

**Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon)
w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej
oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy**

Analiza kliniczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

- K.J.: aktualizacja raportu: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- D.G.: koncepcja raportu, wyszukiwanie i selekcja badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej formułowanie wniosków;
- M.R.: pierwotna wersja raportu, z 2012 roku - wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- M.N.: koncepcja raportu, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

LEO Pharma Sp. z o.o.
ul. Postępu 15, 02-674 Warszawa
tel.: (+48) 22 244 18 40, fax: (+48) 22 244 18 41
<http://www.leo-pharma.com>

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Dr Małgorzata Domżał-Bocheńska
RA & PV Manager
LEO Pharma
e-mail: malgorzata.domzal-bochenska@leo-pharma.com
tel. kom. +48 512 386 481

Niniejszy dokument zawiera zaktualizowaną analizę kliniczną złożoną przez zleceniodawcę w ramach wniosku o refundację preparatu Daivobet® żel, który uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (Stanowisko nr 39/2013 oraz nr 40/2013) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (rekomendacja nr 25/2013).

Zakres aktualizacji: systematyczny przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, opublikowanych po 11.06.2012 roku (dacie poprzedniego wyszukiwania), aktualizacja wyników i wniosków o odnalezione publikacje.

W wyniku aktualizacji systematycznego przeszukiwania baz danych odnaleziono:

- dwa przeglądy systematyczne (Samarasekera 2013,¹⁶ Mason 2013b¹⁷) spełniające kryteria włączenia do przeglądu
- oraz jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa żelu Daivobet® w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej (Menter 2013²³).

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
Skróty i akronimy	9
Streszczenie	10
1 Cel analizy	13
2 Metodyka	14
2.1 Metody wyszukiwania badań.....	14
2.1.1 Strategia wyszukiwania.....	14
2.1.2 Kryteria włączenia badań.....	15
2.1.3 Kryteria wyłączenia badań.....	16
2.2 Ekstrakcja danych	16
2.3 Ocena wiarygodności i użyteczności badań.....	16
2.4 Synteza danych	18
3 Wyniki przeglądu badań wtórnych	19
3.1 Przeglądy systematyczne opublikowane do 11.06.2012	19
3.2 Przeglądy systematyczne opublikowane po 11.06.2012	23
4 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	26
4.1 Metodyka badań włączonych	27
4.2 Wiarygodność badań włączonych.....	28
4.3 Opis populacji.....	34
4.4 Punkty końcowe.....	41
4.4.1 Skala TSS	41
4.4.2 Skala PASI	42
4.4.3 Oceny IGA i PGA	42
4.4.4 Jakość życia	42
4.5 Skuteczność.....	43
4.5.1 Łuszczyca owłosionej skóry głowy.....	43
4.5.1.1 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 4 tygodniach.....	43
4.5.1.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo	43

4.5.1.1.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	44
4.5.1.1.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	45
4.5.1.2	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 8 tygodniach.....	46
4.5.1.2.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo	46
4.5.1.2.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	47
4.5.1.2.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	48
4.5.1.3	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 52 tygodniach.....	50
4.5.1.3.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	50
4.5.1.4	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach.....	50
4.5.1.4.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo	50
4.5.1.4.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	51
4.5.1.4.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	52
4.5.1.5	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 52 tygodniach.....	54
4.5.1.5.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	54
4.5.1.6	Odpowiedź na leczenie w skali TSS.....	54
4.5.1.6.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo	54
4.5.1.6.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	54
4.5.1.6.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	55
4.5.1.7	Jakość życia	57
4.5.1.7.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	57
4.5.2	Łuszczyca skóry gładkiej.....	58
4.5.2.1	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza.....	58
4.5.2.1.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo	58
4.5.2.1.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	59
4.5.2.1.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	60
4.5.2.2	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta.....	61
4.5.2.2.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo	61
4.5.2.2.2	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	62
4.5.2.3	Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	63
4.5.2.3.1	Kalcypotriol/betametazon vs placebo	63
4.5.2.3.2	Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	64
4.5.2.3.3	Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃	65

4.5.2.4	Jakość życia	69
4.6	Bezpieczeństwo.....	69
4.6.1	Łuszczycyca owłosionej skóry głowy.....	71
4.6.2	Łuszczycyca skóry gładkiej.....	82
5	Ograniczenia.....	91
6	Dyskusja.....	93
7	Podsumowanie	106
7.1	Łuszczycyca owłosionej skóry głowy.....	106
7.1.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	106
7.1.2	Kalcypotriol/betametazon versus betametazon	107
7.1.3	Kalcypotriol/betametazon versus placebo	107
7.2	Łuszczycyca skóry gładkiej.....	110
7.2.1	Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	110
7.2.2	Kalcypotriol/betametazon versus betametazon	110
7.2.3	Kalcypotriol/betametazon versus placebo	111
8	Wnioski	114
9	Aneks.....	115
9.1	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie MEDLINE (Ovid), 11.06.2012.....	115
9.2	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie EMBASE (Elsevier), 11.06.2012.....	117
9.3	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Cochrane Library, 11.06.2012.	119
9.4	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie MEDLINE (Ovid; okres: 11.06.2012 – 18.12.2013).....	121
9.5	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie EMBASE (Elsevier; okres: 11.06.2012 – 18.12.2013).	123
9.6	Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Cochrane Library (01.01.2012 – 18.12.2013).....	125
9.7	Formularz ekstrakcji danych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).....	127
9.8	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.....	129
9.9	Zestawienie prowadzonych badań klinicznych w leczeniu łuszczycy zwykłej z zastosowaniem żelu (kalcypotriol/betametazon).....	130

9.10	Lista badań wtórnych wyłączonych z analizy, opublikowanych do 11.06.2012	132
9.11	Lista badań wtórnych wyłączonych z analizy, opublikowanych po 11.06.2012	133
9.12	Lista badań pierwotnych wyłączonych z analizy	134
9.13	Zestawienie i krytyczna ocena pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu.....	135
Spis tabel.....		144
Spis rycin.....		147
Piśmiennictwo		149

SKRÓTY I AKRONIMY

bd	brak danych
bid	dwa razy dziennie
BMD	dipropionian betametazonu
BMV	walerianian betametazonu
CAL	kalcipotriol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DLQI	kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
DN	działania niepożądane
FAS	populacja podlegająca analizie (ang. <i>full analysis set</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
IGA	ocena badacza (ang. <i>investigator's global assessment</i>)
PASI	Skala Oceny Nasilenia Łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
prn	raz dziennie w razie potrzeby
PU- VA	fotokemioterapia: psoralen + UVA
qd	raz dziennie
SW	smoła węglowa
TCL	takalcytol
TSS	całkowita ocena objawów (ang. <i>Total Sign Score</i>)
UV	prominiowanie ultrafioletowe

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Łuszczyca jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą skóry dotykającą 2-4% populacji. W 80% przypadków łuszczyca występuje na owłosionej skórze głowy. Leczenie łuszczycy zwykłej w pierwszym rzucie obejmuje miejscowe kortykosteroidy i analogi witaminy D₃, które nie mogą być stosowane jednocześnie ze względu na różną stabilność uwarunkowaną pH. Daivobet® żel umożliwia połączenie substancji czynnych z obu tych grup (tj. dipropionianu betametazonu i kalcypotriolu), oferując korzyści płynące z uzupełniających się mechanizmów działania.

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą, 8 wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz 7 rekomendacji agencji HTA.

W odnalezionych przeglądach systematycznym wykazano wyższą skuteczność żelu kalcypotriol/betametazon, w porównaniu z innymi terapiami miejscowymi w łuszczycy owłosionej skóry głowy, mierzoną w skali IGA, PGA oraz TSS. Terapia dwuskładnikowym żelem kalcypotriol/betametazon łączyła się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, zaburzeń skóry oraz ryzykiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych w porównaniu z kalcypotriolem i placebo.

Zgodnie z treścią zidentyfikowanych wytycznych postępowania klinicznego, połączenie kalcypotriolu i betametazonu (w postaci maści oraz żelu) jest rekomendowane w leczeniu łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Rekomendacje oparto na dowodach klinicznych wysokiej jakości.

Finansowanie preparatu kalcypotriol/betametazon (w postaci maści oraz żelu) ze środków publicznych jest rekomendowane przez 5 agencji HTA, tj. polską, szkocką, francuską, australijską i nowozelandzką.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 9 badań spełniających kryteria włączenia, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu złożonego

kalcypotriol/betametazon, analogów witaminy D₃ (kalcypotriol, takalcytol), miejscowych kortykosteroidów (dipropionian betametazonu) oraz placebo w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz łuszczycy skóry gładkiej (3 badania). Okres obserwacji wynosił od 8 do 52 tygodni. Łącznie analizą objęto 6 473 pacjentów.

ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż technologie alternatywne w 8-tygodniowym okresie obserwacji:

- placebo: RR₁ = 3,12 [95% CI: 2,28; 4,27] p < 0,00001; RR₂ = 1,78 [95% CI: 1,21; 2,60] p = 0,003 (wyniki oddzielno dla każdego z badań; ze względu na dużą heterogeniczność nie przeprowadzono metaanalizy),
- betametazon *qd*: RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18] p < 0,0001
- kalcypotriol *qd*: RR = 1,74 [95% CI: 1,42; 2,13] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid*: RR = 2,18 [95% CI: 1,62; 2,94] p < 0,00001

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- placebo: RR₁ = 3,33 [95% CI: 2,38; 4,66] p < 0,00001; RR₂ = 1,74 [95% CI: 1,14; 2,67] p = 0,01
- betametazon *qd*: RR = 1,13 [95% CI: 1,07; 1,19] p < 0,0001
- kalcypotriol *qd*: RR = 1,66 [95% CI: 1,50; 1,85] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid*: RR = 2,40 [95% CI: 1,82; 3,15] p < 0,00001

Profil bezpieczeństwa żelu Daivobet® jest porównywalny z preparatami zawierającymi betametazon – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między technologiami w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych.

W porównaniu z innymi technologiami Daivobet® okazał się bezpieczniejszy w zakresie wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego:

- kalcypotriol *qd*: RR = 0,79 [95% CI: 0,71; 0,90] p = 0,002
- kalcypotriol *bid*: RR = 0,61 [95% CI: 0,47; 0,78] p = 0,0001

oraz działań niepożądanych w obrębie zmian łuszczykowych:

- placebo: RR = 0,35 [95% CI: 0,20; 0,63] p = 0,0004
- kalcypotriol *qd*: RR = 0,42 [95% CI: 0,31; 0,59] p < 0,0001
- kalcypotriol *bid*: RR = 0,18 [95% CI: 0,08; 0,40] p < 0,0001.

Pacjenci stosujący Daivobet® rzadziej rezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych niż pacjenci stosujący:

- placebo: RR = 0,29 [95% CI: 0,11; 0,78] p = 0,01
- kalcypotriol *qd*: RR = 0,20 [95% CI: 0,09; 0,45] p < 0,0001
- kalcypotriol *bid*: RR = 0,11 [95% CI: 0,02; 0,51] p = 0,005

ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż:

- placebo: RR = 6,43 [95% CI: 3,63; 11,37] $p < 0,00001$
- betametazon *qd*: RR = 1,39 [95% CI: 1,13; 1,71] $p = 0,002$
- kalcypotriol *qd*: RR = 2,13 [95% CI: 1,42; 3,17] $p = 0,0002$
- takalcytol *qd*: RR = 2,22 [95% CI: 1,56; 3,18] $p < 0,0001$.

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- placebo: RR = 1,84 [95% CI: 1,12; 3,03] $p = 0,02$
- kalcypotriol *qd*: RR = 1,88 [95% CI: 1,33; 2,65] $p = 0,0003$.

Prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej 75% redukcji zmian chorobowych w skali PASI jest istotnie wyższe przy zastosowaniu żelu Daivobet® niż:

- placebo: RR = 4,60 [95% CI: 1,72; 12,31] $p = 0,002$
- betametazonu *qd*: RR = 1,18 [95% CI: 1,02; 1,38] $p = 0,03$
- kalcypotriolu *qd*: RR = 1,98 [95% CI: 1,44; 2,73] $p < 0,00001$.

Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej wykazała, że stosowanie żelu Daivobet® wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka wystąpienia:

- działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych względem takalcytolu *qd*: RR = 0,51 [95% CI: 0,29; 0,89] $p = 0,02$ oraz placebo: RR = 0,45 [95% CI: 0,27; 0,74] $p = 0,002$,
- świądu w porównaniu z placebo: RR = 0,21 [95% CI: 0,05; 0,92] $p = 0,04$.

Profil bezpieczeństwa preparatu Daivobet®, kalcypotriolu i betametazonu był zbliżony w populacji chorych z łuszczycą skóry gładkiej. Nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania preparatu Daivobet® w porównaniu z komparatorami.

Wnioski

Żel Daivobet® stosowany w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy i skóry gładkiej jest skuteczniejszy od technologii alternatywnych w redukcji objawów chorobowych. Wyniki uzyskane na podstawie wysokiej jakości badań klinicznych potwierdzają skuteczność leku zarówno w krótszym, 8- i 4-tygodniowym okresie obserwacji, jak i w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym. Preparat Daivobet® charakteryzuje się lepszą tolerancją przez pacjentów niż preparaty zawierające analogi wit. D₃.

Słowa kluczowe: łuszczycy, Daivobet®, kalcypotriol, betametazon, przegląd systematyczny, metaanaliza

1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel (kalcypotriol/betametazon) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Analizę wykonano w ramach problemu decyzyjnego, zdefiniowanego zgodnie ze schematem PICO (P – populacja, I – interwencja, C – komparator, O – wyniki zdrowotne).

Szczegółowy opis poszczególnych elementów PICO zamieszczono w odrębnym dokumencie – „Daivobet® w leczeniu łuszczycy zwykłej. Analiza problemu decyzyjnego.”¹ W dokumencie tym zamieszczono również szczegółowe dane dt. epidemiologii, w tym zapadalności i chorobowości omawianej jednostki chorobowej, a także dane na temat finansowania omawianej interwencji oraz przyjętych komparatorów.

Tab. 1
Problem decyzyjny wg PICO.

Element PICO	Definicja
Populacja	dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy
Interwencja	żel Daivobet® zawierający: kalcypotriol (w postaci uwodnionej) + betametazon (w postaci dipropionianu), stosowany raz dziennie
Komparatory	analogi wit. D ₃ : ✓ kalcypotriol ✓ takalcytol miejscowe kortykosteroidy o silnym działaniu (grupa ATC: D07 AC): ✓ betametazon ✓ flutykazon stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów
Wyniki zdrowotne	✓ wskaźnik odpowiedzi na leczenie PASI 75 oraz TSS ✓ odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta ✓ jakość życia pacjentów ✓ bezpieczeństwo terapii

2 METODYKA

2.1 Metody wyszukiwania badań

2.1.1 Strategia wyszukiwania

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w leczeniu łuszczyca zwykłej oraz wytycznych praktyki klinicznej.

- MEDLINE (Ovid): 1966 – 11.06.2012 oraz od 11.06.2012 do 18.12.2013,
- EMBASE (Embase.com): 1980 – 11.06.2012 oraz od 11.06.2012 do 18.12.2013,
- Cochrane Library: do 11.06.2012 oraz od 2012¹ do 18.12.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych, w tym agencji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*):
 - AOTM (*Agencja Oceny Technologii Medycznych*)
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme*,
 - SMC (*Scottish Medicine Consortium*)
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)

¹ W bazie Cochrane Library brak jest możliwości precyzyjnego zdefiniowania, co do dnia, okresu wyszukiwania.

- OSTEBA (*Basque Office for Health Technology Assessment*),
- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*)
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, [Current Controlled Trials](#)),
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (M.R.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie: Aneks 9.1, 9.2, 9.3. Aktualizację raportu przeprowadzono wg strategii przygotowanej w pierwotnej wersji raportu, zawężając okres wyszukiwania od 11.06.2012 lub od 2012 roku: Aneks 9.4, 9.5, 9.6. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (M.R., D.G., aktualizacja przeglądu – K.J.). W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

2.1.2 Kryteria włączenia badań

Kwalifikację badań do analizy efektywności klinicznej przeprowadzono wg następujących predefiniowanych kryteriów:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
<i>Populacja:</i>	dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy, dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, umiejscowioną na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy
<i>Rodzaj interwencji:</i>	kalcypotriol + dipropionian betametazonu w postaci żelu

<i>Porównanie:</i>	kalcyptriol i inne analogi witaminy D ₃ oraz betametazon i inne miejscowe silne (grupa ATC: D07 AC) stosowane w monoterapii lub terapii łączonej, placebo
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

2.1.3 Kryteria wyłączenia badań

<i>Metoda badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
<i>Porównanie:</i>	bardzo silne kortykosteroidy miejscowe, kwas salicylowy, ditranol, dziegieć, fototerapia, leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne (m.in. inhibitory TNF-alfa)
<i>Stan publikacji:</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (ze względu na wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, komentarzy lub listów do redakcji

2.2 Ekstrakcja danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przez dwóch autorów opracowania (M.R., D.G., aktualizacja przeglądu – K.J.) przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (Aneks 9.7). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodyka badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

2.3 Ocena wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (Aneks 9.8).² Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania,
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (porównaj Tab. 2).

Tab. 2
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.³

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.

2.4 Synteza danych

Wyniki badań w postaci danych liczbowych prezentowano za włączonymi publikacjami. W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych wyniki oszacowano na podstawie danych wyjściowych (liczby i odsetka pacjentów) i przedstawiono w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*). W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT, ang. *number needed to treat*). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnic (WMD, ang. *weighted mean difference*), w przypadku, gdy dane wyjściowe przedstawione były w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD). W przeciwnym wypadku przedstawiano średnią różnicę między grupami zgodnie z publikacją.

