,02)	x	x	acytretyna

Pod względem odsetka pacjentów osiągających wynik PGA w zakresie od 0 (brak aktywności choroby) do 1 (minimalna aktywność choroby) adalimumab był istotnie statystycznie skuteczniejszy od dwóch klasycznych terapii systemowych, tj. cyklosporyny i acytretyny. Dla porównania z metotreksatem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami (Tab. 13). Jakość życia, mierzona jako zmiana wartości w kwestionariuszu DLQI możliwa była do porównania tylko pomiędzy adalimumabem i metotreksatem - w przypadku tego porównania uzyskano wynik nieistotny statystycznie (Tab. 13).

Tab. 13. PGA 0-1/QoL - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) ADA vs CICLO, MTX i ACI.

adalimumab	-0,06 (-0,46; 0,34)	x	x
1,51 (1,08; 2,11)	cyklosporyna	x	x
1,66 (0,79; 3,48)	x	metotreksat	x
6,26 (1,38; 28,42)	x	x	acytretyna

5 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia adalimumabu i metotreksatu - jednego z komparatorów dla adalimumabu wyłonionego w drodze analizy problemu decyzyjnego [APD Hyrimoz], dla którego zidentyfikowano porównanie bezpośrednie - badanie CHAMPION.

5.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- zmienne binarne:
 - procentowa poprawa pod względem indeksu PASI;
 - odsetek pacjentów z wartością PGA w zakresie 0-1;
 - odsetek pacjentów osiagających:
 - PASI50;
 - PASI75;
 - PASI90;
 - PASI100;
 - zmienne ciągłe:
 - średnia bezwzględna zmiana pod względem wartości PASI;
 - jakość życia mierzona za pomocą:
 - DLQI;
 - EQ5D VAS.

5.1.1 Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI

W zakresie odsetka pacjentów osiagających PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100 w 16. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do metotreksatu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (RR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Odsetek pacjentów z poszczególnymi wartościami PASI - 16 tydzień.

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PASI50	95/108 (88,0%)	68/110 (61,8%)	1,42 (1,21; 1,67)	<0,0001	26,14 (15,19; 37,10)	<0,0001	3,82 (2,70; 6,58)
PASI75	86/108 (79,6%)	39/110 (35,5%)	2,25 (1,72; 2,94)	<0,0001	44,18 (32,44; 55,91)	<0,0001	2,26 (1,79; 3,08)
PASI90	55/108 (50,9%)	15/110 (13,6%)	3,73 (2,25; 6,19)	<0,0001	37,29 (25,89; 48,69)	<0,0001	2,68 (2,05; 3,86)

Punkt końcowy	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PASI100	18/108 (16,7%)	8/110 (7,3%)	2,29 (1,04; 5,05)	0,0395	9,39 (0,85; 17,94)	0,0311	10,65 (5,58; 117,29)

RR - ryzyko względne (ang. *risk ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

5.1.2 Odsetek pacjentów z PGA 0-1

W zakresie odsetka pacjentów osiągających wynik PGA w zakresie 0-1 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do metotreksatu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (RR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Odsetek pacjentów z PGA 0-1.

Czas pomiaru	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
16 tyg.	73,1/108 (67,7%)	30/110 (27,3%)	2,48 (1,78; 3,46)	<0,0001	40,41 (28,29; 52,54)	<0,0001	2,47 (1,90; 3,54)

RR - ryzyko względne (ang. *risk ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

5.1.3 Odsetek pacjentów z poprawą PASI

W zakresie odsetka pacjentów osiągających poprawę pod względem wyniku PASI odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do metotreksatu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako ryzyko względne (RR), jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Procentowa poprawa PASI.

Czas pomiaru	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
16 tyg.	80,8/108 (74,8%)	54,3/110 (49,4%)	1,52 (1,22; 1,89)	0,0002	25,45 (13,03; 37,87)	0,0001	3,93 (2,64; 7,68)

RR - ryzyko względne (ang. *risk ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

5.1.4 Średnia bezwzględna zmiana PASI

W zakresie średniej bezwzględnej zmiany wartości PASI w 16. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do metotreksatu. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Średnia bezwzględna zmiana PASI - 16. tydzień.

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
zmiana PASI	108	-16,70	8,80	110	-10,90	8,30	-5,80 (-8,07; -3,53)	<0,0001

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach

5.1.5 Jakość życia

W zakresie zmiany jakości życia w 16. tygodniu, mierzonej za pomocą skal DLQI oraz EQ-5D VAS odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących adalimumab w odniesieniu do metotreksatu. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Jakość życia - 16. tydzień.

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
DLQI total	108	-9,10	10,90	110	-5,70	6,10	-3,40 (-5,75; -1,05)	0,0050
EQ-5D-VAS	108	21,40	25,72	110	11,50	26,76	9,90 (2,93; 16,87)	0,0058

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach

5.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia adalimumabem w odniesieniu do metotreksatu na podstawie badania CHAMPION.

W zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem i metotreksatem, co wskazuje na porównywalność interwencji pod względem tych punktów końcowych. Również w zakresie poszczególnych raportowanych zdarzeń niepożądanych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic, z wyjątkiem infekcji wirusowych, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie metotreksatu. Szczegóły przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Profil bezpieczeństwa - adalimumab vs metotreksat - badanie CHAMPION.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR		RD		NNTH (95% CI)
			RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
zdarzenia niepożądane ogółem	79/107 (73,8%)	90/110 (81,8%)	0,90 (0,78; 1,04)	0,1596	-7,99 (-19,00; 3,03)	0,1553	-
poważne zdarzenia niepożądane	2/107 (1,9%)	1/110 (0,9%)	2,06 (0,19; 22,34)	0,5537	0,96 (-2,16; 4,08)	0,5464	-
poważne infekcje	0/107 (0,0%)	0/110 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,79; 1,79)	1,0000	-

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR		RD		NNTB (95% CI)
			RR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1/107 (0,9%)	6/110 (5,5%)	0,17 (0,02; 1,40)	0,0997	-4,52 (-9,14; 0,10)	0,0551	-
infekcje, inne niż poważne	51/107 (47,7%)	46/110 (41,8%)	1,14 (0,85; 1,53)	0,3874	5,85 (-7,37; 19,06)	0,3858	-
zapalenie nosogardzieli	30/107 (28,0%)	26/110 (23,6%)	1,19 (0,75; 1,87)	0,4598	4,40 (-7,24; 16,04)	0,4586	-
ból głowy	14/107 (13,1%)	12/110 (10,9%)	1,20 (0,58; 2,47)	0,6224	2,18 (-6,47; 10,82)	0,6220	-
świąd	4/107 (3,7%)	2/110 (1,8%)	2,06 (0,38; 10,99)	0,3994	1,92 (-2,46; 6,30)	0,3898	-
katar	3/107 (2,8%)	4/110 (3,6%)	0,77 (0,18; 3,36)	0,7294	-0,83 (-5,53; 3,86)	0,7280	-
nudności	4/107 (3,7%)	8/110 (7,3%)	0,51 (0,16; 1,66)	0,2651	-3,53 (-9,57; 2,50)	0,2513	-
wyciek z nosa	3/107 (2,8%)	0/110 (0,0%)	7,19 (0,38; 137,65)	0,1900	2,80 (-0,76; 6,37)	0,1232	-
infekcja wirusowa	0/107 (0,0%)	6/110 (5,5%)	0,08 (0,00; 1,39)	0,0825	-5,45 (-10,01; -0,90)	0,0188	18,33 (9,99; 110,77)
bóle stawów	6/107 (5,6%)	5/110 (4,5%)	1,23 (0,39; 3,92)	0,7220	1,06 (-4,78; 6,91)	0,7217	-
podwyższenie poziomu γ -glutamylotransferazy	2/107 (1,9%)	0/110 (0,0%)	5,14 (0,25; 105,81)	0,2889	1,87 (-1,23; 4,97)	0,2369	-
podwyższenie poziomu ALAT > 2,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	4/110 (3,6%)	0,11 (0,01; 2,10)	0,1439	-3,64 (-7,52; 0,25)	0,0666	-
podwyższenie poziomu AspAT > 2,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	2/110 (1,8%)	0,21 (0,01; 4,23)	0,3053	-1,82 (-4,86; 1,22)	0,2415	-
podwyższenie poziomu bilirubiny całkowitej > 1,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	4/110 (3,6%)	0,11 (0,01; 2,10)	0,1439	-3,64 (-7,52; 0,25)	0,0666	-

RR - ryzyko względne (ang. *risk ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W niniejszym rozdziale zobrazowano dane dla 9 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania adalimumabu w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Opisano:

- metodykę poszczególnych badań,
- charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną, w szczególności w odniesieniu do odsetka pacjentów nieleczonych uprzednio biologicznie,
- charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby biorące udział w badaniu, ze szczególnym uwzględnieniem dawkowania i sposobu podawania leku (w przypadku, gdy leczenie było prowadzone zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL], w tabeli podawano taką informację),
- kryteria włączenia/wykluczenia z badania,
- testowaną hipotezę (superiority/non-inferiority/inne - biorąc pod uwagę, że analizy dotyczą efektywności i bezpieczeństwa leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki, a więc zbierane dane często mają charakter retrospektywny i opierają się na wpisach z rejestrów lub rekordach medycznych pacjentów, należy się spodziewać, że hipoteza nie będzie podana),
- wykaz wszystkich ocenianych punktów końcowych,
- odsetek osób, które przerwały leczenie przed zakończeniem badania, wraz z przyczynami przerwania, o ile zostały opisane,
- źródła finansowania badań,
- wyniki w zakresie najważniejszych zmiennych,
- wnioski.

Ze względu na niezidentyfikowanie badań ściśle odpowiadających pod względem charakterystyki populacji tej wnioskowanej, zdecydowano się uwzględnić w analizie również badania, w których adalimumab był pierwszą linią leczenia biologicznego tylko u części pacjentów.

Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych, tj. wyniku PASI 75, PASI 90, DLQI, PGA. Analizę wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji przedstawiono w osobnym rozdziale poświęconym poszerzonej analizie bezpieczeństwa (rozdział 7).

Szczegółowe dane na temat metodyki i charakterystyki zidentyfikowanych badań przedstawiono w Tab. 20, natomiast wyniki i wnioski - w Tab. 21.

Tab. 20. Zestawienie badań z zakresu efektywności praktycznej - charakterystyka i metodyka.

Nazwa/kod badania	Finansowanie	Metodyka badania	Charakterystyka	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Wszystkie oceniane punkty końcowe	Odsetek osób, które przerwały leczenie
DermaReg (Svedbom 2019)	Stockholm County Council, the Swedish Research Council i Swedish Psoriasis Foundation	Typ badania Prospektywny rejestr pacjentów od 2008 r. Testowana hipoteza Brak danych	Populacja 926 kandydatów do leczenia systemowego 199: ADA 57,3% nieleczonych wcześniej biologicznie. Procedury ADA, ETN lub MTX podawane zgodnie z zapisami ChPL.	Kryteria włączenia Do badania włączono wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie ADA, ETN lub MTX. Pacjenci mogą być poddawani więcej niż jednemu leczeniu jednocześnie i dlatego mogą być przypisani do więcej niż jednej grupy terapeutycznej. Jednak uwzględniono tylko pierwszy epizod leczenia poszczególnymi terapiami. Dlatego wszyscy badani pacjenci byli naiwni na analizowaną terapię w danym epizodzie. Kryteria wykluczenia Brak danych	Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire (PASE), Dermatology Life Quality Index (DLQI), the EuroQol 5 Dimension 3 Level questionnaire (EQ-5D 3L), 16 the Montgomery-Asberg Samoocena depresji i wartości laboratoryjne, Odsetek pacjentów stosujących porównywane substancje w danym czasie (drug survival)	Brak danych
ESPRIT (Menter 2015; Menter 2017)	AbbVie	Typ badania 10-letni międzynarodowy prospektywny rejestr obserwacyjny (wyniki dla 7. roku). Testowana hipoteza Brak danych	Populacja 6051 z przewlekłą łuszczycą plackowatą leczonych ADA. B.d. na temat wcześniejszego leczenia biologicznego. Procedury ADA podawany zgodnie z zapisami ChPL	Kryteria włączenia Kwalifikującymi się pacjentami byli dorośli (≥ 18 lat) z przewlekłą łuszczycą plackowatą, którym przepisano adalimumab zgodnie z lokalną etykietą produktu, którzy podpisali świadomą zgodę przed zebraniem danych związanych z rejestrtem i spełniali 1 z następujących kryteriów wejściowych: (1) zainicjowali adalimumab w ciągu 4 tygodni przed wpisem do rejestru; lub (2) wcześniej rozpoczęli leczenie adalimumabem i nie przerwali go przez min. 70 kolejnych dni lub wcześniej uczestniczyli w badaniu klinicznym dotyczącym adalimumabu sponsorowanym przez firmę AbbVie i nie odstawiali leku przez dłużej niż 70 kolejnych dni po zakończeniu badania. Kryteria wykluczenia Brak danych	Zdarzenia niepożądane, ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów i infekcji; krzywe Kaplana-Meiera dla zakończenia udziału w rejestrze lub zakończenia leczenia badanym lekiem, standaryzowane wskaźniki śmiertelności; Patient's Global Assessment (PGA) 0-1, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), odsetek pacjentów przerywających leczenie	10,6% w przypadku wszystkich leczonych i 13,1% w przypadku pacjentów nowo rozpoczynających leczenie.

Nazwa/kod badania	Finansowanie	Metodyka badania	Charakterystyka	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Wszystkie oceniane punkty końcowe	Odsetek osób, które przerwały leczenie
PSOLAR (Strober 2016)	Janssen Scientific Affairs	<p>Typ badania Globalny, prospektywny rejestr, obejmujący dane zbierane w ramach zobowiązania się do oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu leków do obrotu.</p> <p>Testowana hipoteza Brak danych</p>	<p>Populacja 2541 nowych użytkowników w ramach rejestru tuszczycy 662: ADA 35,2% nieleczonych wcześniej biologicznie. Włączeni pacjenci musieli otrzymywać lub kwalifikować się do otrzymywania konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych lub biologicznych.</p> <p>Procedury Leki (guselkumab, infliksymab, ustekinumab, etanercept, adalimumab, inne biologiczne, konwencjonalne leki systemowe lub inhibitor IL-17) stosowane zgodnie z ChPL.</p>	<p>Kryteria włączenia Diagnoza tuszczycy. Aktualne przyjmowanie Tremfya lub inhibitora interleukiny-17 (IL-17) (na przykład sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) lub planowane rozpoczęcie leczenia preparatem Tremfya lub inhibitorem IL-17 w momencie ich rejestracji. Pacjenci, którzy ukończyli wcześniej udział w PSOLAR, mogą zostać ponownie zapisani, o ile otrzymują lub rozpoczynają leczenie lekiem Tremfya lub inhibitorem IL-17.</p> <p>Kryteria wykluczenia Odmowa zgody lub niechęć do odpowiadania na prośbę o udzielenie długoterminowych informacji w wymaganym terminie Obecny lub planowany udział w badaniu klinicznym z badanymi lekami nie wprowadzonymi na rynek lub udział w sponsorowanym przez firmę Janssen badaniu klinicznym z udziałem leków wprowadzonych na rynek.</p>	Zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, Physicians global assessment of disease activity (PGA), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), zajęcie powierzchni ciała, Dermatology Life Quality Index (DLQI), EuroQOL quality of life assessment, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Brak danych