Dane z co najmniej dwóch badań poddawano metaanalizie. W każdym przypadku metaanalizy domyślnie stosowano model efektów stałych (ang. *fixed effect model*) opierający się na jednorodności analizowanych wyników. W przypadku, gdy wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy charakteryzowały się dużą heterogenicznością statystyczną ($p < 0,1$; statystyka $I^2 > 50\%$) stosowano losowy model danych (ang. *random effect model*) opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W przypadku wysokiej heterogeniczności statystycznej ($p < 0,1$; statystyka $I^2 > 75\%$) wyniki przedstawiano osobno.

We wszystkich obliczeniach wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.⁴

3 WYNIKI PRZEGLĄDU BADAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 1 przegląd systematyczny (patrz rozdział 3.1), 8 publikacji dotyczących wytycznych praktyki klinicznej oraz 6 rekomendacji agencji HTA. W wyniku aktualizacji systematycznego wyszukiwania badań wtórnych, opublikowanych po 11.06.2012, odnaleziono 2 opracowania spełniające kryteria do włączenia (patrz rozdział 3.2). Łącznie do przeglądu zakwalifikowano więc 3 przeglądy systematyczne.

Listę badań wtórnych wyłączonych z przeglądu, opublikowanych do 11.06.2012 roku przedstawiono w Aneksie 9.10, natomiast listę badań wtórnych wyłączonych z przeglądu, opublikowanych po 11.06.2012 roku przedstawiono w Aneksie 9.11.

Wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje agencji HTA zostały omówione w odrębnym dokumencie – „Daivobet® w leczeniu łuszczycy zwykłej. Analiza problemu decyzyjnego.”¹

3.1 Przeglądy systematyczne opublikowane do 11.06.2012

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, Bottomley 2011.⁵

Celem przeglądu była ocena połączenia CAL/BMD w postaci żelu w porównaniu z innymi terapiami miejscowymi w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wg Bottomley i wsp. przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w następujących bazach danych: MEDLINE, EMBASE, PASCAL, BIOSIS, Derwent Drug File Current Contents Search, SciSearch, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database, Trip database, Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT), National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme, Aggressive Research Intelligence Facility appraisals, NHS National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Scottish Medicines Consortium (SMC), Health Economic Evaluations Database (HEED). Wyszukiwanie przeprowadzono z datą odcięcia w czerwcu 2008 roku.

Do przeglądu włączono badania spełniające następujące kryteria:

- randomizowane badania kontrolowane,
- ocena co najmniej dwóch spośród wymienionych interwencji: smoła węglowa, silne kortykosteroidy, analogi witaminy D₃; w monoterapii lub terapii skojarzonej,

- wskazanie: łuszczyca skóry głowy,
- język publikacji: angielski,
- punkty końcowe: ocena w skali IGA (ocena badacza) i TSS (całościowa ocena objawów klinicznych),
- publikacje o dobrej jakości.

Wyszukiwanie przeprowadzone było przez dwóch analityków.

Ostatecznie do przeglądu włączono 10 badań, z czego 6 dotyczyło bezpośredniego porównania żelu CAL/BMD z kalcypotriolem, dipropionianem betametazonu oraz placebo. Na podstawie wyników pozostałych czterech badań przeprowadzono pośrednie porównanie preparatu CAL/BMD z kalcypotriolem, walerianianem betametazonu oraz smoły węglowej. W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne włączone do przeglądu Bottomley 2011.

Tab. 3
Lista badań włączonych do przeglądu Bottomley 2011

Badanie	Interwencja vs komparator	Typ porównania
Buckley 2008 ⁶	CAL/BMD żel vs BMD	bezpośrednie
Jemec 2008 ⁷	CAL/BMD vs BMD, CAL, PLA	bezpośrednie
van de Kerkhof 2009 ⁸	CAL/BMD vs BMD, CAL	bezpośrednie
Tyring 2008 ⁹	CAL/BMD vs PLA	bezpośrednie
Kragballe 2009 ¹⁰	CAL/BMD vs CAL	bezpośrednie
Luger 2008 ¹¹	CAL/BMD vs CAL	bezpośrednie
Klaber 1994 ¹²	CAL vs BMV	pośrednie
CSR 2000 ¹³	CAL vs CAL, PLA	pośrednie
Barrett 2005 ¹⁴	CAL vs CAL + smoła węglowa	pośrednie
Klaber 2000 ¹⁵	CAL vs smoła węglowa	pośrednie

Wyniki analizy Bottomley 2011 wskazują na wyższą skuteczność leczenia preparatem CAL/BMD mierzoną w skali IGA oraz TSS (Tab. 4).

Tab. 4
Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeglądu Bottomley 2011.

CAL/BMD <i>versus</i>	IGA_ analiza bez- pośrednia	IGA_ analiza po- średnia	TSS_ analiza bez- pośrednia	TSS_ analiza po- średnia
	RR (95% CI)			
PLA <i>qd</i>	2,99 (1,25; 7,16)		3,11 (0,84; 11,57)	
PLA <i>bid</i>		5,84 (2,07; 16,51)		13,79 (2,16; 87,85)
CAL <i>qd</i>	2,45 (1,84; 3,27)		2,91 (2,35; 3,59)	
CAL <i>bid</i>	3,04 (1,99; 4,56)		7,48 (2,79; 20,04)	
BMD <i>qd</i>	1,16 (1,06; 1,27)		1,29 (1,14; 1,46)	
CAL + SW		3,19 (1,62; 6,29)		8,27 (2,04; 33,41)
BMV		2,34 (1,34; 4,08)		5,17 (1,44; 18,25)
SW		5,18 (2,27; 11,87)		7,78 (1,72; 35,14)

qd – raz dziennie; *bid* – dwa razy dziennie

Wg Bottomley i wsp. połączenie CAL/BMD w postaci żelu wiązało się z istotnie niższym ryzykiem działań niepożądanych w porównaniu z kalcypotriolem. W przypadku zaburzeń skóry CAL/BMD istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia zdarzenia w porównaniu z kalcypotriolem i placebo. W porównaniu z betametazonem (w postaci dipropionianu i walerianianu) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa (Tab. 5).

Podsumowując, wg Bottomley i wsp. CAL/BMD w postaci żelu wykazuje wyższą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu z technologiami powszechnie stosowanymi w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Dzięki korzystnemu bilansowi korzyści i bezpieczeństwa połączenie CAL/BMD stanowi optymalną opcję terapeutyczną w łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Tab. 5
Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Bottomley 2011.

CAL/BMD <i>versus</i>	RR (95% CI)					
	DN_ analiza bezpo- średnia	DN_ analiza po-	Skórne DN_ analiza bezpośrednia	Skórne DN_ analiza pośrednia	Rezygnacje_analiza bezpośrednia	Rezygnacje_analiza pośrednia
PLA od	0,90 (0,73; 1,11)		0,43 (0,22; 0,84)		0,36 (0,12; 1,03)	
PLA bid		0,71 (0,41; 1,26)		0,24 (0,07; 0,84)		bd
CAL od	0,79 (0,71; 0,90)		0,42 (0,31; 0,59)		0,21 (0,11; 0,42)	
CAL bid	0,61 (0,47; 0,78)		0,18 (0,08; 0,40)		0,11 (0,03; 0,51)	
BMD od	0,97 (0,87; 1,07)		1,00 (0,73; 1,37)		0,89 (0,42; 1,89)	
CAL + SW		0,69 (0,43; 1,09)		0,22 (0,07; 0,67)		0,12 (0,01; 1,03)
BMV		1,66 (0,89; 3,09)		0,69 (0,19; 2,54)		0,61 (0,03; 1,83)
SW		1,01 (0,64; 1,60)		bd		0,23 (0,03; 1,83)

DN – działania niepożądane; *qd* – raz dziennie; *bid* – dwa razy dziennie; bd – brak danych

3.2 Przeglądy systematyczne opublikowane po 11.06.2012

W wyniku aktualizacji systematycznego wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dwie prace spełniały kryteria włączenia do przeglądu. Do przeglądu systematycznego włączono opracowania wtórne dotyczące skuteczności miejscowego leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy i łuszczycy skóry gładkiej (Samarasekera 2013¹⁶) lub wyłącznie owłosionej skóry głowy (Mason 2013b¹⁷). W Tab. 6 przedstawiono metodykę oraz podsumowanie wyników i wniosków z zakwalifikowanych opracowań, dotyczących wyłącznie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego analog wit. D₃/kortykosteroid w postaci żelu.