Nazwa/kod badania	Finansowanie	Metodyka badania	Charakterystyka	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Wszystkie oceniane punkty końcowe	Odsetek osób, które przerwały leczenie
PsoRA	Granty od Pfizer i Austrian Society of Dermatology and Venereology (Bioderm)	Typ badania Retrospektywna wielośrodkowa analiza w oparciu o dane z Psoriasis Registry Austria (PsoRA) przeprowadzona w celu określenia skuteczności anty-TNF- α u pacjentów w okresie 9 lat. Testowana hipoteza Brak danych	Populacja 827 pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (1026 cykli leczenia) 460: ADA B.d. nt. wcześniejszego leczenia biologicznego. Procedury ADA, ETA, IFX stosowane zgodnie z ChPL.	Kryteria włączenia Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą łuszczycą plackowatą leczoną co najmniej jednym cyklem leczenia adalimumabem, etanerceptem i (lub) infliksymabem. Kryteria wykluczenia Brak danych	Zdarzenia niepożądane, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) i redukcja PASI (tj. całkowita remisja (CR) i redukcja PASI o 90% (PASI 90), 75% (PASI 75), 50% (PASI 50) i <50% (PASI <50) Odsetek pacjentów stosujących porównywane substancje w danym czasie (drug survival) Odsetek pacjentów przerywających leczenie + przyczyny przerwania leczenia	W okresie obserwacji leczenie przerwano w 176 z 460 (38,3%) cykli ADA, 245 z 501 (48,9%) cykli ETA i 48 z 58 (82,8%) cykli IFX. Głównym powodem przerwania leczenia była utrata odpowiedzi w sumie w 140 (13,7%) cyklach, w tym w 45 (9,8%) cyklach ADA, 81 (16,2%) ETA i 14 (24,1%) IFX. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia odpowiednio w 17 (3,7%) cyklach ADA, 27 (5,4%) ETA i 7 (12,1%) IFX.
Leman 2019	AbbVie	Typ badania Prospektywne badanie obserwacyjne w Wielkiej Brytanii. Testowana hipoteza Brak danych	Populacja 143 wcześniej nieleczonych biologicznie pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, leczonych adalimumabem w praktyce klinicznej. Procedury ADA stosowany zgodnie z ChPL.	Kryteria włączenia Pacjenci z łuszczycą, którzy mieli rozpocząć leczenie adalimumabem zgodnie z kryteriami NICE (tj. choroba o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [zdefiniowana przez całkowity wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy [PASI] ≥ 10 i DLQI ≥ 10]. Kryteria wykluczenia Pacjenci, którzy nie byli biologicznie naiwni, odmówili zgody lub nie byli w stanie/nie chcieli wypełnić kwestionariuszy badania, zostali wykluczeni.	Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek osób z odpowiedzią DLQI w tygodniu 16, definiowanych jako pacjent zgłaszający zmniejszenie DLQI o ≥ 5 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik DLQI 0. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w DLQI, Short-Form-12 (SF-12) SAPASI (Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), FSFI (Female Sexual Function Index) lub IIEF (International Index of Erectile Function), oraz CBI (Cutaneous Body Image) i PASI w 4 i 16 tygodniu oraz 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia adalimumabem	Brak danych

Nazwa/kod badania	Finansowanie	Metodyka badania	Charakterystyka	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Wszystkie oceniane punkty końcowe	Odsetek osób, które przerwały leczenie
Khobzey 2017	AbbVie	<p>Typ badania Wieloośrodkowe, jednoramienne prospektywne badanie po wprowadzeniu do obrotu przeprowadzone w 8 krajach.</p> <p>Testowana hipoteza Brak danych</p>	<p>Populacja 506 pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego kwalifikujących się do leczenia adalimumabem z łuszczycą paznokci lub skóry głowy (NAPSI \geq 10; PSSI \geq 10).</p> <p>Procedury Stosowanie ADA zgodnie z ChPL.</p>	<p>Kryteria włączenia Pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego kwalifikujący się do leczenia produktem Humira zgodnie z lokalną etykietą produktu i wytycznymi dotyczącymi refundacji Znaczące łuszczycowe zmiany na paznokciach (całkowity wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci w skali NAPSI dłoni i stóp \geq 10) i/lub znaczące łuszczycowe zapalenie skóry głowy (wskaźnik nasilenia łuszczycy skóry głowy w skali PSSI \geq 10) Dorośli (\geq 18 lat) Negatywny wynik testu przesiewowego na gruźlicę (TB) lub profilaktyka gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi Chęć wyrażenia świadomej zgody, jeśli wymagają tego lokalne przepisy prawa</p> <p>Kryteria wykluczenia Przeciwwskazania określone w najnowszej wersji lokalnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Udział w innym badaniu klinicznym/obserwacyjnym</p>	<p>Pierwszorzędowy: zmiana Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) w 12. m-cu w stosunku do wartości wyjściowej Drugorzędowe: zmiana Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), całkowita remisja w obrębie paznokci, dobra odpowiedź kliniczna dotycząca skóry głowy, całkowita remisja w obrębie skóry głowy, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), osiągnięcie PASI 90, 75, 50, zmiana Dermatology Life Quality Index (DLQI), związek jakości życia z poprawą kliniczną, analiza bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane)</p>	<p>Brak danych. Przyczyny przerwania badania nie były systematycznie zbierane. Pięciu uczestników zostało utraconych z obserwacji po wizycie początkowej i nie miało żadnych wpisów dotyczących leczenia adalimumabem i zostało wykluczonych z pełnego zestawu analiz (FAS).</p>

Nazwa/kod badania	Finansowanie	Metodyka badania	Charakterystyka	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Wszystkie oceniane punkty końcowe	Odsetek osób, które przerwały leczenie
Chiricozzi 2016	Brak informacji o finansowaniu	Typ badania Jednośrodkowe retrospektywne badanie w warunkach rzeczywistych z okresem obserwacji do 9 lat. Testowana hipoteza Brak danych	Populacja 316 pacjentów otrzymujących adalimumab w okresie obserwacji (117 z PsO i 199 z PsA) 31,6% nieleczonych wcześniej biologicznie. Procedury Stosowanie ADA zgodnie z ChPL.	Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego przewlekłym ŁZS lub z czynnym i postępującym ŁZS, u których nie udało się odpowiednio zareagować na wcześniejsze interwencje, w tym terapie biologiczne.	Wskaźnik obszaru i nasilenia łuszczycy 75/90/100 (PASI), punktacja wizualnej skali analogowej (VAS) dla nasilenia bólu stawów (tylko dla pacjentów z ŁZS) i zdarzeń niepożądanych (AE), analiza bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane), predyktory przerwania leczenia, stan stosowania adalimumabu w trakcie obserwacji (tj. odsetek pacjentów którzy przerwali leczenie + przyczyny przerwania leczenia)	41,9%. Przyczyny przerwania leczenia: 23,1% - brak skuteczności, 5,1% - zdarzenia niepożądane, 6,0% - zmiana ośrodka terapeutycznego, 3,0% - utrata z obserwacji, 3,4% - inne.
Armesto 2015	Brak informacji o finansowaniu	Typ badania Retrospektywne wielośrodkowe badanie. Testowana hipoteza Brak danych	Populacja 74 pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych adalimumabem nieprzerwanie przez okres od 6 do 36 miesięcy nieleczonych wcześniej biologicznie. Procedury Stosowanie ADA zgodnie z ChPL.	Kryteria włączenia Wszyscy kolejni pacjenci obojga płci w wieku 18 lat lub starsi, z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie zareagowali na konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe lub inne czynniki biologiczne, u których leczenie adalimumabem było wskazane przez dermatologa prowadzącego podstawa specyfikacji technicznych produktu. Wymagany czas wymywania między leczeniem poprzednimi lekami biologicznymi a rozpoczęciem leczenia adalimumabem wyniósł 2 miesiące. Kryteria wykluczenia Brak danych	PASI 75, 90, i 100, zdarzenia niepożądane, potrzeba intensyfikacji leczenia, odsetek pacjentów przerywających leczenie + przyczyny przerwania leczenia, prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia według powodów przerwania leczenia adalimumabem	26%. Przyczyny przerwania leczenia: 4% - całkowita remisja, 4% - zdarzenia niepożądane, 14% - utrata skuteczności, 3% - utrata z obserwacji, 1% - ciąża.

Nazwa/kod badania	Finansowanie	Metodyka badania	Charakterystyka	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania	Wszystkie oceniane punkty końcowe	Odsetek osób, które przerwały leczenie
Lopez-Ferrer 2013	Brak informacji o finansowaniu	<p>Typ badania Retrospektywne, kohortowe badanie przeprowadzone w Hiszpanii.</p> <p>Testowana hipoteza Brak danych</p>	<p>Populacja 119 pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych adalimumabem w codziennej praktyce klinicznej.</p> <p>Wszyscy pacjenci przed leczeniem adalimumabem otrzymali co najmniej jedno leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat, acytretynę i psoralen-ultrafiolet A i/lub mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali ich.</p> <p>41,2% pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie.</p> <p>Procedury Stosowanie ADA zgodnie z ChPL.</p>	<p>Kryteria włączenia Wszyscy pacjenci przed leczeniem adalimumabem otrzymali co najmniej jedno leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat, acytretynę i psoralen-ultrafiolet A i/lub mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali ich.</p> <p>Kryteria wykluczenia Brak danych</p>	Skuteczność leczenia adalimumabem oceniano na podstawie wskaźników odpowiedzi PASI 75 i PASI 90 po 16 tygodniach, po 6 miesiącach, po roku i po 2 latach; bezpieczeństwo oceniano poprzez raportowanie zdarzeń niepożądanych; odsetek pacjentów stosujących adalimumab w danym czasie (drug survival), przyczyny przerwania leczenia, częstość podawania adalimumabu	<p>41%, w tym 8% z powodu braku skuteczności, 18% - utraty odpowiedzi, 4% - zdarzeń niepożądanych i 10% - decyzji pacjenta.</p> <p>Spośród pacjentów naiwnych na leczenie biologiczne leczenie przerwało 37%, natomiast spośród leczonych wcześniej biologicznie - 44%.</p>

Tab. 21. Zestawienie badań z zakresu efektywności praktycznej - wyniki i wnioski.

Nazwa/kod badania	Wyniki		Wnioski
DermaReg (Svedbom 2019)	PASI	<p>Bezwzględna wartość:</p> <p>ADA: 2,69 (95% CI: 2,18; 3,20)</p> <p>MTX: 4,92 (95% CI: 4,48; 5,37)</p>	W praktyce klinicznej adalimumab przewyższa MTX.

Nazwa/kod badania	Wyniki		Wnioski
	DLQI	Bezwzględna wartość: ADA: 3,64 (95% CI: 3,00; 4,28) MTX: 4,62 (95% CI: 4,04; 5,20)	
ESPRIT (Menter 2015; Menter 2017)	PGA	PGA 0-1: osiągnęło 50% pacjentów podczas każdej wizyty rocznej. 84. m-c: 81,8% pacjentów z wynikiem PGA 0-1.	Obserwowana skuteczność adalimumabu zwiększyła się lub pozostała stabilna przez 7 lat w rejestrze. Ponieważ rejestr został zaprojektowany w celu zrozumienia długoterminowej skuteczności adalimumabu poza RCT, a nawet po zaprzestaniu stosowania ADA, wyniki mogą być zakłócone przez pacjentów niekoniecznie otrzymujących ADA w momencie oceny i przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.
	DLQI	Oceniano tylko wśród amerykańskich pacjentów. 7,6 (95% CI: 7,4; 7,8) Średnia zmiana wyników DLQI od wizyty początkowej wynosiła co najmniej -3,1, a poprawa utrzymywała się przez pierwsze 7 lat prowadzenia rejestru.	
PSOLAR (Strober 2016)	PGA	PGA 0-1: 6. m-c: 50,1% (vs 16,5% wyjściowo); 12. m-c: 56,5% (vs 18,3% wyjściowo). ≥ 2-punktowa redukcja PGA: 6. m-c: 40,4%; 12. m-c: 42,4%.	Analiza była ukierunkowana na porównanie TNFi z ustekinumabem, jednak można zaobserwować poprawę pod względem PGA i DLQI w grupie adalimumabu względem wartości wyjściowych. Pacjenci w grupie ADA stosowali ten lek po raz pierwszy, jednak mogli wcześniej stosować inny lek biologiczny (64,8%), co jest ograniczeniem badania.
	DLQI	Średnia poprawa DLQI (SD): 6. m-c: 4,5 (6,65); 12. m-c: 4,9 (6,73). DLQI 0/1: 6. m-c: 43,5% (vs 10,6% wyjściowo); 12. m-c: 50,0% (vs 11,6% wyjściowo).	
PsoRA	PASI	PASI 75: 264/406 (65%) PASI 90: 145/406 (35,7%) Średnia redukcja PASI: 3,1 (n=406) w 4. m-cu, 2,8 (n=363) w 6. m-cu, 2,4 (n=259) w 12. m-cu, 2,3 (n=25) w 48. m-cu.	Istotna poprawa pod względem wyniku PASI.
Leman 2019	DLQI	Odpowiedź DLQI po 16 tyg., zdefiniowana jako redukcja wyniku o ≥5 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub DLQI = 0: 90,0% (95% CI: 80,8%; 94,6%). Różnica w 6. m-cu w stosunku do wartości wyjściowych: -13,63 (95% CI: -15,29; -11,97).	Istotna poprawa jakości życia pacjentów mierzonej za pomocą kwestionariusza DLQI.

Nazwa/kod badania	Wyniki		Wnioski
Khobzey 2017	DLQI	<p>Wizyta 1: 20. Wizyta 4: 1,5. Zmiana o -91,2%. Wynik \leq 5: wizyta 4.: 94,1% (vs 3,3% wyjściowo). Wynik $>$ 5: wizyta 4.: 5,9% (vs 96,7% wyjściowo).</p>	<p>Wydaje się, że adalimumab jest skutecznym sposobem leczenia łuszczycy skóry głowy i paznokci u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i poprawia zarówno obiektywne wskaźniki kliniczne (NAPSI i PSSI), jak i jakość życia pacjentów.</p>
Chiricozzi 2016	PASI	<p>Wyniki dla samej łuszczycy (N=117) PASI 75: 12 tydz.: 72,1%; 24 tydz.: 76,8%; 1 rok: 86,1%. PASI 90: 12 tydz.: 64,4%; 24 tydz.: 66,7%; 1 rok: 73,4%.</p>	<p>Wyniki 9-letnich doświadczeń z pacjentami otrzymującymi adalimumab w warunkach codziennej praktyki są zgodne z długoterminową skutecznością i dobrą tolerancją adalimumabu wykazaną w RCT i badaniach obserwacyjnych.</p>
Armesto 2013	PASI	<p>16 tyg. PASI 75: 95,7%. PASI 90: 78,7%.</p>	<p>Skuteczność nie różniła się u pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie w porównaniu z pacjentami, którzy wcześniej nie byli wcześniej leczeni biologicznie. Leczenie adalimumabem było skuteczne u pacjentów, u których choroba była oporna na konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe lub inne leki biologiczne.</p>
Lopez-Ferrer 2013	PASI	<p>PASI 75 w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia i bezwzględne wartości PASI utrzymujące się $<$5: 81 (68%). PASI 75: 16. tydz.: 64% (76/119), 6. m-c: 67% (71/106), 1. rok: 76% (64/84), 2. rok: 83% (55/66). PASI 90: 16. tydz.: 49% (58/119), 6. m-c: 60% (62/103), 1. rok: 70% (59/84), 2. rok: 71% (47/66).</p>	<p>Adalimumab cechuje duża skuteczność pod względem odpowiedzi PASI 75 i PASI 90, nawet w horyzoncie czasowym 2 lat. Odpowiedzi były wyższe w przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio biologicznie (populacja wnioskowana w niniejszej analizie) w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię biologiczną.</p>

Nazwa/kod badania	Wyniki	Wnioski
	<p>Wskaźniki odpowiedzi PASI 75 były wyższe u pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie po 16 tygodniach (42/49 vs. 34/70, P <0,0001), 6 miesiącach (37 / 46 vs 34/60, P = 0,0178) i 1 roku (34/38 vs 30/46, P = 0,0093). Wskaźniki odpowiedzi PASI 90 były również wyższe u pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie w tygodniu 16 (30/49 vs. 28/70, P = 0,0226), 6 miesięcy (33/44 vs. 29/59, P = 0,0080) i 1 rok (32/38 vs. 27/46, P = 0,0109).</p>	

Dane dotyczące skuteczności z rzeczywistych badań obserwacyjnych mają wartość dodaną, ponieważ pacjenci i strategie leczenia w codziennej praktyce znacznie różnią się od tych w RCT. Znaczący odsetek pacjentów osiągnął PASI75 podczas krótkotrwałego (12-16 tygodni), średnio- (17-28 tygodni) i długotrwałego (≥ 1 roku) leczenia lekami biologicznymi i konwencjonalnymi lekami systemowymi, z wyjątkiem monoterapii acytretyną. W krótkim okresie PASI75 wynosił 35-68% dla adalimumabu. W perspektywie długoterminowej (dane z 1 i 2 lat) PASI75 wynosił 44-89% dla adalimumabu. [Zweegers 2016]

7 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa. Zestawiono wyniki przeglądu baz danych (wykorzystano te same strategie wyszukiwania, które zaprojektowano celem zidentyfikowania opracowań pierwotnych oraz opracowań z zakresu efektywności praktycznej), a także przedstawiono wyniki zidentyfikowane w dwóch bazach z zakresu farmakowigilancji, tj. porejstracyjnego monitorowania bezpieczeństwa leków stosowanych w dawkach terapeutycznych.

7.1 Przegląd baz danych

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeszukiwania baz danych celem zidentyfikowania opracowań z zakresu poszerzonej analizy bezpieczeństwa. Poszukiwano badań innych niż randomizowane badania kliniczne - w szczególności dane z rejestrów dotyczących leczenia lub monitorowania bezpieczeństwa adalimumabu oraz z opracowań dotyczących efektywności praktycznej). Bezpieczeństwo terapii analizowano pod względem kluczowych punktów końcowych, tj. zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, infekcji, poważnych infekcji oraz nowotworów złośliwych.

Tab. 22. Wyniki przeglądu baz danych pod względem opracowań z zakresu poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

Nazwa/kod badania	Metodyka		Wyniki		Wnioski
	Typ badania	Pacjenci			
BADBIR (Iskandar 2016; Yiu 2017)	Kohortowe ≥ 12 m-cy.	5617 z przewlekłą łuszczycą plackowatą 3271: ADA 79,2% nieleczonych wcześniej biologicznie.	Infekcje	Współczynnik zapadalności na poważne zakażenia na 1000 osobolat (95% CI): ADA: 13,78 (11,41; 16,64) ksLMPCh: 14,18 (11,54; 17,41) MTX: 11,98 (8,82; 16,27)	Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wzrostu ryzyka poważnych zakażeń w przypadku terapii ADA w porównaniu z csDMARDs u pacjentów z łuszczycą.
BIOBADADERM (Davila-Seijo 2016; Dauden 2020)	Obserwacyjne w oparciu o dane z rejestru.	2845 z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego 865: ADA.	Wyniki przedstawiono jako l. zdarzeń/N; zapadalność na 1000 pacjentolat (95% CI)		Odnotowano, że ADA ma większe ryzyko niż MTX w odniesieniu do SAE. W pozostałych przypadkach ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy ADA i csDMARDs.
			AE	ADA: 1248/1984; 641 (606-677) ACI: 608/798; 762 (704-825) CIC: 477/310; 1537 (1405-1682) MTX: 1245/1726; 721 (682-762)	
			SAE	ADA: 137/1984; 70 (59-83) ACI: 58/798; 73 (56-94) CIC: 38/310; 122 (89-168) MTX: 99/1726; 5 (3-10)	
			Infekcje	ADA: 274/1984; 141 (125-158) ACI: 50/798; 63 (47-83) CIC: 55/310; 177 (136-231) MTX: 194/1726; 112 (98-129)	

Nazwa/kod badania	Metodyka		Wyniki		Wnioski
	Typ badania	Pacjenci			
			Nowotwory złośliwe	ADA: 40/1984; 21 (15-28) ACI: 21/798; 26 (17-40) CIC: 13/310; 42 (24-72) MTX: 27/1726; 16 (11-23)	
ESPRIT (Menter 2015; Menter 2017)	10-letni międzynarodowy prospektywny rejestr obserwacyjny (wyniki dla 7. roku).	6051 z przewlekłą łuszczycą plackowatą leczonych ADA. B.d. na temat wcześniejszego leczenia biologicznego.	Wyniki przedstawiono jako zapadalność na 100 pacjentolat (%)		Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w ciągu pierwszych 7 lat prowadzenia rejestru, a bezpieczeństwo było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.
			AE	5160 (21,8)	
			SAE	1035 (4,4)	
			AE prowadzące do przerwania ADA	409 (1,7)	
			Poważne infekcje	247 (1,0)	
Nowotwory złośliwe	247 (1,0)				
PSOLAR (Papp 2015; Kalb 2015; Gottlieb 2014)	Globalny, prospektywny rejestr, obejmujący dane zbierane w ramach zobowiązania się do oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu leków do obrotu.	11 466 pacjentów w ramach rejestru łuszczycy 2675: ADA 1610: niebiologiczne inne niż MTX 490: MTX 15,4% nieleczonych wcześniej biologicznie. Włączeni pacjenci musieli otrzymywać lub kwalifikować się do otrzymywania konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych lub biologicznych.	Infekcje	Wynik na na 100 pacjentolat (%) [95% CI] ADA: 102 (1,97%) [1,61-2,39] ksLMPCh inne niż MTX: 40 (1,05%) [0,75-1,43] MTX: 16 (1,28%) [0,73-2,09]	Częstość występowania infekcji była zbliżona pomiędzy adalimumabem a metotreksatem, jak również ksLMPCh innymi niż metotreksat.
PsoRA	Retrospektywna wielośrodkowa analiza w oparciu o dane z Psoriasis Registry Austria (PsoRA) przeprowadzona w celu określenia skuteczności anty-TNF-α u pacjentów w okresie 9 lat.	827 pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (1026 cykli leczenia) 460: ADA B.d. nt. wcześniejszego leczenia biologicznego.	AE prowadzące do przerwania ADA	17/460 (3,7%)	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych miało miejsce w mniej niż 4% przypadków.
Roche 2019	Retrospektywne badanie opisujące 12-letnie doświadczenie w rzeczywistej praktyce.	545 serii leczenia u 269 pacjentów. 211: ADA 37,9% nieleczonych wcześniej biologicznie.	AE prowadzące do przerwania ADA	12/102 (21%) (nieleczeni wcześniej biologicznie)	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych miało miejsce 1/5 przypadków.

Nazwa/kod badania	Metodyka		Wyniki		Wnioski
	Typ badania	Pacjenci			
Iannone 2020	Prospektywne badanie z zakresu bezpieczeństwa w oparciu o włoski rejestr.	512 pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy (286; 55,9%) lub ŁZS (226; 44,1%) 164: ADA 79,9% nieleczonych wcześniej biologicznie	AE	30 (17,9%)	Zdarzenia niepożądane występowały dość rzadko, przy czym poważne zdarzenia niepożądane stanowiły niewiele ponad 1% przypadków.
			SAE	2 (1,2%)	
Khobzey 2017	Wieloośrodkowe, jednoramienne prospektywne badanie postmarketingowe przeprowadzone w Słowenii, Węgrzech, Słowacji, Rumunii, Izraelu, Czechach, Ukrainie i Estonii	506 pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego kwalifikujących się do leczenia adalimumabem z łuszczycą paznokci lub skóry głowy (z wynikiem wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (NAPSI) dłoni i stóp ≥ 10 oraz wskaźnikiem nasilenia łuszczycy skóry głowy (PSSI) ≥ 10)	AE	48 (9,6%)	W badaniu nie stwierdzono żadnych nowych obaw klinicznych ani nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.
			SAE	5 (1%)	
			AE prowadzące do przerwania ADA	35 (7%)	
			Infekcje	1,6%	
Chiricozzi 2016	Jednoośrodkowe retrospektywne badanie świata rzeczywistego z okresem obserwacji do 9 lat.	316 pacjentów otrzymujących adalimumab w okresie obserwacji (117 z PsO i 199 z PsA) 31,6% nieleczonych wcześniej biologicznie	AE prowadzące do przerwania ADA	6/117 (5,1%)	Dane długoterminowe potwierdzają pozytywny profil bezpieczeństwa adalimumabu opisany w piśmiennictwie, przy stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (16,1%). Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna do opisywanej w RCT.
			AE	15/117 (12,9%)	
			Infekcje	5/117 (4,3%)	
Armesto 2013	Retrospektywne wieloośrodkowe badanie pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych adalimumabem nieprzerwanie przez okres od 6 do 36 miesięcy	74 pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie	AE prowadzące do przerwania ADA	4/47 (9,8%)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały u mniej niż 10% pacjentów.
Lopez-Ferrer 2013			AE	48 AE lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wystąpiło u 29/119 pacjentów (24%)	

Nazwa/kod badania	Metodyka		Wyniki		Wnioski
	Typ badania	Pacjenci			
	Retrospektywne, kohortowe badanie przeprowadzone w Hiszpanii	119 pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczeni adalimumabem w codziennej praktyce klinicznej. Wszyscy pacjenci przed leczeniem adalimumabem otrzymali co najmniej jedno leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat, acytretynę i psoralen-ultrafiolet A i / lub mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali ich. 41,2% pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie.	SAE	8/119 (7%)	Korzystny profil bezpieczeństwa - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane u mniej niż ¼ pacjentów, przy czym poważne u 7%, a prowadzące do przerwania leczenia - u 2%.
			Infekcje	19/119 (16%) (w tym 7 poważnych)	
			AE prowadzące do przerwania ADA	1/49 (2%) (nieleczeni wcześniej biologicznie)	

Profil bezpieczeństwa adalimumabu w praktyce klinicznej jest zgodny z profilem obserwowanym w badaniach klinicznych, w których kryteria włączenia są zwykle tak zdefiniowane, aby wyselekcjonować pacjentów z dobrze kontrolowanymi schorzeniami. Istnieją jednak wyraźne różnice między interwencyjnymi badaniami klinicznymi a rejestrami. Ze względu na brak rygorystycznych kryteriów wykluczenia i włączenia pacjenci z rejestru na ogół lepiej odzwierciedlają całą populację. Badania kliniczne zazwyczaj obejmują znacznie więcej wizyt pacjentów, co może wpływać na zgłaszanie zdarzeń niepożądanych; jednakże poważne zdarzenia niepożądane mogą zostać uchwycone zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rejestrze. [Strober 2018]

7.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 23) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Hyrimoz przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 23. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.11.2020) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance		
	Inne niż poważne	Poważne	Łącznie
Choroby krwi i układu limfatycznego	5	6	11
Choroby serca	5	8	13
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Choroby ucha i błędnika	4	5	9
Choroby endokrynologiczne	0	1	1
Choroby oka	12	8	20
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	67	38	105
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	292	62	354
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2	3	5
Choroby układu odpornościowego	6	9	15
Infekcje i choroby pasożytnicze	29	33	62
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	55	10	65
Odchylenia w parametrach badań	24	13	37
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3	4	7
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	70	31	101
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1	16	17
Choroby układu nerwowego	63	27	90
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0	1	1
Kwestie związane z produktem	121	14	135
Choroby psychiczne	25	12	37
Choroby nerek i układu moczowego	3	4	7
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7	4	11
Choroby układu rozrodczego i piersi	26	20	46
Choroby skóry i tkanki podskórnej	138	38	176
Zaburzenia społeczne	0	1	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	1	3	4
Choroby naczyniowe	7	11	18
ŁĄCZNIE	517	174	691

7.3 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania adalimumabu (wyszukiwanie dla produktu Hyrimoz zwróciło wyniki dla substancji aktywnej, a nie konkretnego preparatu). Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategoria zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 24).

Tab. 24. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.11.2020) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	8609
Choroby serca	13 059
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1008
Choroby ucha i błędnika	5020
Choroby endokrynologiczne	1634
Choroby oka	14 399
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	86 225
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	260 273
Choroby wątroby i dróg żółciowych	5815
Choroby układu odpornościowego	11 526
Infekcje i choroby pasożytnicze	114 514
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	80 321
Odchylenia w parametrach badań	42 833
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	13 286
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	89 263
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	20 058
Choroby układu nerwowego	61 423
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	3258
Kwestie związane z produktem	19 773
Choroby psychiczne	22 893
Choroby nerek i układu moczowego	10 296
Choroby układu rozrodczego i piersi	6649
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	44 638
Choroby skóry i tkanki podskórnej	76 640
Zaburzenia społeczne	3388
Procedury chirurgiczne i medyczne	17 375
Choroby naczyniowe	15 677
ŁĄCZNIE	533 763

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (Hyrimoz®) stosowanego w [REDAKTOWANE] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego, rozumianego jako klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby refundowane w analizowanym wskazaniu, tj. metotreksat, cyklosporyna i acytretyna.

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania porównującego adalimumab z jednym z wcześniej wyselekcjonowanych technologii opcjonalnych, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 13.11.2020, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu 3 prace pełno tekstowe opisujące 1 kontrolowaną randomizowaną próbę kliniczną, 10 prac pełno tekstowych opisujących 9 badań efektywności praktycznej oraz 2 opracowania wtórne.

Badanie CHAMPION, stanowiące podstawę analizy skuteczności i bezpieczeństwa oceniono jako niosące niskie ryzyko popelnienia błędu systematycznego zgodnie ze skalą Cochrane.

Poza badaniem CHAMPION, porównującym bezpośrednio adalimumab uwzględniono także przegląd systematyczny Cochrane Sbidian 2020, w którym przeprowadzono metaanalizę sieciową uwzględniającą między innymi adalimumab oraz trzy klasyczne systemowe terapie opcjonalne: cyklosporynę, acytretynę i metotreksat.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych uwzględnionych w ramach analizy punktów końcowych. Wyniki istotne statystycznie na korzyść adalimumabu zaznaczono kolorem zielonym, wyniki, w przypadku których nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej, wskazujące na porównywalność analizowanych interwencji, oznacza kolor biały.

Tab. 25. Porównanie bezpośrednie - adalimumab vs metotreksat - badanie CHAMPION - 16. tydzień.

Skuteczność leczenia - zmienne binarne	RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
PASI50	1,42 (1,21; 1,67)	<0,0001	26,14 (15,19; 37,10)	<0,0001
PASI75	2,25 (1,72; 2,94)	<0,0001	44,18 (32,44; 55,91)	<0,0001
PASI90	3,73 (2,25; 6,19)	<0,0001	37,29 (25,89; 48,69)	<0,0001
PASI100	2,29 (1,04; 5,05)	0,0395	9,39 (0,85; 17,94)	0,0311
PGA 0-1	2,48 (1,78; 3,46)	<0,0001	40,41 (28,29; 52,54)	<0,0001
% pacjentów z poprawą PASI	1,52 (1,22; 1,89)	0,0002	25,45 (13,03; 37,87)	0,0001
Skuteczność leczenia - zmienne ciągłe	MD (95% CI)		Wartość p	
zmiana PASI	-5,80 (-8,07; -3,53)		<0,0001	
DLQI total	-3,40 (-5,75; -1,05)		0,0050	
EQ-5D-VAS	9,90 (2,93; 16,87)		0,0058	
Bezpieczeństwo leczenia	RR		RD	
	RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
zdarzenia niepożądane ogółem	0,90 (0,78; 1,04)	0,1596	-7,99 (-19,00; 3,03)	0,1553
poważne zdarzenia niepożądane	2,06 (0,19; 22,34)	0,5537	0,96 (-2,16; 4,08)	0,5464
poważne infekcje	-	-	0,00 (-1,79; 1,79)	1,0000
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,17 (0,02; 1,40)	0,0997	-4,52 (-9,14; 0,10)	0,0551
infekcje, inne niż poważne	1,14 (0,85; 1,53)	0,3874	5,85 (-7,37; 19,06)	0,3858

Tab. 26. Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) - adalimumab vs cyklosporyna, metotreksat i acytretyna - przegląd systematyczny Sbidian 2020.