Tab. 6
Wnioski i wyniki opracowań wtórnych włączonych do przeglądu, opublikowanych po 11.06.2012.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
Samarasekera 2013 ¹⁶	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia miejscowego łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza i analiza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Embase, Medline, Cinahl, Cochrane Library, (marzec 2012)</p>	<p>Populacja: pacjenci z łuszczycą skóry gładkiej lub owłosionej skóry głowy</p> <p>Porównane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycy skóry gładkiej: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie miejscowe w monoterapii (wit. D₃, silne i bardzo silne kortykosteroidy, smoła węglowa, ditranol, retionidy) vs analogi wit. D₃ lub placebo • preparaty zawierające analogi wit. D₃ i silnie działający kortykosteroid podawane jednocześnie lub oddzielnie w porównaniu z monoterapią - łuszczycy owłosionej skóry głowy: porównanie parami wszystkich ww. leków stosowanych miejscowo <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IAGI, PGA), odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (PAGI, PGA), czas trwania remisji, czas do nawrotu, atrofia skóry, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka badań: RCT</p> <p>Inne: wielkość populacji włączonych do badań ≥ 25 chorych</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 48 RCT dotyczących łuszczycy skóry gładkiej i 17 RCT dotyczących owłosionej skóry głowy. W tym 8 RCT dotyczyło preparatu złożonego, zawierającego analog wit. D₃ (kalcypotriol) i silny kortykosteroid (betametazon) w postaci żelu w porównaniu z placebo, analogami wit. D₃ lub silnym kortykosteroidem w monoterapii. Poniżej przedstawiono wyniki i wnioski autorów opracowania dotyczące wyłącznie preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycy skóry gładkiej: metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie preparatu złożonego kalcypotriolu i betametazonu raz dziennie wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia braku objawów lub objawami bardzo łagodnymi w ocenie wg badacza niż podczas leczenia analogami wit. D₃, silnymi kortykosteroidami, retinoidami lub smolą węglową, stosowanymi raz dziennie. - łuszczycy owłosionej skóry głowy: metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie preparatu złożonego kalcypotriolu i betametazonu raz dziennie w porównaniu z analogami wit. D₃ i smolą węglową wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia braku objawów lub objawami bardzo łagodnymi w ocenie lekarza. <p>Wnioski autorów przeglądu: najbardziej skuteczną opcją terapeutyczną zarówno łuszczycy skóry gładkiej jak i owłosionej skóry głowy są silne kortykosteroidy, aplikowane miejscowo w monoterapii lub w połączeniu z analogami wit. D₃, aplikowanymi jednocześnie lub oddzielnie. Wyniki analizy bezpieczeństwa odnalezionych dowodów naukowych nie wskazują na znaczące ryzyko związane ze stosowaniem kortykosteroidów, jednak na uwadze należy mieć krótki okres obserwacji we włączonych badaniach.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
Mason 2013b ^{17*}	<p>Cel: skuteczność i bezpieczeństwo leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy za pomocą analogów wit. D₃ w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (data odcięcia): Embase, Medline, Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index, Biosis, Dissertation Abstracts, Inside Conferences, Cochrane Library, Cochrane Skin Group's Trials Register (luty 2011)</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą skóry głowy</p> <p>Porównane interwencje: analogi wit. D₃ w monoterapii lub w preparatach złożonych z placebo lub aktywnym komparatorem</p> <p>Punkty końcowe: ocena leczenia wg. badacza (IGA), TSS, PASI, ocena leczenia wg pacjenta (PGA)</p> <p>Metodyka włączonych badań: RCT</p> <p>Inne: wykluczono badania dotyczące fototerapii</p>	<p>Włączone badania: 26 RCT dotyczących łuszczycy skóry głowy w tym 14 RCT kontrolowanych wyłącznie placebo i 11 RCT porównujących analogi wit. D₃ z innym leczeniem aktywnym oraz 1 RCT dotyczące porównania analogów wit. D₃ zarówno z placebo jak i aktywnym komparatorem. Sześć z włączonych badań dotyczyło porównania preparatu złożonego kalcypotriol/betametazonu w postaci żelu z placebo, betametazonem oraz kalcypotriolem. Poniżej przedstawiono wyniki i wnioski autorów opracowania dotyczące wyłącznie preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon.</p> <p>Kluczowe wyniki: Leczenie preparatem złożonym, zawierającym analog wit. D i kortykosteroid wiązało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie większą skutecznością w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego w 6-punktowej skali odpowiedzi na leczenie w każdym z włączonych badań (metaanaliza 2 RCT CAL+BMD vs placebo: SMD = - 0,97 [95% CI: -1,61; -0,32] I² = 90%), - niewielką, ale istotną statystycznie, przewagą w porównaniu z kortykosteroidem w monoterapii rzędu 0,2 punktu w 6-punktowej skali odpowiedzi na leczenie (metaanaliza 3 RCT CAL+BMD vs BMD: SMD = - 0,18 [95% CI: -0,26; -0,10], I² = 0%), - istotnie większą skutecznością w porównaniu z analogiem wit. D₃ (kalcypotriolem) w 6-punktowej skali odpowiedzi na leczenie w każdym z włączonych badań (metaanaliza 4 RCT CAL vs. CAL+BMD: SMD = 0,64; 95% CI: 0,44; 0,84], I² = 82%), - istotnie mniejszym ryzykiem przerwania terapii w porównaniu z placebo (metaanaliza 2 RCT CAL+BMD vs placebo: RD = - 9% [95% CI: -16%; -3%], I² = 0%), - mniejszą częstością przerwania terapii preparatem złożonym CAL+BMV w porównaniu z CAL w monoterapii (od 5% do 18%), pomimo niejednorodności wyników (5 RCT, I² = 79%), - mniejszą częstością zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii CAL. <p>Wnioski autorów przeglądu: leczenie owłosionej skóry głowy preparatem skojarzonym, zawierającym wit. D₃ i kortykosteroid jest nieznacznie bardziej skuteczne niż leczenie steroidem w monoterapii i może stanowić korzystną opcję terapeutyczną u pacjentów z oporną na leczenie postacią łuszczycy. Istnieją dowody, że leczenie preparatem złożonym CAL+BMD jest lepiej tolerowane niż CAL w monoterapii.</p>

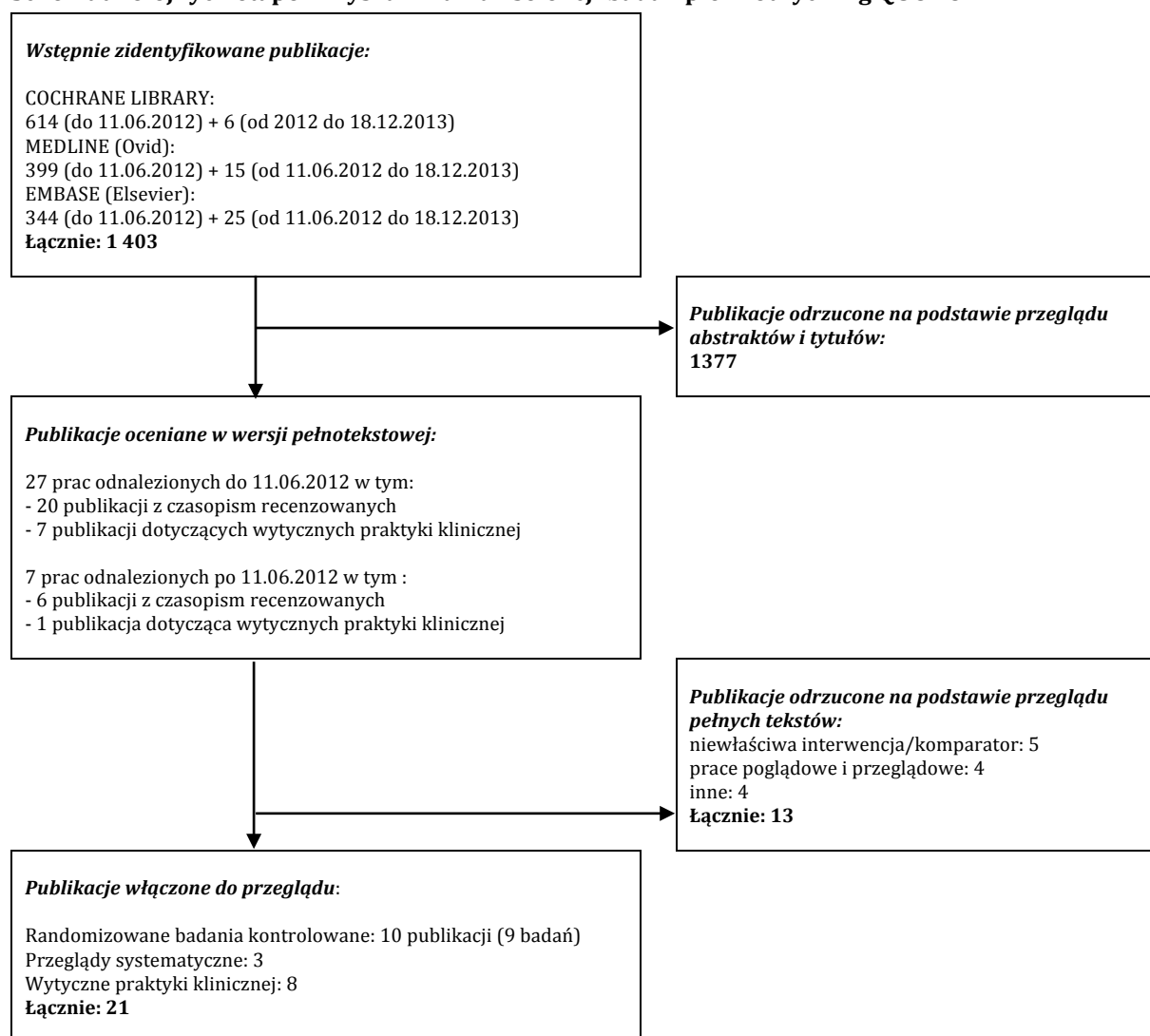
* przegląd systematyczny Mason 2013b stanowił część przeglądu Cochrane Collaboration Mason 2013a¹⁸ i dotyczył wyłącznie populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

4 WYNIKI PRZEGLĄDU BADAŃ PIERWOTNYCH

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano 26 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wyłączenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na poniższym diagramie.