PASI 90/SAE			
adalimumab	0,67 (0,08; 5,28)	2,26 (0,95; 5,39)	0,64 (0,08; 5,47)
1,80 (1,00; 3,26)	cyklosporyna	x	x
1,82 (1,34; 2,47)	x	metotreksat	x
8,36 (1,46; 47,81)	x	x	cytretyna
PASI 75/SAE			
adalimumab	0,82 (0,65; 1,02)	0,96 (0,86; 1,06)	1,11 (0,66; 1,85)
1,18 (0,73; 1,90)	cyklosporyna	x	x
1,52 (1,14; 2,03)	x	metotreksat	x
1,95 (1,26; 3,02)	x	x	cytretyna
PGA 0-1/QoL			
adalimumab	-0,06 (-0,46; 0,34)	x	x
1,51 (1,08; 2,11)	cyklosporyna	x	x
1,66 (0,79; 3,48)	x	metotreksat	x
6,26 (1,38; 28,42)	x	x	cytretyna

W przypadku porównania bezpośredniego, adalimumab okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności i jakości życia, natomiast analiza bezpieczeństwa i tolerancji wykazała porównywalny profil obu substancji pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy Sbidian 2020 w formie metaanalizy sieciowej, wykazano istotnie statystyczną skuteczność adalimumabu względem wszystkich trzech technologii opcjonalnych, tj. acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu w zakresie odpowiedzi PASI 90. W przypadku odpowiedzi PASI 75 uzyskano istotny statystycznie wynik w przypadku porównania z acytretyną i metotreksatem, a w przypadku wyniku PGA 0-1 - z acytretyną i cyklosporyną. W przypadku porównania pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, a także poziomu jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI odnotowano brak istotnych statystycznie różnic.

Badania z zakresu efektywności praktycznej, poszerzonej analizy bezpieczeństwa oraz opracowania wtórne potwierdziły wnioski płynące z analizy danych pierwotnych.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

- Zidentyfikowano wyłącznie badanie porównujące adalimumab z metotreksatem - nie zidentyfikowano danych dotyczących porównania adalimumabu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi, tj. cyklosporyną i acytretyną.
- Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie porównujące adalimumab z metotreksatem, w związku z czym przeprowadzenie metaanaliz nie było możliwe.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- W przypadku zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, w większości z nich uwzględniano także pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni biologicznie, co nie do końca odpowiada wnioskowanej populacji i może w niewielkim stopniu rzutować na uzyskane wyniki.
- Zidentyfikowane opracowania wtórne nie do końca odpowiadają kryteriom włączenia zdefiniowanym w niniejszej analizie, ponieważ w obu opracowaniach uwzględniano także inne terapie i porównania. Ma to szczególnie znaczenie w przypadku interpretacji wyników z metaanalizy sieciowej w opracowaniu Sbidian 2020, gdzie obecność w metaanalizie innych porównań może oddziaływać również w niewielkim stopniu na porównania będące przedmiotem niniejszej analizy.
- Zidentyfikowane opracowanie pierwotne CHAMPION ma relatywnie krótki okres obserwacji, wynoszący 16 tygodni, jednak należy mieć na uwadze, że długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo analizowano w opracowaniach z zakresu efektywności praktycznej, których wyniki również przedstawiono w niniejszym opracowaniu.
- W badaniu CHAMPION dopuszczone było stosowanie równocześnie z badanymi terapiami innych preparatów leczniczych, obejmujących: kortykosteroidy miejscowe, kwas foliowy, szampony lecznicze, substancje zmiękczające.

8.3 Wyniki innych analiz

8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania adalimumabu stosowanego w

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego charakteryzuje umiarkowaną siłą dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane, 9 badań z zakresu efektywności praktycznej i 2 opracowania wtórne.

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące adalimumab z metotreksatem we wnioskowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano natomiast badań z pozostałymi technologiami opcjonalnymi wyłoniłymi w drodze analizy problemu decyzyjnego, tj. z cyklosporyną i acytretyną.

W analizie zastosowano punkty końcowe, które są miarami rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne w ocenie natężenia łuszczycy. Obecnie nie ma ścisłych wytycznych dotyczących oceny skuteczności leczenia łuszczycy, natomiast istnieje kilka zestawów kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania/remisji choroby. Do kryteriów należą: wskaźnik nasilenia zmian łuszczycowych (ang. *Psoriasis Area and Severity Index* - PASI), odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) oraz wskaźnik subiektywnego nasilenia choroby (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej (PASI 90);
- redukcję wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej (PASI 75);
- odpowiedź na leczenie ocenianą wg skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) określającej nasilenie zmian łuszczycowych;
- jakość życia zależną od stanu zdrowia - HRQoL (ang. *Health-related quality of life*), ocenianą za pomocą kwestionariusza DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*), mierzącego jakość życia zależną od dolegliwości skórnych.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane raportowane w badaniach, ze szczególnym uwzględnieniem poważnych zdarzeń niepożądanych, infekcji, nowotworów oraz przypadków przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu

zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Włączone do analizy badanie CHAMPION zostało ocenione wg skali Cochrane jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Nie zidentyfikowano powodów, dla których należałoby obniżyć punktację.

Odniesienie do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o 9 zidentyfikowanych badań (10 publikacji) opisujących efektywność praktyczną. Liczna reprezentacja dowodów efektywności praktycznej dała wiarygodne przesłanki, aby sądzić, że adalimumab jest skuteczną opcją w leczeniu łuszczycy nie tylko w warunkach badań klinicznych, ale także poza nimi - w warunkach realnych, które nie są ściśle nadzorowane. Wyniki badań wskazały na poprawę stanu pacjentów, również w przypadku długofalowej terapii, zarówno pod względem obiektywnych miar natężenia i aktywności choroby, jak również subiektywnej oceny pacjenta i jakości życia. Wartości uzyskane w badaniach z zakresu efektywności praktycznej oraz płynące z nich wnioski były spójne pomiędzy wszystkimi 9 badaniami włączonymi do analizy, a także zdawały się potwierdzać i wzmacniać wnioskowanie płynące z randomizowanego badania klinicznego CHAMPION.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N (%) lub śr/SD/N	Komparator n/N (%) lub śr/SD/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Adalimumab vs najlepsze leczenie wspomagające (metotreksat)											
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 90 (16. tydzień)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	55/108 (50,9%)	15/110 (13,6%)	RR=3,73 (95% CI: 2,25; 6,19) p=0,0000	Krytyczna (8)	
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 (16. tydzień)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	86/108 (79,6%)	39/110 (35,5%)	RR=2,25 (1,72; 2,94) p=0,0000	Krytyczna (7)	
Odsetek pacjentów osiągających wynik w skali PGA 0-1 (16. tydzień)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	73,1/108 (67,7%)	30/110 (27,3%)	RR=2,48 (95% CI: 1,78; 3,46) p=0,0000	Krytyczna (8)	
Poprawa w skali DLQI											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	-9,10/10,90 /108	-5,70/6,10 /110	MD=-3,40 (95% CI: -5,75; -1,05) p=0,0050	Krytyczna (8)	
Zdarzenia niepożądane											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	79/107 (73,8%)	90/110 (81,8%)	RR=0,90 (95% CI: 0,78; 1,04) p=0,1596	Krytyczna (7)	
Poważne zdarzenia niepożądane											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	2/107 (1,9%)	1/110 (0,9%)	RR=2,06 (95% CI: 0,19; 22,34) p=0,5537	Krytyczna (8)	

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja n/N (%) lub śr/SD/N	Komparator n/N (%) lub śr/SD/N	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania adalimumabu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	1/107 (0,9%)	6/110 (5,5%)	RR=0,17 (95% CI: 0,02; 1,40) p=0,0997	Krytyczna (8)	

9 Wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego adalimumab (Hyrimoz®) stosowanego w ██████████ ██████████ umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Zidentyfikowano jedno badanie porównujące bezpośrednio adalimumab z metotreksatem oraz aktualizowany na bieżąco przegląd systematyczny Cochrane w ramach którego przeprowadzono metaanalizę sieciową, w której uwzględniono między innymi adalimumab oraz wszystkie trzy klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby stanowiące technologie opcjonalne, tj. metotreksat, acyetrynę oraz cyklosporynę. Zarówno porównanie bezpośrednie, jak i pośrednie, wykazały, że adalimumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, o korzystnym profilu bezpieczeństwa, porównywanym do niebiologicznych leków systemowych. Wykazano również korzystny wpływ na jakość życia pacjentów, co w przypadku takiej choroby jak łuszczycy jest niezwykle istotne, gdyż wielokrotnie wykazano, iż łuszczycy negatywnie wpływa na jakość życia dotkniętych nią pacjentów. Mimo zidentyfikowania nielicznych dowodów, wnioskowanie z nich płynące wzmacnia fakt ich wysokiej jakości - badanie CHAMPION oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w skali Cochrane, a opracowanie wtórne Sbidian 2020 to wysokiej jakości przegląd systematyczny Cochrane aktualizowany na bieżąco, oceniony w skali AMSTAR II jako przegląd wysokiej jakości. Licznie reprezentowane dane z zakresu efektywności praktycznej oraz farmakowigilancji potwierdzają uzyskane w ramach niniejszej analizy wyniki wskazując, że skuteczność oraz bezpieczeństwo adalimumabu nie są charakterystyczne wyłącznie dla warunków badań klinicznych, ale również dla codziennej praktyki lekarskiej, również w przypadku stosowania długoterminowego, wykraczającego poza ramy czasowe badań klinicznych. Podsumowując, w świetle zidentyfikowanych dowodów można uznać, że adalimumab stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję leczenia łuszczycy o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego w ██████████ leczenia wśród pacjentów będących kandydatami do leczenia systemowego.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis [MeSH Terms]	40 459
#2	psoriasis [Text Word]	49 138
#3	psoriasis vulgaris [Text Word]	2810
#4	#1 OR #2 OR #3	52 588
#5	adalimumab [MeSH Terms]	5440
#6	adalimumab [Text Word]	8716
#7	D2E7 Antibody [Text Word]	1159
#8	Humira [Text Word]	269
#9	Hyrimoz [Text Word]	4
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8754
#11	methotrexate [MeSH Terms]	38 156
#12	methotrexate [Text Word]	54 970
#13	mexate [Text Word]	2
#14	amethopterin [Text Word]	430
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	55 073
#16	cyclosporine [MeSH Terms]	39 470
#17	cyclosporine [Text Word]	46 125
#18	ciclosporin [Text Word]	1947
#19	cyclosporin [Text Word]	19 782
#20	neoral [Text Word]	1049
#21	CyA [Text Word]	3087
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	60 093
#23	acitretin [MeSH Terms]	1141
#24	acitretin [Text Word]	1774
#25	etretin [Text Word]	63
#26	isoacitretin [Text Word]	9
#27	isoetretin [Text Word]	5
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1788
#29	#15 OR #22 OR #28	112 940
#30	#4 AND #10 AND #29	403
#31	randomized controlled trial [pt]	518 076
#32	controlled clinical trial [pt]	607 142
#33	randomized [tiab]	540 882

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#34	placebo [tiab]	218 455
#35	clinical trials as topic [mesh: noexp]	348 592
#36	randomly [tiab]	345 383
#37	trial [ti]	228 339
#38	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	1 411 763
#39	animals [mh] NOT humans [mh]	4 756 474
#40	#38 NOT #39	1 306 193
#41	#40 AND #30	95

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3307
#2	psoriasis	7859
#3	psoriasis vulgaris	1974
#4	#1 OR #2 OR #3	8125
#5	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	746
#6	adalimumab	3102
#7	D2E7 Antibody	18
#8	Humira	425
#9	Hyrimoz	4
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3118
#11	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	4160
#12	methotrexate	11 589
#13	mexate	12
#14	amethopterin	8
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	11 591
#16	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3170
#17	cyclosporine	5976
#18	ciclosporin	620
#19	cyclosporin	2800
#20	neoral	664
#21	CyA	397
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	7818
#23	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	77
#24	acitretin	184
#25	etretin	48
#26	isoacitretin	0
#27	isoetretin	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	195
#29	#15 OR #22 OR #28	18 719
#30	#4 AND #10 AND #29	162

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	100 501
#2	'adalimumab'	35 150
#3	'methotrexate'	188 097
#4	'cyclosporine'	156 860
#5	'etretin'	6681
#6	#3 OR #4 OR #5	318 032
#7	#1 AND #2 AND #6	4497
#8	#7 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	1678

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis [MeSH Terms]	40 459
#2	psoriasis [Text Word]	49 138
#3	psoriasis vulgaris [Text Word]	2810
#4	#1 OR #2 OR #3	52 588
#5	adalimumab [MeSH Terms]	5440
#6	adalimumab [Text Word]	8716
#7	D2E7 Antibody [Text Word]	1159
#8	Humira [Text Word]	269
#9	Hyrimoz [Text Word]	4
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8754
#11	#4 AND #10	2066
#12	real world [Text Word]	44 807
#13	effectiveness [Text Word]	468 457
#14	practic* [Text Word]	1 462 408
#15	regist* [Text Word]	439 994

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	2 243 895
#17	#11 AND #16	589

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3307
#2	psoriasis	7859
#3	psoriasis vulgaris	1974
#4	#1 OR #2 OR #3	8125
#5	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	746
#6	adalimumab	3102
#7	D2E7 Antibody	18
#8	Humira	425
#9	Hyrimoz	4
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3118
#11	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	4160
#12	methotrexate	11 589
#13	mexate	12
#14	amethopterin	8
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	11 591
#16	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3170
#17	cyclosporine	5976
#18	ciclosporin	620
#19	cyclosporin	2800
#20	neoral	664
#21	CyA	397
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	7818
#23	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	77
#24	acitretin	184
#25	etretin	48
#26	isoacitretin	0
#27	isoetretin	0
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	195
#29	#15 OR #22 OR #28	18 719
#30	#4 AND #10 AND #29	162

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	100 501
#2	'adalimumab'	35 150
#3	#1 AND #2	9393
#4	'real world evidence'	4613
#5	'real world data'	9274
#6	'register'	188 792
#7	#4 OR #5 OR #6	201 364
#8	#3 AND #7	504

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis [MeSH Terms]	40 459
#2	psoriasis [Text Word]	49 138
#3	psoriasis vulgaris [Text Word]	2810
#4	#1 OR #2 OR #3	52 588
#5	adalimumab [MeSH Terms]	5440
#6	adalimumab [Text Word]	8716
#7	D2E7 Antibody [Text Word]	1159
#8	Humira [Text Word]	269
#9	Hyrimoz [Text Word]	4
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8754
#11	methotrexate [MeSH Terms]	38 156
#12	methotrexate [Text Word]	54 970
#13	mexate [Text Word]	2
#14	amethopterin [Text Word]	430
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	55 073
#16	cyclosporine [MeSH Terms]	39 470
#17	cyclosporine [Text Word]	46 125
#18	ciclosporin [Text Word]	1947
#19	cyclosporin [Text Word]	19 782
#20	neural [Text Word]	1049
#21	CyA [Text Word]	3087
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	60 093
#23	acitretin [MeSH Terms]	1141

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	acitretin [Text Word]	1774
#25	etretin [Text Word]	63
#26	isoacitretin [Text Word]	9
#27	isoetretin [Text Word]	5
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1788
#29	#15 OR #22 OR #28	112 940
#30	#4 AND #10 AND #29	403
#31	#4 AND #10 AND #29 Filters: Systematic Review	33

Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3307
#2	psoriasis	7859
#3	psoriasis vulgaris	1974
#4	#1 OR #2 OR #3	8125
#5	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	746
#6	adalimumab	3102
#7	D2E7 Antibody	18
#8	Humira	425
#9	Hyrimoz	4
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3118
#11	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	4160
#12	methotrexate	11 589
#13	mexate	12
#14	amethopterin	8
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	11 591
#16	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3170
#17	cyclosporine	5976
#18	ciclosporin	620
#19	cyclosporin	2800
#20	neoral	664
#21	CyA	397
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	7818
#23	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	77
#24	acitretin	184
#25	etretin	48
#26	isoacitretin	0
#27	isoetretin	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	195
#29	#15 OR #22 OR #28	18 719
#30	#4 AND #10 AND #29	162

Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 13.11.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	100 501
#2	'adalimumab'	35 150
#3	'methotrexate'	188 097
#4	'cyclosporine'	156 860
#5	'etretin'	6681
#6	#3 OR #4 OR #5	318 032
#7	#1 AND #2 AND #6	4497
#8	#7 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	335

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Nazwa badania	Kod badania	Referencja
CHAMPION	Navarini 2014	Navarini AA, Poulin Y, Menter A, Gu Y, Teixeira HD. Analysis of body regions and components of PASI scores during adalimumab or methotrexate treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2014 May; 13(5):554-62. PMID: 24809878.
	Saurat 2008	Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). <i>Br J Dermatol</i> . 2008 Mar; 158(3):558-66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18047523.
	Revicki 2008	Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08236.x. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18047521.