Ryc. 1
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych wg QUOROM¹⁹.



Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 10 prac publikujących wyniki 9 randomizowanych badań kontrolowanych, bezpośrednio porównujących połączenie kalcypotriolu z betametazonem w żelu z innymi substancjami stosowanymi miejscowo w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej i łuszczycy owłosionej skóry głowy (analogami witaminy D₃ i betametazonem) oraz z placebo.

Obaj analitycy byli zgodni co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdz. 4.1.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie 9.12

Ponadto w bazach danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com zidentyfikowano 5 badań klinicznych, które nie zostały jeszcze zakończone lub ich wyniki nie zostały opublikowane, dotyczących połączenia kalcypotriolu z betametazonem w żelu w miejscowym leczeniu łuszczycy. Zestawienie ogólnych informacji odnośnie prowadzonych badań przedstawiono w Aneksie 9.9.

4.1 Metodyka badań włączonych

Wszystkie badania włączone do przeglądu zostały określone jako randomizowane. Spośród 9 badań 7 przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. W badaniach Kragballe 2009 oraz Langley 2011 ze względu na różną postać farmaceutyczną badanych leków nie zastosowano podwójnego zaślepienia. W obu przypadkach tylko lekarz oceniający wyniki terapii nie znał przynależności pacjentów do badanych grup. W celu utrzymania pojedynczego zaślepienia zewnętrzne opakowania oraz ulotki leków były identyczne, leki wydawane były przez osobę niezaangażowaną w ocenę wyników, natomiast pacjenci zostali poinstruowani do niewyjawiania stosowanego leczenia osobom oceniającym.

Wszystkie próby przeprowadzono w ramach wielośrodkowych projektów badawczych (od 8 do 57 ośrodków). Większość badań miała charakter międzynarodowy z wyjątkiem 3 badań, które przeprowadzono wyłącznie w ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych (Tyring 2010 i Menter 2013) i Kanady (Langley 2011; Tab. 7). Liczba randomizowanych pacjentów wahała się od 177 do 1 505. W większości publikacji (za wyjątkiem Buckley 2008 i van de Kerkhof 2009) przedstawiono kalkulację liczebności wielkości próby.

Okres obserwacji w większości badań wynosił 8 tygodni. Badanie Luger 2008 przeprowadzono w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup stosujących kalcypotriol/betametazon lub kalcypotriol raz dziennie w razie potrzeby. W pozostałych badaniach pacjenci otrzymywali kalcypotriol/betametazon żel raz dziennie przez 8 tygodni lub: kalcypotriol raz/dwa razy dziennie (w postaci żelu lub roztworu na skórę głowy); betametazon (w postaci żelu), takalcytol (w postaci maści) lub placebo (w postaci żelu) raz dziennie przez 8 tygodni.

Ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji, wyniki badań włączonych do przeglądu przedstawiono osobno dla 8-tygodniowego i 52-tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo w populacji z łuszczycą owłosionej skóry głowy przedstawiono wyniki po 4 tygodniach leczenia, jeżeli informacje takie były dostępne w publikacjach. W pozostałych przypadkach nie zidentyfikowano istotnych różnic w metodyce badań włączonych do analizy.

4.2 Wiarygodność badań włączonych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniano przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.² Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Jakość badań włączonych do analizy zdefiniowano jako wysoką (śr. 4,2 pkt. w skali Jadad). Jakość pięciu badań oceniono na 5 punktów wg Jadad, dwóch badań – na 4 punkty, Najniżej – na 3 i 2 punkty – oceniono badania, w których nie zastosowano podwójnego zaślepienia z powodu różnej postaci farmaceutycznej interwencji i komparatora. W przypadku tych badań zastosowano pojedyncze zaślepienie - badacza oceniającego punkty końcowe, poprzez użycie identycznych opakowań i ulotek leków (Tab. 8).

Tab. 7
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Buckley 2008 ⁶	18 [Kanada, Finlandia, Francja, Irlandia]	218	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Fleming 2010 ²⁰	19 [Kanada, Niemcy, Irlandia, Szwecja, Wlk. Brytania]	364	8	łuszczycy skóry gładkiej	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i> CAL żel <i>qd</i> PLA żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Jemec 2008 ⁷	8 [Kanada, Dania, Francja, Portugalia, Norwegia, Hiszpania, Szwecja, Wlk. Brytania]	1 505	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i> CAL żel <i>qd</i> PLA żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Kragballe 2009, ¹⁰ Ortonne 2009 ²¹	17 [Kanada, Belgia, Dania, Francja, Szwecja]	312	8	łuszczyca owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	CAL roztwór na skórę głowy <i>bid</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z pojedynczym zaślepieniem	IIA
Langley 2011 ²²	18 [Kanada]	458	8	łuszczyca skóry gładkiej	CAL/BMD żel <i>qd</i>	TCL maść <i>qd</i> PLA żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z pojedynczym zaślepieniem	IIA
Luger 2008 ¹¹	57 [Kanada, Niemcy, Dania, Francja, Wlk. Brytania]	869	52	łuszczyca owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>prn</i>	CAL żel <i>prn</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
Menter 2013 ²³	59 [USA]	1 152	8	łuszczyca skóry gładkiej	CAL/BMD żel <i>qd</i>	CAL żel <i>qd</i> BMD żel <i>qd</i> PLA <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania*
Tyring 2010 ⁹	18 [USA]	177	8	łuszczycy skóry nieowłosionej oraz owłosionej skóry głowy, Afroamerykanie i Latynosi	CAL/BMD żel <i>qd</i>	PLA żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA
van de Kerkhof 2009 ⁸	bd [Kanada, Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Holandia, Wlk. Brytania]	1 418	8	łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL/BMD żel <i>qd</i>	BMD żel <i>qd</i> CAL żel <i>qd</i>	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	IIA

Tab. 8
Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego, według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Buckley 2008	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	1	2	1	4	146 (67)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Fleming 2010	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	328 (90)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Jemec 2008	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	1 310 (87)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Kragballe 2009, Ortonne 2009	wieloośrodkowe, badanie RCT, z pojedynczym zaślepieniem	2	0*	1	3	272 (87)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Langley 2011	wieloośrodkowe, badanie RCT, z pojedynczym zaślepieniem	1	0*	1	2	398 (87)	IIA	<i>superiority</i>	ITT	LEO Pharma A/S
Luger 2008	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	1	2	1	4	602 (70)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Menter 2013	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	1024 (89)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
Tyning 2010	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	150 (85)	IIA	bd	ITT	LEO Pharma A/S
van de Kerkhof 2009	wieloośrodkowe, badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem	2	2	1	5	1 263 (89)	IIA	bd	FAS**	LEO Pharma A/S

* Ze względu na różne dawkowanie i postać farmaceutyczną niemożliwe było podwójne zaślepienie (badacz i pacjent). Zastosowano pojedyncze zaślepienie badacza oceniającego punkty końcowe poprzez użycie identycznych opakowań i ulotek leków.

** *Full analysis set*: 1 415 pacjentów spośród 1 417 zrandomizowanych.

4.3 Opis populacji

Badania włączone do przeglądu przeprowadzono w dwóch populacjach pacjentów:

- 1) **pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy** (Buckley 2008, Jemec 2008, Kragballe 2009, Luger 2008, Tyring 2010, van de Kerkhof 2009),
- 2) **pacjenci z łuszczycą tułowia i/lub kończyn** (Fleming 2010, Langley 2011, Menter 2013; Tab. 9).

Pozostałe kryteria włączenia i wyłączenia do/z poszczególnych badań są zbliżone. We wszystkich przypadkach stosowanie leków przeciwłuszczycowych przed randomizacją było zabronione w ściśle określonym okresie poprzedzającym randomizację:

- leczenie miejscowe (2 tygodnie),
- leczenie systemowe, z wyłączeniem leków biologicznych (4 tygodnie),
- leczenie biologiczne (6 miesięcy),
- UVA, psoralen, promieniowanie Bucky’ego (4 tygodnie),
- UVB (2 tygodnie).

Populacje pacjentów we włączonych badaniach były zbliżone pod względem demograficznym oraz klinicznym. Średnia wieku chorych wynosiła 47 lat (Tab. 10). W większości włączano pacjentów rasy białej, za wyjątkiem badania Tyring 2010, które przeprowadzono w populacji Afroamerykanów i Latynosów.

Średnio u 60% pacjentów w każdym badaniu (za wyjątkiem badania Tyring 2010 i Menter 2013 – odpowiednio 79% i 78%) łuszczycę diagnozowano w postaci umiarkowanej. Średnia liczba punktów w skali TSS,[†] oceniającej nasilenie objawów łuszczycy owłosionej skóry głowy, wynosiła 6,8. Nasilenie objawów łuszczycy skóry gładkiej oceniono na 8,4 pkt. w skali PASI[†] (Tab. 10).

Tab. 9

Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Buckley 2008	wiek: ≥ 18 lat łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie bada-	erythrodermia łuszczycowa lub łuszczyca krostkowa leczenie systemowe, psoralen, terapia UVA w ciągu 4 tyg. przed randomizacją terapia UVB, promieniowanie Bucky’ego, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed

[†] TSS jest skalą 13-stopniową: od 0 – brak objawów do 12 – bardzo ciężkie objawy. Zakres skali PASI waha się od 0 – brak objawów do 72 – bardzo ciężkie objawy.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Fleming 2010	<p>cza (IGA)</p> <p>wiek: ≥ 18 lat</p> <p>łuszczycyca zwykła tułowia i/lub kończyn</p> <p>postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA)</p>	<p>randomizacją</p> <p>ciężka niewydolność nerek lub wątroby</p> <p>łuszczycyca grudkowa, krostkowa, erythrodermia łuszczycowa</p> <p>terapia biologiczna w ciągu 6 m-cy przed randomizacją</p> <p>leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky’ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją</p> <p>terapia UVB, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p>
	Jemec 2008	<p>wiek: powyżej 18 lat</p> <p>łuszczycyca owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy</p> <p>objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycyca zwykła tułowia i/lub kończyn</p> <p>postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA)</p>
Kragballe 2009 Ortonne 2009	<p>wiek: ≥ 18 lat</p> <p>łuszczycyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy</p> <p>objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycyca zwykła tułowia i/lub</p>	<p>niestabilna postać łuszczycy, choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych</p> <p>zaburzenia homeostazy wapnia</p> <p>ciężka niewydolność nerek lub wątroby</p> <p>stosowanie leków o potencjalnym wpływie</p>

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>kończyn</p> <p>postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacz (IGA)</p>	<p>na łuszczycę skóry głowy</p> <p>ciąża lub okres laktacji</p> <p>leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją</p> <p>terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją</p> <p>miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry bardzo silnymi GKS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p>
Langley 2011	<p>wiek: powyżej 18 lat</p> <p>łuszczyca zwykła zlokalizowana na tułowiu i kończynach (zmiany obejmujące min. 10% pow. rąk i/lub 10% pow. tułowia i/lub 10% pow. nóg)</p> <p>postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA)</p>	<p>leczenie biologiczne w ciągu 3 m-cy przed randomizacją</p> <p>leczenie systemowe, UVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją</p> <p>terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją</p> <p>ciąża lub okres laktacji</p>
Luger 2008	<p>wiek: ≥ 18 lat</p> <p>łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy</p> <p>objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn</p> <p>postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA)</p>	<p>PUVA, promieniowanie Bucky'ego lub UVB</p> <p>leczenie biologiczne lub inne leczenie systemowe o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy</p> <p>miejscowe leczenie zmian łuszczycowych</p> <p>zaburzenia homeostazy wapnia</p>
Menter 2013	<p>wiek: ≥ 18 lat</p> <p>łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn (zmiany obserwowane przez co najmniej 6 mies., obejmujące co najmniej 10% powierzchni ramion, nóg lub tułowia)</p> <p>postać choroby: łagodna lub umiarko-</p>	<p>łuszczyca o postaci wysiewnej, erythrodermia łuszczykowa, łuszczyca krostkowa</p> <p>leczenie systemowe, leczenie miejscowe łuszczycy lub innych chorób skóry analogami witaminy D, kortykosteroidami lub szampony stosowane na skalp</p> <p>stosowanie leków biologicznych dłużej niż od 4 tyg. do 4 mies. przed rozpoczęciem</p>

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wana w ocenie badacza (IGA)	badania terapia UVA w połączeniu z psolarenami (PUVA) stosowana dłużej niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania
Tyring 2010	wiek: ≥ 18 lat łuszczyca owłosionej skóry głowy (obejmująca co najmniej 10% powierzchni) obejmująca i tułowia/kończyn postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA) pacjenci rasy czarnej, Afroamerykanie lub Latynosi	erythrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa infekcje i choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczykowych zaburzenia homeostazy wapnia ciąża lub okres laktacji terapia UV lub leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją leczenie systemowe ciągu 4 tyg. przed randomizacją
van de Kerkof 2009	wiek: ≥ 18 lat łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA)	erythrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne zaburzenia homeostazy wapnia ciężka niewydolność nerek lub wątroby miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe zmian łuszczykowych w innych miejscach skóry bardzo silnymi GKS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją

Tab. 10
Charakterystyka populacji z badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Interwencja	Liczba pa- cjentów, N	Odsetek mężczyzn, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek [lata], średnia ± SD (zakres)	TSS, średnia ± SD (zakres)	Indeks PASI, średnia ± SD (zakres)	Czas trwania łuszczycy [lata], średnia ± SD (zakres)
Buckley 2008	CAL/BMD <i>qd</i>	108	47 (44)	105 (97)	48,4 ± 16,5	6,8 ± 1,5	nd	16,0 ± 15,5
	BMD <i>qd</i>	110	51 (46)	108 (98)	48,4 ± 14,4	6,8 ± 1,6	nd	13,2 ± 12,0
Fleming 2010	CAL/BMD <i>qd</i>	162	93 (58)	158 (98)	50,1 ± 14,9	nd	7,7 ± 4,6	18,5 ± 13,8
	BMD <i>qd</i>	83	48 (58)	83 (100)	51,4 ± 14,5	nd	7,8 ± 4,4	18,8 ± 14,0
	CAL <i>qd</i>	79	48 (61)	47 (98)	52,6 ± 15,2	nd	7,9 ± 3,9	19,5 ± 14,8
	PLA <i>qd</i>	40	25 (63)	39 (98)	51,4 ± 13,4	nd	7,9 ± 4,7	19,2 ± 11,5
Jemec 2008	CAL/BMD <i>qd</i>	541	259 (48)	518 (98)	47,9 ± 15,4	6,7 ± 1,9	nd	15,4 ± 13,5
	BMD <i>qd</i>	556	233 (42)	538 (97)	49,5 ± 15,9	6,9 ± 1,8	nd	17,4 ± 13,5
	CAL <i>qd</i>	272	121 (44)	265 (97)	50,1 ± 16,6	6,8 ± 1,8	nd	16,7 ± 14,0
	PLA <i>qd</i>	136	61 (45)	129 (95)	49,6 ± 15,8	7,0 ± 1,9	nd	16,3 ± 13,1
Kragballe 2009,	CAL/BMD <i>qd</i>	207	90 (44)	205 (99)	50,8 ± 15,3	7,4 ± 1,7	nd	18,4 ± 13,8
Ortonne 2009	CAL <i>bid</i>	105	44 (42)	104 (99)	51,4 ± 15,6	7,1 ± 1,8	nd	19,3 ± 16,0