Badania efektywności praktycznej

Nazwa badania	Kod badania	Referencja
DermaReg	Svedbom 2020	Svedbom A, Ståhle M. Real-world comparative effectiveness of adalimumab, etanercept and methotrexate: a Swedish register analysis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2020 Mar; 34(3):525-532. doi: 10.1111/jdv.15978. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31568598.
ESPRIT	Menter 2017	Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikian D, Guo D, Ganguli A, Bereswill M, Camez A, Valdecantos WC. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2017 Sep; 7(3):365-381. doi: 10.1007/s13555-017-0198-x. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815476; PMCID: PMC5574748.
	Menter 2015	Menter A, Thaçi D, Papp KA, Wu JJ, Bereswill M, Teixeira HD, Rubant S, Williams DA. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2015 Sep; 73(3):410-9.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.038. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26190240.
PSOLAR	Strober 2016	Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Langholff W, You Y, Galindo C, Lee S, Lebwohl MG. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2016 May; 74(5):851-61.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.017. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26853180.
PsoRA	Inzinger 2016	Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, Richter L, Mlynek A, Fleischander B, Scheurecker C, Sandor N, Mairhofer D, Sator PG, Moser-Oberthaler S, Häring N, Víznerova P, Painsi C, Tanew A, Ponholzer P, Tatarski R, Brenner W, Stingl G, Salmhofer W, Rappersberger K, Klein G, Saxinger W, Auböck J, Kölli C, Trautinger F, Steiner A, Ratzinger G, Strohal R, Riedl E, Lange-Asschenfeldt B, Pehamberger H, Volc-Platzer B, Selhofer S, Legat FJ, Müllegger R, Reider N, Schmuth M, Hintner H, Hofer A, Gruber-Wackernagel A, Aberer W, Quehenberger F, Wolf P. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2016 Feb; 96(2):207-12. doi: 10.2340/00015555-2214. PMID: 26271044.
	Leman 2020	Leman J, Walton S, Layton AM, Ward KA, McBride S, Cliff S, Downs A, Landeira M, Bewley A. The real world impact of adalimumab on quality of life and the physical and psychological effects of moderate-to-severe psoriasis: a UK prospective, multicenter, observational study. <i>J Dermatolog Treat</i> . 2020 May; 31(3):213-221. doi: 10.1080/09546634.2019.1592096. Epub 2019 May 1. PMID: 30897016.

Nazwa badania	Kod badania	Referencja
	Khobzey 2017	Khobzey K, Liskova I, Szegedi A, Pavlovsky L, Lunder T, Kíngo K, Miljković J, Péč J, Bohinc M, Hojnik M. Effectiveness of adalimumab in the treatment of scalp and nail affection in patients with moderate to severe plaque psoriasis in routine clinical practice. <i>Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.</i> 2017 Mar;26(1):11-14. doi: 10.15570/actaapa.2017.3. PMID: 28352929.
	Chiricozzi 2017	Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Feb;31(2):304-311. doi: 10.1111/jdv.13771. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27324646.
	Armesto 2015	Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, Illaro A, Santos-Juanes J. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2015 Feb;26(1):49-53. doi: 10.3109/09546634.2014.880775. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24552591.
	Lopez-Ferrer 2013	López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. <i>Br J Dermatol.</i> 2013 Nov;169(5):1141-7. doi: 10.1111/bjd.12543. PMID: 23909993.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Nazwa badania	Kod badania	Referencja
BADBIR	Yiu 2018	Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, Lunt M, Walton S, Murphy R, Reynolds NJ, Ormerod AD, Griffiths CEM, Warren RB; BADBIR Study Group. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). <i>J Invest Dermatol.</i> 2018 Mar;138(3):534-541. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054603; PMCID: PMC5832757.
	Iskandar 2017	Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Evans I, McElhone K, Owen CM, Burden AD, Smith CH, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). <i>Br J Dermatol.</i> 2017 May;176(5):1297-1307. doi: 10.1111/bjd.15027. Epub 2017 Mar 20. PMID: 27589476.
BIOBADADERM	Dauden 2020	Daudén E, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Belinchón I, Gómez-García FJ, Herrera-Acosta E, Ruiz-Genao DP, Ferrán-Farrés M, Alsina M, Baniandrés-Rodríguez O, Sánchez-Carazo JL, Sahuquillo-Torralba A, Fernández-Freire LR, Vilar-Alejo J, García-Donoso C, Carrascosa JM, Herrera-Ceballos E, López-Estebananz JL, Botella-Estrada R, Segovia-Muñoz E, Descalzo MA, García-Doval I; BIOBADADERM Study Group. Long-term safety of nine systemic medications for psoriasis: A cohort study using the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases (BIOBADADERM) Registry. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2020 Jul;83(1):139-150. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.033. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32213306.
	Davila-Seijo 2017	Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa J-M, Vanaclocha F, Gómez-García F-J, De la Cueva-Dobao P, Herrera-Ceballos E, Belinchón I, López-Estebananz J-L, Alsina M, Sánchez-Carazo J-L, Ferrán M, Torrado R, Ferrandiz C, Rivera R, Llamas M, Jiménez-Puya R, García-Doval I, Pérez Zafrilla B, Muñoz-Santos C, Mendiola-Fernández V, Sánchez Roldán C, Ruiz-Genao D, Echeverría B, Galiano Mejías S. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> (2017) 137:2 (313-321).
ESPRIT	Menter 2017	Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arkan D, Guo D, Ganguli A, Bereswill M, Camez A, Valdecantos WC. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2017 Sep;7(3):365-381. doi: 10.1007/s13555-017-0198-x. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815476; PMCID: PMC5574748.
	Menter 2015	Menter A, Thaçi D, Papp KA, Wu JJ, Bereswill M, Teixeira HD, Rubant S, Williams DA. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2015 Sep;73(3):410-9.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.038. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26190240.
PSOLAR	Papp 2015	Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Krueger G. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). <i>J Drugs Dermatol.</i> 2015 Jul;14(7):706-14. PMID: 26151787.

Nazwa badania	Kod badania	Referencja
	Kalb 2015	Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier M, Langholff W, You Y, Leonardi CL. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). <i>JAMA Dermatol.</i> 2015 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718. PMID: 25970800.
	Gottlieb 2014	Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM, Guenther L, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Menter A. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2014 Dec;13(12):1441-8. PMID: 25607786.
PsoRA	Inzinger 2016	Inzinger M, Wipfel-Slupetzky K, Weger W, Richter L, Mlynek A, Fleischander B, Scheurecker C, Sandor N, Mairhofer D, Sator PG, Moser-Oberthaler S, Häring N, Viznerova P, Painsi C, Tanew A, Ponholzer P, Tatarski R, Brenner W, Stingl G, Salmhofer W, Rappersberger K, Klein G, Saxinger W, Auböck J, Kölli C, Trautinger F, Steiner A, Ratzinger G, Strohal R, Riedl E, Lange-Asschenfeldt B, Pehamberger H, Volc-Platzer B, Selhofer S, Legat FJ, Müllegger R, Reider N, Schmuth M, Hintner H, Hofer A, Gruber-Wackernagel A, Aberer W, Quehenberger F, Wolf P. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2016 Feb;96(2):207-12. doi: 10.2340/00015555-2214. PMID: 26271044.
	Roche 2019	Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, van de Laak A, Dupond AS, Nardin C, Aubin F. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2019 Sep;30(6):540-544. doi: 10.1080/09546634.2018.1480746. Epub 2019 Apr 8. PMID: 29848153.
	Iannone 2020	Iannone LF, Bennardo L, Palleria C, Roberti R, De Sarro C, Naturale MD, Dastoli S, Donato L, Manti A, Valenti G, D'Amico D, D'Attola S, De Francesco AE, Bosco V, Donato Di Paola E, Nisticò SP, Citraro R, Russo E, De Sarro G. Safety profile of biologic drugs for psoriasis in clinical practice: An Italian prospective pharmacovigilance study. <i>PLoS One.</i> 2020 Nov 3;15(11):e0241575. doi: 10.1371/journal.pone.0241575. PMID: 33141869; PMCID: PMC7608898.
	Khobzey 2017	Khobzey K, Liskova I, Szegedi A, Pavlovsky L, Lunder T, Kingo K, Miljković J, Péč J, Bohinc M, Hojnik M. Effectiveness of adalimumab in the treatment of scalp and nail affection in patients with moderate to severe plaque psoriasis in routine clinical practice. <i>Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.</i> 2017 Mar;26(1):11-14. doi: 10.15570/actaapa.2017.3. PMID: 28352929.
	Chiricozzi 2017	Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Feb;31(2):304-311. doi: 10.1111/jdv.13771. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27324646.
	Armesto 2015	Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, Illaro A, Santos-Juanes J. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2015 Feb;26(1):49-53. doi: 10.3109/09546634.2014.880775. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24552591.
	Lopez-Ferrer 2013	López-Ferrer A, Vilarraza E, Gich JJ, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. <i>Br J Dermatol.</i> 2013 Nov;169(5):1141-7. doi: 10.1111/bjd.12543. PMID: 23909993.

Opracowania wtórne

Kod badania	Referencja
Sbidian 2020	Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, Mazaud C, Phan C, Hughes C, Riddle D, Naldi L, Garcia-Doval J, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jan 9;1(1):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3. PMID: 31917873; PMCID: PMC6956468.
Schmitt 2014	Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Br J Dermatol.</i> 2014 Feb;170(2):274-303. doi: 10.1111/bjd.12663. PMID: 24131260.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
CHAMPION	Prussick 2015	Prussick R, Unnebrink K, Valdecantos WC. Efficacy of Adalimumab Compared With Methotrexate or Placebo Stratified by Baseline BMI in a Randomized Placebo-Controlled Trial in Patients With Psoriasis. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2015 Aug;14(8):864-8. PMID: 26267731.	Subanaliza badania CHAMPION - brak ocenianych punktów końcowych.
	Saurat 2011	Saurat JH, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. <i>Br J Dermatol.</i> 2011 Aug;165(2):399-406. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10399.x. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21564071.	Subanaliza badania CHAMPION - brak ocenianych punktów końcowych.
	Reich 2010	Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2010 Dec;63(6):1011-8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.029. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20933301.	Subanaliza badania CHAMPION - brak ocenianych punktów końcowych.
	Saurat 2010	Saurat J-H, Unnebrink K, Sasso E, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response: subanalysis of the CHAMPION study of psoriasis. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV</i> 2010; 24; 9.	Subanaliza badania CHAMPION - brak ocenianych punktów końcowych.
	Navarini 2011	Navarini A, Poulin Y, Gu Y, Teixeira H. Adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis substantially improves Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores as analysed by body region and individual PASI component: subanalysis from the CHAMPION study. <i>British journal of dermatology</i> ; 2011; 165; 6; Skin; e21-e22.	Abstrakt konferencyjny nie wnoszący nic ponad dane w publikacji pełno tekstowej.
	Prussick 2015	Prussick RB, Unnebrink K, Ghorayeb E. Efficacy of adalimumab compared with methotrexate or placebo stratified by baseline BMI in a randomized, placebo-controlled trial. <i>Journal of the american academy of dermatology</i> ; 2015; 72; 5 SUPPL. 1; Skin; AB233.	Abstrakt konferencyjny nie wnoszący nic ponad dane w publikacji pełno tekstowej.
	Navarini 2012	Navarini AA, Poulin Y, Gu Y, Teixeira HD. Adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis substantially improves PASI scores as analyzed by body region and individual PASI component: sub-analysis from the CHAMPION study. <i>Journal of investigative dermatology</i> ; 2012; 132; Skin; S85.	Abstrakt konferencyjny nie wnoszący nic ponad dane w publikacji pełno tekstowej.
	Batchelor 2009	Adalimumab vs methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. Batchelor JM, Ingram JR, Williams H. <i>Archives of Dermatology</i> (2009) 145:6 (704-706).	Praca poglądowa.
	Reich 2009	Risk-benefit analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo for the treatment of moderate to severe psoriasis: Comparison of adverse event-free remission days in the CHAMPION trial. Reich K, Yu AP, Mulani P, Gupta S. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> (2009) 60:3 SUPPL. 1 (AB178).	Abstrakt konferencyjny nie wnoszący nic ponad dane w publikacji pełno tekstowej.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
MarketScan	Blauvelt 2020	Blauvelt A, Shi N, Burge R, Malatestinic WN, Lin CY, Lew CR, Zimmerman NM, Goldblum OM, Zhu B, Murage MJ. Comparison of Real-World Treatment Patterns Among Psoriasis Patients Treated with Ixekizumab or Adalimumab. Patient Prefer Adherence. 2020 Mar 9;14:517-527. doi: 10.2147/PPA.S233993. PMID: 32210539; PMCID: PMC7074803.	Brak ocenianych punktów końcowych.
	Feldman 2019	Feldman SR, Zhang J, Martinez DJ, Lopez-Gonzalez L, Marchlewicz EH, Shradly G, Mendelsohn AM, Zhao Y. Real-world treatment patterns and healthcare costs of biologics and apremilast among patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by metabolic condition status. J Dermatolog Treat. 2019 Dec 8:1-9. doi: 10.1080/09546634.2019.1698699. Epub ahead of print. PMID: 31769703.	Brak ocenianych punktów końcowych.
Truven MarketScan Databases	Wu 2017	Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan;76(1):81-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.042. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27894789.	Min 2 TNFi wcześniejsze; dane łącznie dla TNFi, bez wyróżniania substancji.
	Dommasch 2019	Dommasch ED, Kim SC, Lee MP, Gagne JJ. Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis. JAMA Dermatology (2019) 155:10 (1142-1152).	Min 2 TNFi wcześniejsze; dane łącznie dla TNFi, bez wyróżniania substancji.
	Bonafede 2013	Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, Watson C, Gandra SR. Treatment patterns with etanercept and adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting. J Dermatolog Treat. 2013 Oct;24(5):369-73. doi: 10.3109/09546634.2012.755255. Epub 2013 May 21. PMID: 23441722; PMCID: PMC3793277.	Brak ocenianych punktów końcowych.
	Strober 2018	Strober B, Crowley J, Langley RG, Gordon K, Menter A, Leonard C, Arkan D, Valdecantos WC. Systematic review of the real-world evidence of adalimumab safety in psoriasis registries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Dec;32(12):2126-2133. doi: 10.1111/jdv.15203. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30067882.	Opracowanie wtórne.
	Sator 2018	Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. Ther Adv Chronic Dis. 2018 Aug;9(8):147-158. doi: 10.1177/2040622318772705. Epub 2018 May 22. PMID: 30065812; PMCID: PMC6052502.	Opracowanie wtórne.
	Chiu 2017	Chiu YM, Tang CH, Hung ST, Yang YW, Fang CH, Lin HY. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. Scand J Rheumatol. 2017 May;46(3):236-240. doi: 10.1080/03009742.2016.1202318. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27766916.	Pacjenci mogli na zmianę stosować ADA i ETA, b.d. na temat linii leczenia.
	Zweegers 2016	Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lümig PP, Driessen RJ, Kievit W, Seyger MM, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2016 May;96(4):453-8. doi: 10.2340/00015555-2276. PMID: 26537336.	Opracowanie wtórne.
	Messori 2015	Messori A, Trippoli S, Fadda V, Maratea D, Marinai C. Subcutaneous Biological Treatments for Moderate to Severe Psoriasis: Interpreting Safety Data by Network Meta-Analysis. Drugs Real World Outcomes. 2015 Mar;2(1):23-27. doi: 10.1007/s40801-014-0006-1. PMID: 27747609; PMCID: PMC4883196.	Opracowanie wtórne; porównanie pomiędzy TNF za pomocą metaanalizy.
	van Lumig 2013	van Lümig PP, van de Kerkhof PC, Boezeman JB, Driessen RJ, de Jong EM. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 May;27(5):593-600. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04496.x. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22416818.	Wszyscy pacjenci leczeni wcześniej co najmniej 1 lekiem biologicznym.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	Sola-Ortigosa 2012	Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet P. Efficacy of adalimumab in the treatment of psoriasis: a retrospective study of 15 patients in daily practice. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2012 Jun;23(3):203-7. doi: 10.3109/09546634.2010.519376. Epub 2011 Jul 25. PMID: 21787203.	Pacjenci wcześniej leczeni biologicznie lub kilkoma lekami systemowymi.
	Warren 2010	Warren RB, Brown BC, Lavery D, Griffiths CE. Adalimumab for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. <i>Br J Dermatol.</i> 2010 Oct;163(4):859-62. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09986.x. PMID: 20716225.	93% leczonych uprzednio biologicznie.