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów, N	Odsetek mężczyzn, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek [lata], średnia ± SD (zakres)	TSS, średnia ± SD (zakres)	Indeks PASI, średnia ± SD (zakres)	Czas trwania łuszczycy [lata], średnia ± SD (zakres)
Langley 2011	CAL/BMD <i>qd</i>	183	117 (64)	173 (95)	50,9 ± 14,3	nd	8,9 (2,4-36,9)	21,2 ± 13,2
	TCL <i>qd</i>	184	115 (63)	171 (93)	51,7 ± 13,4	nd	9,9 (2,4-59,4)	19,1 ± 12,9
	PLA <i>qd</i>	91	53 (58)	86 (95)	52,8 ± 14,9	nd	9,4 (4,4-22,6)	18,5 ± 14,3
Luger 2008	CAL/BMD <i>prn</i>	419	185 (44)	404 (96)	48,5 ± 15,3	bd	nd	17,7 ± 13,6
	CAL <i>prn</i>	431	189 (44)	418 (97)	49,0 ± 14,7	bd	nd	17,4 ± 13,6
Tyring 2010	CAL/BMD <i>qd</i>	135	84 (62)	0*	44,4 (18-75)	6,3 (4-11)	nd	10,5 (1-45)
	PLA <i>qd</i>	42	28 (67)	0**	45,8 (22-76)	6,2 (4-11)	nd	11,8 (1-50)
van de Kerkhof 2009	CAL/BMD <i>qd</i>	568	238 (42)	559 (98)	48,5 ± 16,4	6,8 ± 1,9	nd	15,7 ± 13,3
	BMD <i>qd</i>	563	260 (46)	545 (97)	47,9 ± 16,4	6,9 ± 1,8	nd	16,1 ± 13,7
	CAL <i>qd</i>	286	137 (48)	274 (96)	48,7 ± 16,2	6,8 ± 1,8	nd	15,8 ± 12,9
Menter 2013	CAL/BMD <i>qd</i>	482	284 (59)	435 (90)	48,7 ± 13,4	nd	7,9 ± 3,4	17,8 ± 13,3
	BMD <i>qd</i>	479	286 (60)	425 (89)	48,5 ± 13,8	nd	7,8 ± 3,7	15,8 ± 12,5
	CAL <i>qd</i>	96	60 (63)	83 (87)	48,0 ± 13,7	nd	8,5 ± 3,5	15,9 ± 13,3

Badanie	Interwencja	Liczba pa- cjentów, N	Odsetek mężczyzn, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek średnia ± SD (zakres) [lata],	TSS, średnia ± SD (zakres)	Indeks średnia ± SD (zakres) PASI,	Czas średnia ± SD (zakres) trwania [lata], średnia ± SD (zakres)
	PLA <i>qd</i>	95	60 (63)	84 (88)	49,4 ± 13,0	nd	7,8 ± 2,9	17,8 ± 14,4

* Latynosi/Afroamerykanie: 76 (56)/59 (44)

** Latynosi/Afroamerykanie: 24 (57)/18 (43)

4.4 Punkty końcowe

W poniższej tabeli zestawiono punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach.

Tab. 11
Zestawienie punktów końcowych.

Punkt końcowy	TSS	PASI	Ocena IGA/PGA	Jakość życia	Bezpieczeństwo
Buckley 2008	+	-	+/+	-	+
Fleming 2010	-	+	+/-	-	+
Jemec 2008	+	-	+/+	-	+
Kragballe 2009 Ortonne 2009	+	-	+/+	+	+
Langley 2011	-	+	+/+	-	+
Luger 2008	-	-	+/+	-	+
Tyring 2010	+	-	+/+	-	+
van de Kerkhof 2009	+	-	+/+	-	+
Menter 2013	-	+*	+/-	+*	+

* W badaniu Menter 2013 ocena nasilenia zmian w łuszczycy zwyczajnej za pomocą skali PASI oraz ocena jakości życia stanowiły eksploracyjne punkty końcowe w analizie post-hoc.

4.4.1 Skala TSS

Całkowity wynik nasilenia objawów (*Total Sign Score, TSS*) jest sumą osobno ocenianych klinicznych objawów łuszczycy owłosionej skóry głowy tj. rumień, naciek, złuszczenie. Każdy z symptomów oceniany jest w 5-stopniowej skali:

- 0 – brak objawów,
- 1 – łagodne objawy,
- 2 – objawy o umiarkowanym nasileniu,
- 3 – ciężkie objawy,
- 4 – bardzo ciężkie objawy.

4.4.2 Skala PASI

Indeks PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*)²⁴ służy do oceny nasilenia zmian w łuszczycy zwyczajnej. Wskaźnik ten obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, oceniających rumień, złuszczenie, naciek zapalny w skali 5-stopniowej, analogicznie do TSS. Zakres skali PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki odpowiedzi na leczenie, odnoszące się do skali PASI to PASI 50, 75 i 90. Podawane w procentach, oznaczają redukcję zmian łuszczycowych odpowiednio o 50%, 75% i 90%. W badaniu Menter 2013 odsetek pacjentów z nasileniem zmian łuszczycy PASI 50 i PASI 75 stanowił eksploracyjny punkt końcowy.

4.4.3 Oceny IGA i PGA

Objawy choroby poddawane były ocenie badacza (*investigator's global assessment, IGA*) w skali sześciostopniowej: brak objawów; objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie i bardzo ciężkie. Kliniczną odpowiedź na leczenie stwierdzano u pacjentów, u których w ocenie badacza objawy były bardzo łagodne lub całkowicie zanikły. Dodatkowym kryterium odpowiedzi na leczenie w badaniu Menter 2013 było zmniejszenie nasilenia objawów o co najmniej 2 punkty w stosunku do poziomu wyjściowego. Dodatkowo wyniki leczenia były oceniane przez pacjentów (*patient's global assessment, PGA*). Pacjenci dokonywali oceny w skali 7-stopniowej (całkowite wyleczenie, prawie całkowite wyleczenie, istotna poprawa, umiarkowana poprawa, minimalna poprawa, brak zmian stanu chorobowego, pogorszenie), 5-stopniowej (brak objawów, objawy bardzo łagodne, łagodne, umiarkowane, ciężkie). Odpowiedź na leczenie definiowano jako stan pacjenta opisany jako: całkowite wyleczenie/brak objawów lub prawie całkowite wyleczenie/objawy bardzo łagodne. W badaniu Buckley 2008 kryteria odpowiedzi były szersze niż wyżej opisane i obejmowały: brak objawów, prawie całkowite wygojenie oraz istotną poprawę. W badaniu Luger 2008 odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta definiowano jako satysfakcjonującą bądź niesatysfakcjonującą.

4.4.4 Jakość życia

Jakość życia pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy oceniano przy pomocy trzech kwestionariuszy: SF-36, Skindex 16 i DLQI.

Kwestionariusz SF-36 jest generycznym narzędziem służącym do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta. Kwestionariusz składa się z 36 pytań określających 8 domen życia chorego: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia związane z zaburzeniami emocjonalnymi, zdrowie psychiczne. Wzrastająca wartość punktowa koreluje z wyższą oceną jakości życia.^{21,25} Kwestionariusz SF-36 został zwalidowany do stosowania u chorych z łuszczycą.^{26,27}

Skindex 16 jest specyficznym narzędziem do oceny jakości życia osób z dermatozami. Zawiera 16 pytań zgrupowanych w 3 domenach dotyczących: emocji, objawów i funkcjonowania psychospołecznego. Wyższy wskaźnik jakości życia wg Skindex 16 oznacza pogorszenie jakości życia. Kwestionariusz został zwalidowany w dużej grupie (> 2200) pacjentów z różnymi schorzeniami dermatologicznymi.^{21,28}

Kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (Dermatology Life Quality Index – DLQI) jest specyficznym kwestionariuszem, za pomocą którego ocenia się stopień niepełnosprawności spowodowanej przez chorobę dermatologiczną.²⁹ Kwestionariusz DLQI został opracowany do stosowania u pacjentów dorosłych, w wieku powyżej 16 lat. Kwestionariusz składa się z 10 pytań jednokrotnego wyboru, z 4-stopniowymi odpowiedziami (wg skali Likerta). Dla niektórych pytań istnieje możliwość odpowiedzi „nie dotyczy”. Odpowiedzi na każde pytanie punktuje się od 0 do 3. Całkowitą punktację uzyskuje się dodając punkty za poszczególne pytania. Maksymalnie można uzyskać 30 minimalnie 0 punktów. Im wyższy wynik tym większy negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjenta.³⁰ Poprawa o co najmniej 5 punktów stanowi minimalną istotną klinicznie różnicę.^{31,32} Kwestionariusz DLQI jest jednym z najczęściej stosowanych kwestionariuszy, stosowanym w ponad 40 różnych chorobach skóry. Dostępny w 90. wersjach językowych w tym w wersji polskiej.³³ Polska wersja językowa kwestionariusza DLQI została zwalidowana w grupie 64 pacjentów w 2004 roku.³⁰ W badaniu Menter 2013 ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza DLQI stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.

4.5 Skuteczność

Analizę skuteczności klinicznej preparatu kalcypotriol/dipropionian betametazonu przeprowadzono osobno dla porównania z analogami wit. D₃, betametazonem oraz placebo w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym (badanie Luger 2008). Osobno przedstawiono wyniki dla populacji chorych z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz łuszczycą skóry gładkiej.

4.5.1 Łuszczyca owłosionej skóry głowy

4.5.1.1 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 4 tygodniach

4.5.1.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie lekarza średnio 67% pacjentów stosujących Daivobet® uzyskało poprawę po czterech tygodniach leczenia, w porównaniu z 15% pacjentów otrzymujących placebo (Tab. 12), co wiąże się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem poprawy przy zastosowaniu leczenia aktywnego (Tab. 13).