Opracowania wtórne

Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Dressler 2019	Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Jul;33(7):1249-1260. doi: 10.1111/jdv.15482. Epub 2019 May 2. PMID: 30735612.	Włączono 1 badanie dla ADA stanowiące porównanie z PBO.
Ellis 2017	Ellis AG, Flohr C, Drucker AM. Network meta-analyses of systemic treatments for psoriasis: a critical appraisal: Original Articles: Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V et al. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Invest Dermatol</i> 2017; 137:1646-54. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2017; 12:CD011535. <i>Br J Dermatol.</i> 2019 Feb;180(2):282-288. doi: 10.1111/bjd.17335. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30347448.	Ocena dwóch innych SR - Jabbar-Lopez 2017 i Sbidian 2017.
Jabbar-Lopez 2017	Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, Burden AD, Murphy R, Owen CM, Parslew R, Venning V, Warren RB, Smith CH. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Invest Dermatol.</i> 2017 Aug;137(8):1646-1654. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.009. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28457908; PMCID: PMC5519491.	Porównanie różnych terapii biologicznych między sobą.
Zweegers 2016	Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lümmig PP, Driessen RJ, Kievit W, Seyger MM, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2016 May;96(4):453-8. doi: 10.2340/00015555-2276. PMID: 26537336.	Brak info nt. RCT - analizowano jedynie inne typy badań.
Schmitt 2009	Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. <i>Biologics.</i> 2009;3:303-18. doi: 10.2147/btt.2009.3251. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19707417; PMCID: PMC2726069.	Przeszukano wyłącznie jedną bazę.
Schmitt 2008	Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Sep;159(3):513-26. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08732.x. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18627372.	Porównanie ADA tylko z PBO.
Sbidian 2017	Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Dec 22;12(12):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2. Update in: <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jan 9;1:CD011535. PMID: 29271481; PMCID: PMC6486272.	Wcześniejsza wersja analizy włączonej do niniejszego przeglądu.
Jacobs 2015	Jacobs A, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. <i>Br J Dermatol.</i> 2015 Oct;173(4):910-21. doi: 10.1111/bjd.14077. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26280365.	Analiza dotycząca leczenia podtrzymującego.
Nast 2015	Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Invest Dermatol.</i> 2015 Nov;135(11):2641-2648. doi: 10.1038/jid.2015.206. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26046458.	Porównanie ADA tylko z PBO.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Sun 2010	Efficacy and safety of adalimumab for plaque psoriasis: A systematic review. Sun Y, Wu Y, Chen L-H, Liu Y-B, Gao X-H. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine (2010) 10:9 (1085-1095).	Brak dostępu do tekstu badania.
Lucka 2012	"Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis of long-term treatment. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, Schmitt J, Orawa H, Rzany B, Nast A. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2012) 26: 11 (1331-1344).	Opracowanie obejmuje badania jednoramienne.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00235820	Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (CHAMPION)	Adalimumab 40 mg/tydz. po początkowej dawce 80 mg	Metotreksat 7,5 do 25 mg/tydz.	Brak	Papp 2016	Ukończone

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
M04-716	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Adalimumab to Methotrexate and Placebo in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis	Adalimumab 40 mg/tydz. po początkowej dawce 80 mg	Metotreksat 7,5 do 25 mg/tydz.	Tak	Saurat 2006	Ukończone

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

Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CHAMPION	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety ≥ 18 lat; • umiarkowana do ciężkiej łuszczyca, definiowana jako $\geq 10\%$ zajęcie powierzchni ciała (BSA) i wartość PASI ≥ 10; • łuszczyca plackowata przez co najmniej 1 rok i stabilna łuszczyca plackowata przez co najmniej 2 miesiące; • kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii; • aktywna łuszczyca pomimo leczenia miejscowymi środkami; • pacjenci wcześniej nieleczeni zarówno antagonistami TNF, jak i metotreksatem. 	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne choroby hematologiczne, choroby nerek lub wątroby, nieprawidłowe wyniki laboratoryjne w wywiadzie; • choroba demielinizacyjna, rak lub inna choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (inna niż skutecznie leczony rak płaskonabłonkowy skóry lub rak podstawnokomórkowy skóry bez przerzutów i/lub rak zlokalizowany in situ szyjki macicy); • osoby z obniżoną odpornością.

Aneks 6a. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne z badań pierwotnych.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek (lata)	Płeć: mężczyźni (%)	Masa ciała (kg)	Czas trwania łuszczycy (lata)	BSA zajęta łuszczycą (%)	Pacjenci z ŁZS (%)	Wcześniejsza terapia systemowa lub fototerapia (%)	PASI* (zakres)	PGA (%)		
										Bardzo ciężka łuszczycyca	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycyca	Umiarkowana łuszczycyca
CHAMPION	Adalimumab (n=108)	42,9 ± 12,6	64,8	81,7 ± 20,0	17,9 ± 10,1	33,6 ± 19,9	21,3	82,2	20,2 ± 7,5 (10,4-52,9)	8,4	43,0	47,7
	Metotreksat (n=110)	41,6 ± 12,0	66,4	83,1 ± 17,5	18,9 ± 10,2	32,4 ± 20,6	17,3	87,2	19,4 ± 7,4 (9,3-46,6)	5,5	41,8	52,7

* Skala PASI mieści się w zakresie od 0 do 72, przy czym 0 wskazuje na brak łuszczycy, a 72 wskazuje na ciężką postać choroby.

Wartości przedstawiono jako średnia ± SD, chyba że wskazano inaczej.

BSA - powierzchnia ciała (ang. *body surface area*); PASI - skala natężenia i powierzchni zajętej łuszczycą (Psoriasis Area and Severity Index); PGA - ogólna ocena pacjenta (Patient Global Assessment); ŁZS - łuszczycowe zapalenie stawów.

Aneks 6b. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach efektywności praktycznej

Tab. 44. Wyjściowe dane demograficzne z badań efektywności praktycznej.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek (lata)	Płeć: mężczyźni (%)	Masa ciała (kg)	BMI (kg/m ²)	Czas trwania łuszczycy (lata)	BSA zajęta łuszczycą (%)	Pacjenci z LZS (%)	Wcześniejsza terapia systemowa lub fototerapia (%)	PASI (zakres)	PGA (%)		
											Bardzo ciężka łuszczyca	Umiarkowana do ciężkiej łuszczyca	Umiarkowana łuszczyca
DermaReg (Svedbom 2019)	Adalimumab N=199	47,3 (14,4)	124 (62,3)	b.d.	28,0 (4,9)	b.d.	b.d.	81 (40,7)	124 (66,0)	11 (6-17)*	b.d.	b.d.	b.d.
	Metotreksat N=297	48,8 (15,4)	185 (62,3)	b.d.	27,5 (5,4)	b.d.	b.d.	88 (29,6)	28 (9,4)	10 (5-15)*	b.d.	b.d.	b.d.
ESPRIT (Menter 2015; Menter 2017)	Adalimumab N=6051	47,0 (18-94)**	3489 (57,7)	87,0 (41-252)*	29,4 (16-77)**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	213 (3,5)	2754 (45,5)	1781 (29,6)
PSOLAR (Strober 2016)	Adalimumab N=662	46,7 (13,59)	384 (58,0)	b.d.	30,5 (6,70)	16,1 (12,17)	17,06 (20,41)	232 (35,0)	344 (52,0) - fototerapia 258 (39,0) - immunomodulatory 339 (51,2) - etanercept 43 (6,5) - ustekinumab 47 (7,1) - infliksymab	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
PsoRA	Adalimumab N= 460	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	16 (1-56)*	b.d.	b.d.	32 (7,0)	13,9 (4,2-47,2)	b.d.	b.d.	b.d.
Leman 2019	Adalimumab N=138***	45,24 (12,02)	87 (64,9)	b.d.	b.d.	21,40 (11,82)	b.d.	20 (14,5)	101 (73,2) stosowało ≥2 terapie systemowe,	16,42 (8,17)^	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek (lata)	Płeć: mężczyźni (%)	Masa ciała (kg)	BMI (kg/m ²)	Czas trwania łuszczycy (lata)	BSA zajęta łuszczycą (%)	Pacjenci z LZS (%)	Wcześniejsza terapia systemowa lub fototerapia (%)	PASI (zakres)	PGA (%)		
											Bardzo ciężka łuszczycza	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycza	Umiarkowana łuszczycza
									79 (57,2) UVB 44 (31,9) PUVA 8 (5,8) inne fototerapie				
Khobzey 2017	Adalimumab N=501, 5 pacjentów utracono z obserwacji	47,0	314 (62,7)	b.d.	b.d.	15,7	b.d.	182 (36,3)	b.d.	22,0	b.d.	b.d.	b.d.
Chiricozzi 2016	Adalimumab N=117	48,4 (13,1)	89 (76,1)	b.d.	26,6 (4,8)	23,8 (12,0)	b.d.	b.d.	81 (69,2) pacjenci po leczeniu biologicznym	13,5 (10,4) ^{^^}	b.d.	b.d.	b.d.
Armesto 2015	Adalimumab N=47, pacjenci naiwni na wcześniejsze leczenie biologiczne	42,6 (12,9)	24 (51,1)	73,1 (12,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	6 (4-12)	b.d.	b.d.	b.d.
Lopez-Ferrer 2013	Adalimumab N=119	47 (18-88)**	76 (63,9)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	23 (19,3)	70 (58,8) lečení biologicznie	11,0 (2-45)	b.d.	b.d.	b.d.

Wartości przedstawiono jako średnia ± SD, chyba że wskazano inaczej.

*Najwyższe obserwowane PASI; ** Mediana (zakres); *** W badaniu uwzględniono 143 pacjentów, w przypadku 5 pacjentów nie dysponowano danymi demograficznymi.

[^] średnia i zakres; ^{^^} średnia i SD.

b.d. - brak danych; BSA - powierzchnia ciała (ang. *body surface area*); PASI - skala natężenia i powierzchni zajętej łuszczycą (Psoriasis Area and Severity Index); PGA - ogólna ocena pacjenta (Patient Global Assessment); LZS - łuszczycowe zapalenie stawów; UVB - ultrafiolet B; PUVA - fotochemioterapia.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 45. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgoda	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
CHAMPION	Adalimumab	108	107	108	107	4	0	0	1	0	2	0	1
	Metotreksat	110	110	110	110	6	0	0	6	0	0	0	0

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 46. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność	
PASI 75	Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (<10%) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe.
PASI 50	Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (<10%) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe.
PASI 90	Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (<10%) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe.
PASI 100	Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (<10%) do 6 (90-100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe.
PGA	PGA często ocenia się za pomocą pojedynczego pytania z odpowiedzią 0-10 lub 0-100. Treść może się różnić i odnosi się albo do ogólnego stanu zdrowia, albo do aktywności choroby (np. łuszczycy).
DLQI	DLQI to skala oceniająca jakość życia pacjentów chorujących na łuszczycę oraz stopień poprawy jakości życia zapewnionej przez leczenie. Składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Możliwe odpowiedzi na każde z pytań to: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” (punktowane odpowiednio od 0 do 3). Ostateczny wynik DLQI stanowi suma punktów. Uzyskana liczba punktów określa, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0-1 – bez wpływu, 2-5 – nieznacznie obniżona jakość życia, 6-10 – umiarkowanie obniżona jakość życia, 11-20 – mocno obniżona jakość życia, 21-30 – bardzo mocno obniżona jakość życia.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 47. Metodyka badań.

	Adalimumab vs metotreksat
Badanie	CHAMPION
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane aktywnie i placebo, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	28 ośrodków w Europie i Kanadzie
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	271/271/271
Czas obserwacji	16 tygodni i 70 dni follow-up
Populacja	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą (PASI \geq 10 lub BSA \geq 10), w wieku > 18 lat
Porównywane interwencje	Interwencja A. Adalimumab (n = 108), SC, 80 mg w tyg. 0, 40 mg w tyg. 1 i 40 mg eow Kontrola B. Metotreksat (n = 110), doustnie, 7,5 - 25 mg tygodniowo C. Placebo (n = 53), SC i doustnie (analogiczne podanie)
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak. Wielkość próby oszacowano dla pierwszorzędnego punktu końcowego z zakresu pomiaru skuteczności: PASI 75 w 16. tygodniu przy założeniu klinicznym, aby osiągnąć moc ponad 95% do wykrycia różnicy między adalimumabem a placebo, oraz moc około 90% do określenia równoważności adalimumabu w stosunku do metotreksatu z bezwzględną różnicą wynoszącą 20%. Ponadto, taka wielkość próbki zapewniłaby 80% mocy do wykrycia 20% różnicy między adalimumabem a metotreksatem.
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories.
Analiza ITT	Tak. Wszystkie analizy przeprowadzono w populacji ITT rozumianej jako wszyscy randomizowani pacjenci.
Hipoteza	Superiority vs placebo. Non-inferiority vs metotreksat.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka wg skali Cochrane. Przyczyny oceny takiej a nie innej opisujemy w rozdziale 3.4

Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Adalimumab vs metotreksat							
CHAMPION	Niskie*	Niskie**	Niskie [^]	Niskie [^]	Niskie ^{^^}	Niskie	Niskie

* Randomizacja została przeprowadzona za pomocą centralnego schematu generowanego komputerowo, stratyfikowanego według ośrodków badawczych, z blokami o wielkości czterech.

** Numery pacjentów były przydzielane centralnie przez interaktywny system odpowiedzi głosowej kolejno.

[^] Adalimumab (Humira; Abbott Laboratories) lub odpowiadające mu placebo do wstrzyknięć podskórnych był dostarczany w postaci jałowego roztworu niezawierającego środków konserwujących w ampułko-strzykawkach. Doustne tabletki metotreksatu dostarczyła firma Wyeth Pharma (Münster, Niemcy), a tabletki placebo dostarczyła firma Abbott GmbH & Co. KG (Ludwigshafen, Niemcy). Tabletki metotreksatu i placebo były podawane w postaci kapsułek (tabletki kapsułkowane) w pojedynczej dawce tygodniowej. Kapsułki z metotreksatem i placebo dostarczyła firma Fisher Clinical Services (Bazylea, Szwajcaria).

^{^^} Dane dotyczące 16 pacjentów z brakującymi ocenami PASI w 16 tygodniu, w tym 15 pacjentów, którzy przerwali leczenie i jednego dodatkowego pacjenta z grupy metotreksatu, uznano za brak odpowiedzi.

Legenda:

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

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

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Tab. 49. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2020	Schmitt 2014
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populacje, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>	Tak	Tak
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</p>	Tak	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączania zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p>	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”.</p>	Tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2020	Schmitt 2014
<p>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p> <p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>	Tak	Tak
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</p>	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Tak	Nie
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</p>	Tak	Częściowo tak
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak zgon). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2020	Schmitt 2014
<p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających, oraz błędu selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Tak	Tak
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>	Tak	Tak
<p>Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>	Tak	Tak
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p>	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Sbidian 2020	Schmitt 2014
wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.		
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak	Tak
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące tendencji publikacyjnej (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	Wysoka	Umiarkowana

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 50. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 51. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

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

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa adalimumabu (Hyrimoz) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 08.12.2020.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych zidentyfikowano dokument dotyczący bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (produktu Humira) z lipca 2008 roku. Producent informuje w nim, iż od czasu wprowadzenia produktu do obrotu w grudniu 2002 roku u pacjentów stosujących produkt Humira zgłoszono trzy przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. *hepatosplenic T-cell lymphoma - HSTCL*), który jest rzadką postacią chłoniaka nieziarnicznego o wysokim stopniu złośliwości i niekorzystnym rokowaniu. Dwóch spośród tych pacjentów to młodzi mężczyźni, którzy otrzymywali również analogi puryny z powodu choroby zapalnej jelit. Nie można jednak wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira. W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących lek Humira należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w razie wystąpienia objawów chłoniaków i/lub hepatosplenomegalii zarówno z uogólnionym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych lub istotną limfocytosą w krwi obwodowej, jak i bez powyższych objawów.

Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska agencja Food and Drug Administration w listopadzie 2009 roku donosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Hyrimoz, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i niezziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.

W lipcu 2011 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) poinformowała pracowników służby zdrowia o zaktualizowanym ostrzeżeniu dla całej klasy blokerów czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF α), uwzględniającym ryzyko zakażenia dwoma patogennymi bakteriami, Legionella i Listeria. Ponadto poprawiono sekcje Ostrzeżenia i Środki ostrożności w ramach etykiet dla wszystkich blokerów TNF α , tak aby zawierały spójne informacje o ryzyku poważnych infekcji i związanych z nimi patogenów chorobotwórczych. Poważne infekcje, w tym śmiertelne, są znanym ryzykiem stosowania blokerów TNF α . Infekcje te mogą obejmować różne układy i narządy z powodu bakterii, mykobakterii (np. gruźlica), grzybów (np. histoplazmoza, aspergiloza, kandydoza, kokcydioïdomikoza, blastomikoza, pneumocystoza), wirusów (np. wirusowe zapalenie wątroby typu B) i innych patogenów oportunistycznych (organizmy, które zwykle nie wywołują chorób u zdrowych ludzi, ale mogą powodować poważne choroby, gdy osłabiony zostaje układ odpornościowy osoby). FDA wskazała, iż dokonała przeglądu przypadków infekcji u pacjentów leczonych blokerami TNF α , a dodanie Legionella i Listeria do etykiet leków blokujących TNF α zapewni pracownikom służby zdrowia więcej informacji na temat patogenów oportunistycznych, które mogą powodować poważne zakażenia u pacjentów leczonych blokerami TNF α .

Dodatkowe informacje dla pacjentów

- Blokery TNF α mogą obniżyć zdolność układu odpornościowego do zwalczania infekcji.
- Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli są leczeni z powodu infekcji lub mają nawracające infekcje.
- Pacjenci powinni przeczytać Przewodnik po lekach dołączony do ich recepty na bloker TNF α .
- Pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem, jeśli mają jakiegokolwiek pytania lub wątpliwości dotyczące blokerów TNF α .
- Pacjenci powinni zgłaszać poważne skutki uboczne stosowania blokerów TNF α w programie FDA MedWatch.

Dodatkowe informacje dla pracowników służby zdrowia

- Pacjenci leczeni blokerami TNF α są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń obejmujących wiele narządów i miejsc, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub śmierci z powodu patogenów bakteryjnych, prątkowych, grzybiczych, wirusowych, pasożytniczych i innych oportunistycznych patogenów.

- Patogeny bakteryjne Legionella i Listeria zostały dodane do Ostrzeżenia w Ramce dla całej klasy blokerów TNF α .
- Ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem blokerów TNF α należy rozważyć przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażenia.
- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat i pacjenci przyjmujący jednocześnie leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na zakażenie.
- Przed rozpoczęciem stosowania blokerów TNF α oraz okresowo w trakcie leczenia, pacjentów należy zbadać pod kątem czynnej gruźlicy i przebadać pod kątem utajonego zakażenia.
- Podczas przyjmowania blokerów TNF α należy obserwować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich zakażeń.
- U pacjentów z ryzykiem inwazyjnych zakażeń grzybiczych, u których wystąpią ciężkie choroby ogólnoustrojowe, należy rozważyć empiryczne leczenie przeciwgrzybicze.
- Pracownicy służby zdrowia powinni zachęcać pacjentów do przeczytania Przewodnika po lekach dołączonego do recepty na bloker TNF α .
- Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać zdarzenia niepożądane związane z blokerami TNF α do programu FDA MedWatch.

W maju 2012 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira (oryginalny preparat adalimumabu) niewydolność wątroby, sarkoidozę, choroby demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), udar mózgu, zatorowość płucną, tężenie oraz zakrzepicę żył głębokich.

W sierpniu 2015 roku ukazał się komunikat donoszący o tym, iż blokery TNF osłabiają układ odpornościowy poprzez blokowanie aktywności TNF, substancji w organizmie, która może powodować stan zapalny i prowadzić do chorób układu odpornościowego, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, tłuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy plackowata. Leki z tej klasy to Remicade (infliksymab), Enbrel (etanercept), Humira (oryginalny preparat adalimumabu), Cimzia (certolizumab pegol) i Simponi (golimumab).

Lareb

W kwietniu 2009 w bazie opublikowano komunikat dotyczący możliwości wystąpienia łuszczycy krostkowej podczas stosowania adalimumabu. W sumie w bazie danych Lareb odnotowano dziesięć zgłoszeń łuszczycy krostkowej. Pięć zgłoszeń łuszczycy krostkowej dotyczy stosowania adalimumabu (z wyłączeniem jednego podwójnego raportu) u pacjentów z RZS. RZS można uznać za prototyp chorób charakteryzujących się zapaleniem neutrofilowym, cechą wspólną z łuszczycą. Potwierdza to rolę rozregulowania równowagi cytokin, indukowanego przez inhibitory TNF- α . Związek między adalimumabem a łuszczycą

krostkową jest obecny w bazie danych Lareb i jest również szeroko opisywany w piśmiennictwie. Choć łuszczyca jest wymieniona w ChPL, łuszczyca krostkowa (dłoniowo-podeszwowa) jako specyficzny podtyp łuszczycy również powinna zostać wyraźnie wymieniona.

W kwietniu 2012 w bazie Lareb odnotowano dwa zgłoszenia raka neuroendokrynnego skóry związanego ze stosowaniem adalimumabu. Ta zależność została poparta danymi WHO i Eudravigilance oraz jedną publikacją w literaturze autorstwa Krishny. Uważa się, że ogólnie immunosupresja, a szczególnie blokada TNF- α , mogą być czynnikiem ryzyka rozwoju raka z komórek Merkla, agresywnego raka skóry o wysokiej śmiertelności, którego nie można łatwo rozpoznać przy początkowej prezentacji.

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA

W kwietniu 2014 brytyjska Medicines & Healthcare products Regulatory Agency wydała komunikat o zwiększonym ryzyku gruźlicy w czasie stosowania inhibitorów TNF-alfa. TNF-alfa odgrywa ważną rolę w procesach zapalnych i bierze udział w chorobach autoimmunologicznych i odpowiedziach immunologicznych na infekcje. Zahamowanie TNF-alfa zwiększa podatność na choroby zakaźne, w tym gruźlicę, i zwiększa ryzyko reaktywacji utajonej gruźlicy. W dużych badaniach obserwacyjnych potwierdzono zwiększone ryzyko gruźlicy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa. Zgłoszenia gruźlicy, w tym zgonów, u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa nadal są otrzymywane w ramach programu żółtej kartki. W wielu przypadkach donoszono o gruźlicy pozapłucnej, objawiającej się chorobą miejscową lub rozsianą. W jednym niedawnym przypadku, pacjent otrzymujący inhibitor TNF-alfa zmarł z powodu nierozpoznanej gruźlicy.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

- Firmy są zobowiązane do sporządzenia karty ostrzeżeń dla pacjentów dla inhibitorów TNF-alfa, którą personel medyczny powinien przekazać pacjentom (patrz przykład poniżej). Karta ostrzegawcza ostrzega pacjentów o ryzyku chorób zakaźnych, zwłaszcza gruźlicy. Karta opisuje możliwe oznaki i objawy gruźlicy i radzi pacjentom, aby poinformowali lekarza, jeśli mają objawy zakażenia.

Porady dla pracowników służby zdrowia

- Inhibitory TNF-alfa są przeciwwskazane u pacjentów z czynną gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami.

Badanie przesiewowe przed leczeniem

- Należy ocenić wszystkich pacjentów pod kątem aktywnej i utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem TNF-alfa i zapisać wyniki na karcie ostrzegawczej pacjenta. Ocena ta powinna zawierać szczegółową historię medyczną dotyczącą ewentualnego wcześniejszego kontaktu z gruźlicą oraz historię leczenia immunosupresyjnego. Testy, które można wykorzystać do zdiagnozowania aktywnej i utajonej gruźlicy obejmują:
 - test uwalniania interferonu-gamma (IGRA);
 - skórny test tuberkulinowy;

- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.
- Należy zapoznać się z wytycznymi NICE dotyczącymi testów stosowanych w diagnostyce gruźlicy czynnej i utajonej w różnych grupach pacjentów.
- Należy mieć świadomość ryzyka fałszywie ujemnych wyników skórnych testów tuberkulinowych, szczególnie u pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością.

Diagnoza gruźlicy

- Aktywna infekcja
 - W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorem TNF-alfa.
- Utajona infekcja
 - W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy należy rozpocząć leczenie tej infekcji przed leczeniem inhibitorem TNF-alfa.
 - Jeśli podejrzewa się gruźlicę utajoną, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem TNF-alfa należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze.
 - W takich sytuacjach należy skonsultować się z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy i dokładnie rozważyć bilans korzyści i ryzyka leczenia inhibitorem TNF-alfa.

Monitorowanie

- Należy dokładnie obserwować pacjentów pod kątem chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, przed, w trakcie i po leczeniu inhibitorem TNF-alfa.

Rady dla pacjentów

- Należy poinformować wszystkich pacjentów, że powinni zasięgnąć porady lekarza, jeśli objawy gruźlicy pojawią się podczas lub po leczeniu inhibitorem TNF-alfa (np. Uporczywy kaszel, utrata masy ciała, niska gorączka).
- Pacjentom leczonym inhibitorem TNF-alfa należy przekazać kartę ostrzegawczą dla pacjenta, która zawiera informacje na temat ryzyka gruźlicy i innych chorób zakaźnych.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wszystkich uwzględnionych w ramach analizy punktów końcowych. Wyniki istotne statystycznie na korzyść adalimumabu zaznaczono kolorem zielonym.

Tab. 52. Wyniki z zakresu skuteczności - adalimumab vs metotreksat - zmienne binarne - badanie CHAMPION - 16. tydzień.

Punkt końcowy	ADA n/N (%)	MTX n/N (%)	RR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PASI50	95/108 (88,0%)	68/110 (61,8%)	1,42 (1,21; 1,67)	<0,0001	26,14 (15,19; 37,10)	<0,0001	3,82 (2,70; 6,58)
PASI75	86/108 (79,6%)	39/110 (35,5%)	2,25 (1,72; 2,94)	<0,0001	44,18 (32,44; 55,91)	<0,0001	2,26 (1,79; 3,08)
PASI90	55/108 (50,9%)	15/110 (13,6%)	3,73 (2,25; 6,19)	<0,0001	37,29 (25,89; 48,69)	<0,0001	2,68 (2,05; 3,86)
PASI100	18/108 (16,7%)	8/110 (7,3%)	2,29 (1,04; 5,05)	0,0395	9,39 (0,85; 17,94)	0,0311	10,65 (5,58; 117,29)
PGA 0-1	73,1/108 (67,7%)	30/110 (27,3%)	2,48 (1,78; 3,46)	<0,0001	40,41 (28,29; 52,54)	<0,0001	2,47 (1,90; 3,54)
% pacjentów z poprawą PASI	80,8/108 (74,8%)	54,3/110 (49,4%)	1,52 (1,22; 1,89)	0,0002	25,45 (13,03; 37,87)	0,0001	3,93 (2,64; 7,68)

RR - współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Tab. 53. Wyniki z zakresu skuteczności - adalimumab vs metotreksat - zmienne ciągłe - badanie CHAMPION - 16. tydzień.

Punkt końcowy	ADA			MTX			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
zmiana PASI	108	-16,70	8,80	110	-10,90	8,30	-5,80 (-8,07; -3,53)	<0,0001
DLQI total	108	-9,10	10,90	110	-5,70	6,10	-3,40 (-5,75; -1,05)	0,0050
EQ-5D-VAS	108	21,40	25,72	110	11,50	26,76	9,90 (2,93; 16,87)	0,0058

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*) - stosuje się do metaanaliz.

Tab. 54. Profil bezpieczeństwa - adalimumab vs metotreksat - badanie CHAMPION - 16. tydzień.

Badanie	ADA n/N (%)	MTX n/N (%)	RR		RD		NNTH (95% CI)
			RR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
zdarzenia niepożądane ogółem	79/107 (73,8%)	90/110 (81,8%)	0,90 (0,78; 1,04)	0,1596	-7,99 (-19,00; 3,03)	0,1553	-
poważne zdarzenia niepożądane	2/107 (1,9%)	1/110 (0,9%)	2,06 (0,19; 22,34)	0,5537	0,96 (-2,16; 4,08)	0,5464	-

Badanie	ADA n/N (%)	MTX n/N (%)	RR		RD		NNTB (95% CI)
			RR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
poważne infekcje	0/107 (0,0%)	0/110 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,79; 1,79)	1,0000	-
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1/107 (0,9%)	6/110 (5,5%)	0,17 (0,02; 1,40)	0,0997	-4,52 (-9,14; 0,10)	0,0551	-
infekcje, inne niż poważne	51/107 (47,7%)	46/110 (41,8%)	1,14 (0,85; 1,53)	0,3874	5,85 (-7,37; 19,06)	0,3858	-
zapalenie nosogardzieli	30/107 (28,0%)	26/110 (23,6%)	1,19 (0,75; 1,87)	0,4598	4,40 (-7,24; 16,04)	0,4586	-
ból głowy	14/107 (13,1%)	12/110 (10,9%)	1,20 (0,58; 2,47)	0,6224	2,18 (-6,47; 10,82)	0,6220	-
świąd	4/107 (3,7%)	2/110 (1,8%)	2,06 (0,38; 10,99)	0,3994	1,92 (-2,46; 6,30)	0,3898	-
katar	3/107 (2,8%)	4/110 (3,6%)	0,77 (0,18; 3,36)	0,7294	-0,83 (-5,53; 3,86)	0,7280	-
nudności	4/107 (3,7%)	8/110 (7,3%)	0,51 (0,16; 1,66)	0,2651	-3,53 (-9,57; 2,50)	0,2513	-
wyciek z nosa	3/107 (2,8%)	0/110 (0,0%)	7,19 (0,38; 137,65)	0,1900	2,80 (-0,76; 6,37)	0,1232	-
infekcja wirusowa	0/107 (0,0%)	6/110 (5,5%)	0,08 (0,00; 1,39)	0,0825	-5,45 (-10,01; -0,90)	0,0188	18,33 (9,99; 110,77)
bóle stawów	6/107 (5,6%)	5/110 (4,5%)	1,23 (0,39; 3,92)	0,7220	1,06 (-4,78; 6,91)	0,7217	-
podwyższenie poziomu γ - glutamylotransferazy	2/107 (1,9%)	0/110 (0,0%)	5,14 (0,25; 105,81)	0,2889	1,87 (-1,23; 4,97)	0,2369	-
podwyższenie poziomu ALAT > 2,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	4/110 (3,6%)	0,11 (0,01; 2,10)	0,1439	-3,64 (-7,52; 0,25)	0,0666	-
podwyższenie poziomu AspAT > 2,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	2/110 (1,8%)	0,21 (0,01; 4,23)	0,3053	-1,82 (-4,86; 1,22)	0,2415	-
podwyższenie poziomu bilirubiny całkowitej > 1,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	4/110 (3,6%)	0,11 (0,01; 2,10)	0,1439	-3,64 (-7,52; 0,25)	0,0666	-

RR - współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Tab. 55. Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) - adalimumab vs cyklosporyna, metotreksat i acytretyna - przegląd systematyczny Sbidian 2020.

PASI 90/SAE			
ada	0,67 (0,08; 5,28)	2,26 (0,95; 5,39)	0,64 (0,08; 5,47)
1,80 (1,00; 3,26)	ciclo	x	x
1,82 (1,34; 2,47)	x	mtx	x
8,36 (1,46; 47,81)	x	x	aci
PASI 75/SAE			
ada	0,82 (0,65; 1,02)	0,96 (0,86; 1,06)	1,11 (0,66; 1,85)
1,18 (0,73; 1,90)	ciclo	x	x

1,52 (1,14; 2,03)	x	mtx	x
1,95 (1,26; 3,02)	x	x	aci
PGA 0-1/QoL			
ada	-0,06 (-0,46; 0,34)	x	x
1,51 (1,08; 2,11)	mtx	x	x
1,66 (0,79; 3,48)	x	ciclo	x
6,26 (1,38; 28,42)	x	x	aci

Spis rysunków

Rys. 1. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 90 - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.	26
Rys. 2. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.	26
Rys. 3. Odsetek pacjentów, u których występują poważne zdarzenia niepożądane - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.	27
Rys. 4. Odsetek pacjentów osiągających wynik PGA mieszczący się w zakresie 0-1- porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.	27
Rys. 5. Jakość życia (zmiana wartości DLQI względem wartości początkowej) - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.	27
Rys. 6. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane - porównanie bezpośrednie ADA vs MTX.	28

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	10
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	12
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.....	13
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 5. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].....	17
Tab. 6. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].....	19
Tab. 7. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].....	21
Tab. 8. Opracowania wtórne.	22
Tab. 9. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	23
Tab. 10. Interwencje uwzględnione w opracowaniu Sbidian 2020.....	25
Tab. 11. PASI 90/SAE - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) ADA vs CICLO, MTX i ACI.....	28
Tab. 12. PASI 75/SAE - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) ADA vs CICLO, MTX i ACI.....	29
Tab. 13. PGA 0-1/QoL - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) ADA vs CICLO, MTX i ACI.....	29
Tab. 14. Odsetek pacjentów z poszczególnymi wartościami PASI - 16 tygodni.	30
Tab. 15. Odsetek pacjentów z PGA 0-1.....	31
Tab. 16. Procentowa poprawa PASI.	31
Tab. 17. Średnia bezwzględna zmiana PASI - 16. tydzień.	31
Tab. 18. Jakość życia - 16. tydzień.	32
Tab. 19. Profil bezpieczeństwa - adalimumab vs metotreksat - badanie CHAMPION.	32
Tab. 20. Zestawienie badań z zakresu efektywności praktycznej - charakterystyka i metodyka.	35
Tab. 21. Zestawienie badań z zakresu efektywności praktycznej - wyniki i wnioski.	40
Tab. 22. Wyniki przeglądu baz danych pod względem opracowań z zakresu poszerzonej analizy bezpieczeństwa.	45
Tab. 23. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.11.2020) [<i>adrreports.eu</i>].....	49
Tab. 24. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 27.11.2020) [<i>vigiaccess.org</i>].....	50
Tab. 25. Porównanie bezpośrednie - adalimumab vs metotreksat - badanie CHAMPION - 16. tydzień.....	52

Tab. 26. Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) - adalimumab vs cyklosporyna, metotreksat i acytretyna - przegląd systematyczny Sbidian 2020.....	52
Tab. 27. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	56
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 13.11.2020.....	59
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 13.11.2020.....	60
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 13.11.2020.....	61
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 13.11.2020.	61
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 13.11.2020.....	62
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 13.11.2020.....	63
Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 13.11.2020.....	63
Tab. 35. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 13.11.2020.....	64
Tab. 36. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 13.11.2020.....	65
Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	69
Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.	70
Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	71
Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	73
Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.	73
Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.	74
Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne z badań pierwotnych.	75
Tab. 44. Wyjściowe dane demograficzne z badań efektywności praktycznej.	76
Tab. 45. Przyczyny nieukończenia badania.	78
Tab. 46. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	79
Tab. 47. Metodyka badań.	80
Tab. 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	81
Tab. 49. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.	83
Tab. 50. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	87
Tab. 51. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	87
Tab. 52. Wyniki z zakresu skuteczności - adalimumab vs metotreksat - zmienne binarne - badanie CHAMPION - 16. tydzień.	93

Tab. 53. Wyniki z zakresu skuteczności - adalimumab vs metotreksat - zmienne ciągłe - badanie CHAMPION - 16. tydzień.....	93
Tab. 54. Profil bezpieczeństwa - adalimumab vs metotreksat - badanie CHAMPION - 16. tydzień.	93
Tab. 55. Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) - adalimumab vs cyklosporyna, metotreksat i acytretyna - przegląd systematyczny Sbidian 2020.....	94

Bibliografia

- AMA 2012** American Medical Association, AMA: Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 2012 Arch Dermatol. 201,148 (1): 95-102.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- AOTMiT Humira** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)” Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-OT-4351-25/2012.
- APD Hyrimoz** Adalimumab (Hyrimoz®) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- Armesto 2015** Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, Illaro A, Santos-Juanes J. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. J Dermatolog Treat. 2015 Feb;26(1):49-53. doi: 10.3109/09546634.2014.880775. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24552591.
- Blauvelt 2020** Blauvelt A, Shi N, Burge R, Malatestinic WN, Lin CY, Lew CR, Zimmerman NM, Goldblum OM, Zhu B, Murage MJ. Comparison of Real-World Treatment Patterns Among Psoriasis Patients Treated with Ixekizumab or Adalimumab. Patient Prefer Adherence. 2020 Mar 9;14:517-527. doi: 10.2147/PPA.S233993. PMID: 32210539; PMCID: PMC7074803.
- Bonafede 2013** Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, Watson C, Gandra SR. Treatment patterns with etanercept and adalimumab for psoriatic diseases in a real-world setting. J Dermatolog Treat. 2013 Oct;24(5):369-73. doi: 10.3109/09546634.2012.755255. Epub 2013 May 21. PMID: 23441722; PMCID: PMC3793277.
- Chiricozzi 2017** Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb;31(2):304-311. doi: 10.1111/jdv.13771. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27324646.
- Chiu 2017** Chiu YM, Tang CH, Hung ST, Yang YW, Fang CH, Lin HY. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. Scand J Rheumatol. 2017 May;46(3):236-240. doi: 10.1080/03009742.2016.1202318. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27766916.
- Dauden 2020** Daudén E, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Belinchón I, Gómez-García FJ, Herrera-Acosta E, Ruiz-Genao DP, Ferrán-Farrés M, Alsina M, Baniandrés-Rodríguez O, Sánchez-Carazo JL, Sahuquillo-Torralba A, Fernández-Freire LR, Vilar-Alejo J, García-Donoso C, Carrascosa JM, Herrera-Ceballos E, López-Estebanz JL, Botella-Estrada R, Segovia-Muñoz E, Descalzo MA, García-Doval I; BIOBADADERM Study Group. Long-term safety of nine systemic medications for psoriasis: A cohort study using the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases (BIOBADADERM) Registry. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;83(1):139-150. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.033. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32213306.
- Davila-Seijo 2017** Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa J-

- M, Vanaclocha F, Gómez-García F-J, De la Cueva-Dobao P, Herrera-Ceballos E, Belinchón I, López-Estebanz J-L, Alsina M, Sánchez-Carazo J-L, Ferrán M, Torrado R, Ferrandiz C, Rivera R, Llamas M, Jiménez-Puya R, García-Doval I, Pérez Zafrilla B, Muñoz-Santos C, Mendiola-Fernández V, Sánchez Roldán C, Ruiz-Genao D, Echeverría B, Galiano Mejías S. *Journal of Investigative Dermatology* (2017) 137:2 (313-321).
- Dommasch 2019** Dommasch ED, Kim SC, Lee MP, Gagne JJ. Risk of Serious Infection in Patients Receiving Systemic Medications for the Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatology* (2019) 155:10 (1142-1152).
- EMA biosimilars** European Medicines Agency, Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals, https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-euinformation-guide-healthcare-professionals_en.pdf, dostęp online: 2020.11.05.
- Feldman 2019** Feldman SR, Zhang J, Martinez DJ, Lopez-Gonzalez L, Marchlewicz EH, Shradly G, Mendelsohn AM, Zhao Y. Real-world treatment patterns and healthcare costs of biologics and apremilast among patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by metabolic condition status. *J Dermatolog Treat.* 2019 Dec 8:1-9. doi: 10.1080/09546634.2019.1698699. Epub ahead of print. PMID: 31769703.
- Gottlieb 2014** Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM, Guenther L, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Menter A. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014 Dec;13(12):1441-8. PMID: 25607786.
- GRAPPA 2015** Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1060-71.
- Iannone 2020** Iannone LF, Bennardo L, Palleria C, Roberti R, De Sarro C, Naturale MD, Dastoli S, Donato L, Manti A, Valenti G, D'Amico D, D'Attola S, De Francesco AE, Bosco V, Donato Di Paola E, Nisticò SP, Citraro R, Russo E, De Sarro G. Safety profile of biologic drugs for psoriasis in clinical practice: An Italian prospective pharmacovigilance study. *PLoS One.* 2020 Nov 3;15(11):e0241575. doi: 10.1371/journal.pone.0241575. PMID: 33141869; PMCID: PMC7608898.
- Inzinger 2016** Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, Richter L, Mlynek A, Fleischander B, Scheurecker C, Sandor N, Mairhofer D, Sator PG, Moser-Oberthaler S, Häring N, Viznerova P, Painsi C, Tanew A, Ponholzer P, Tatarski R, Brenner W, Stingl G, Salmhofer W, Rappersberger K, Klein G, Saxinger W, Auböck J, Kölli C, Trautinger F, Steiner A, Ratzinger G, Strohal R, Riedl E, Lange-Asschenfeldt B, Pehamberger H, Volc-Platzer B, Selhofer S, Legat FJ, Müllegger R, Reider N, Schmuth M, Hintner H, Hofer A, Gruber-Wackernagel A, Aberer W, Quehenberger F, Wolf P. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol.* 2016 Feb;96(2):207-12. doi: 10.2340/00015555-2214. PMID: 26271044.
- Iskandar 2017** Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Evans I, McElhone K, Owen CM, Burden AD, Smith CH, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Patterns of biologic

therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2017 May;176(5):1297-1307. doi: 10.1111/bjd.15027. Epub 2017 Mar 20. PMID: 27589476.

- Kalb 2015** Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier M, Langholff W, You Y, Leonardi CL. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718. PMID: 25970800.
- Khobzey 2017** Khobzey K, Liskova I, Szegedi A, Pavlovsky L, Lunder T, Kingo K, Miljković J, Peč J, Bohinc M, Hojnik M. Effectiveness of adalimumab in the treatment of scalp and nail affection in patients with moderate to severe plaque psoriasis in routine clinical practice. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017 Mar;26(1):11-14. doi: 10.15570/actaapa.2017.3. PMID: 28352929.
- Langley 2004** Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2004; 51: 563-569.
- Leman 2020** Leman J, Walton S, Layton AM, Ward KA, McBride S, Cliff S, Downs A, Landeira M, Bewley A. The real world impact of adalimumab on quality of life and the physical and psychological effects of moderate-to-severe psoriasis: a UK prospective, multicenter, observational study. *J Dermatolog Treat*. 2020 May;31(3):213-221. doi: 10.1080/09546634.2019.1592096. Epub 2019 May 1. PMID: 30897016.
- Lopez-Ferrer 2013** López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1141-7. doi: 10.1111/bjd.12543. PMID: 23909993.
- Menter 2015** Menter A, Thaçi D, Papp KA, Wu JJ, Bereswill M, Teixeira HD, Rubant S, Williams DA. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):410-9.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.038. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26190240.
- Menter 2017** Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikian D, Guo D, Ganguli A, Bereswill M, Camez A, Valdecantos WC. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep;7(3):365-381. doi: 10.1007/s13555-017-0198-x. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815476; PMCID: PMC5574748.
- Messori 2015** Messori A, Trippoli S, Fadda V, Maratea D, Marinai C. Subcutaneous Biological Treatments for Moderate to Severe Psoriasis: Interpreting Safety Data by Network Meta-Analysis. *Drugs Real World Outcomes*. 2015 Mar;2(1):23-27. doi: 10.1007/s40801-014-0006-1. PMID: 27747609; PMCID: PMC4883196.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621072; PMCID: PMC2707599.
- Navarini 2014** Navarini AA, Poulin Y, Menter A, Gu Y, Teixeira HD. Analysis of body regions and components of PASI scores during adalimumab or methotrexate treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014 May;13(5):554-62. PMID: 24809878.

- NICE 2017** Psoriasis: assessment and management (CG153), <http://nice.org.uk/guidance/cg153/>, dostęp online: 2020.11.05.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [Dostęp: 18.03.2021].
- Papp 2015** Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Krueger G. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015 Jul;14(7):706-14. PMID: 26151787.
- Prussick 2015** Prussick R, Unnebrink K, Valdecantos WC. Efficacy of Adalimumab Compared With Methotrexate or Placebo Stratified by Baseline BMI in a Randomized Placebo-Controlled Trial in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015 Aug;14(8):864-8. PMID: 26267731.
- Reich 2010** Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec;63(6):1011-8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.029. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20933301.
- Reich 2018/
rekommendacje
ekspertów PTD
2018** Reich A, Szepietowski J, Adamski Z, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2018;105(3):329-357.
- Roche 2019** Roche H, Bouillier K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, van de Laak A, Dupond AS, Nardin C, Aubin F. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat.* 2019 Sep;30(6):540-544. doi: 10.1080/09546634.2018.1480746. Epub 2019 Apr 8. PMID: 29848153.
- Rozporządzenie
MZ 2012** Rozporządzenie 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.
- Sator 2018** Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 Aug;9(8):147-158. doi: 10.1177/2040622318772705. Epub 2018 May 22. PMID: 30065812; PMCID: PMC6052502.
- Saurat 2011** Saurat JH, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10399.x. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21564071.
- Sbidian 2020** Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, Mazaud C, Phan C, Hughes C, Riddle D, Naldi L, Garcia-Doval I, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 9;1(1):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3. PMID: 31917873; PMCID: PMC6956468.
- Schmitt 2014** Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe

- psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):274-303. doi: 10.1111/bjd.12663. PMID: 24131260.
- Sola-Ortigosa 2012** Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet P. Efficacy of adalimumab in the treatment of psoriasis: a retrospective study of 15 patients in daily practice. *J Dermatolog Treat*. 2012 Jun;23(3):203-7. doi: 10.3109/09546634.2010.519376. Epub 2011 Jul 25. PMID: 21787203.
- Strober 2016** Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Langholff W, You Y, Galindo C, Lee S, Lebwohl MG. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):851-61.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.017. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26853180.
- Strober 2018** Strober B, Crowley J, Langley RG, Gordon K, Menter A, Leonardi C, Arian D, Valdecantos WC. Systematic review of the real-world evidence of adalimumab safety in psoriasis registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Dec;32(12):2126-2133. doi: 10.1111/jdv.15203. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30067882.
- Svedbom 2020** Svedbom A, Ståhle M. Real-world comparative effectiveness of adalimumab, etanercept and methotrexate: a Swedish register analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar;34(3):525-532. doi: 10.1111/jdv.15978. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31568598.
- Szepietowski 2014/
rekomendacje
ekspertów PTD
2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Treatment of psoriasis vulgaris: guidelines of experts of the Polish Dermatological Society. Part II: moderate to severe psoriasis. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2014;101(6):455-472.
- Ustawa
refundacyjna 2011** 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).
- van Lumig 2013** van Lümig PP, van de Kerkhof PC, Boezeman JB, Driessen RJ, de Jong EM. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 May;27(5):593-600. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04496.x. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22416818.
- Warren 2010** Warren RB, Brown BC, Lavery D, Griffiths CE. Adalimumab for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):859-62. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09986.x. PMID: 20716225.
- WHO 2016** Global report on PSORIASIS. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156518 9 (NLM classification: WR 205). World Health Organization 2016
- Wu 2017** Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):81-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.042. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27894789.
- Yiu 2018** Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, Lunt M, Walton S, Murphy R, Reynolds NJ, Ormerod AD, Griffiths CEM, Warren RB; BADBIR Study Group. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018

Mar;138(3):534-541. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054603; PMCID: PMC5832757.

Zweegers 2016

Zweegers J, Otero ME, van den Reek JM, van Lümig PP, Driessen RJ, Kievit W, Seyger MM, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2016 May;96(4):453-8. doi: 10.2340/00015555-2276. PMID: 26537336.