Tab. 12
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	4 tyg.	362	541	66,9	20	136	14,7

Tab. 13
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	4,55 (3,02; 6,85) p < 0,00001	0,52 (0,45; 0,59) p < 0,00001	2 (2; 3)

4.5.1.1.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Po 4 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy lub całkowitego wyleczenia w ocenie lekarza było o 15% wyższe w grupach stosujących preparat złożony (Tab. 14, Ryc. 2).

Tab. 14
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

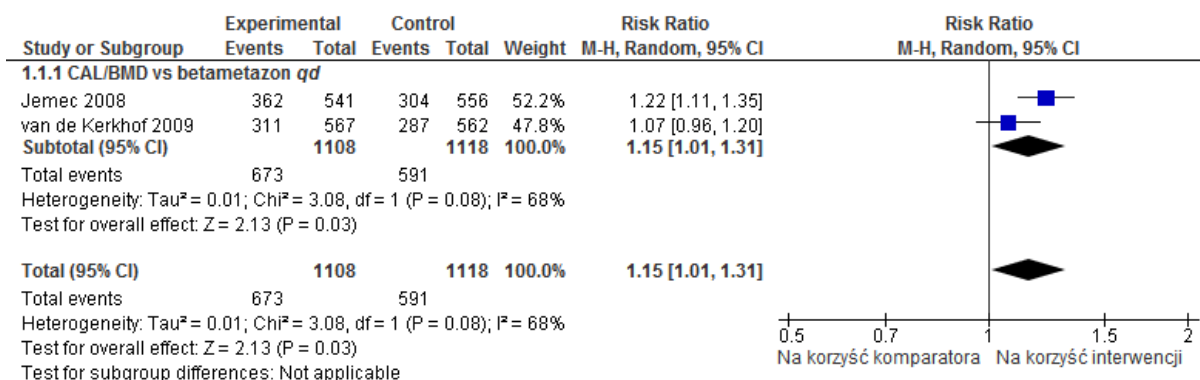
Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	4 tyg.	362	541	66,9	304	556	54,7
van de Kerkhof 2009	4 tyg.	311	567	54,9	287	562	51,1

Tab. 15
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,15 (1,01; 1,31) p = 0,03	0,08 (-0,00; 0,12) p = 0,06	nd

Ryc. 2

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.



4.5.1.1.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

Leczenie z zastosowaniem preparatu łączącego kalcypotriol i betametazon przez okres 4 tygodni znamienne podwyższa prawdopodobieństwo uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza. W porównaniu z kalcypotriolem stosowanym raz dziennie lub dwa razy dziennie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie jest wyższe o odpowiednio 74% (p < 0,00001) i 118% (p < 0,00001); por. Ryc. 3, Tab. 17.

Tab. 16

 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL qd			CAL bid		
		n	N	%	n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	4 tyg	362	541	66,9	64	272	23,5	-	-	-
Kragballe 2009	4 tyg	114	207	55,1	-	-	-	19	105	18,1
van de Kerkhof 2009	4 tyg	311	567	55	74	286	25,9	-	-	-

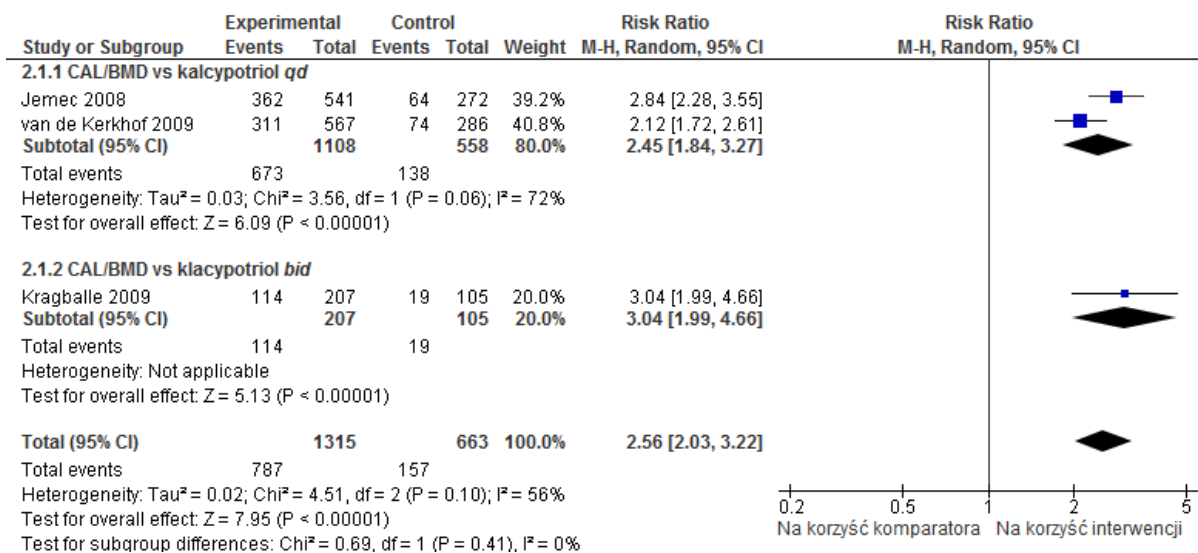
Tab. 17

 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol qd (2)	2,45 (1,84; 3,27) p < 0,00001	0,36 (0,22; 0,50) p < 0,00001	3 (2; 5)

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	3,04 (1,99; 4,66) p < 0,00001	0,37 (0,27; 0,47) p < 0,00001	3 (3; 4)

Ryc. 3
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



4.5.1.2 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 8 tygodniach

4.5.1.2.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie lekarza średnio 72% pacjentów stosujących Daivobet® uzyskało poprawę po ośmiu tygodniach leczenia, w porównaniu z 32% (od 23% do 41%) pacjentów otrzymujących placebo (Tab. 18). Ze względu na dużą heterogeniczność wyników (I² = 81%; Ryc. 4), prawdopodobieństwo pozytywnej oceny leczenia oceniano osobno dla poszczególnych badań (Tab. 19).

Tab. 18
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	385	541	71,2	31	136	22,8
Tyring 2010	8 tyg.	97	135	71,9	17	42	40,5

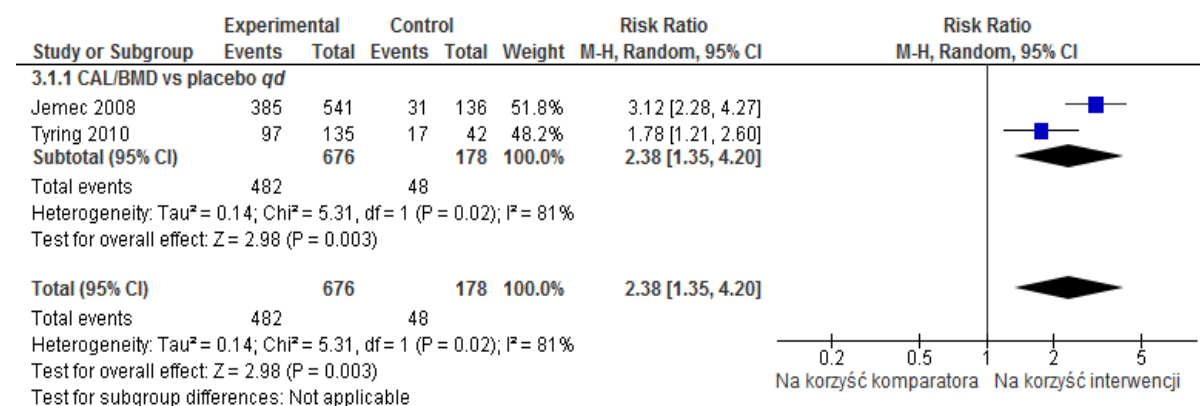
Tab. 19

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo (ze względu na dużą heterogeniczność wyników, nie przeprowadzono meta analizy; wyniki przedstawiono oddzielnie dla każdego z dwóch badań).

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	3,12 (2,28; 4,27) p < 0,00001	0,48 (0,40; 0,56) p < 0,00001	3 (2; 3)
CLP/BMD vs placebo (1)	1,78 (1,21; 2,60) p = 0,003	0,31 (0,15; 0,48) p = 0,0002	4 (3; 7)

Ryc. 4

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



4.5.1.2.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Po 8 tygodniach leczenia preparatem złożonym średnio u 75% pacjentów w ocenie lekarza wystąpiła wyraźna poprawa/całkowita redukcja zmian łuszczykowych, w porównaniu z 66% pacjentów stosujących dipropionian betametazonu (Tab. 20).

Satysfakcjonujące efekty leczenia z prawdopodobieństwem wyższym o 12% (p < 0,0001) występują podczas terapii preparatem zawierającym kalcypotriol i betametazon, niż w trakcie stosowania samego betametazonu; Tab. 21, Ryc. 5.

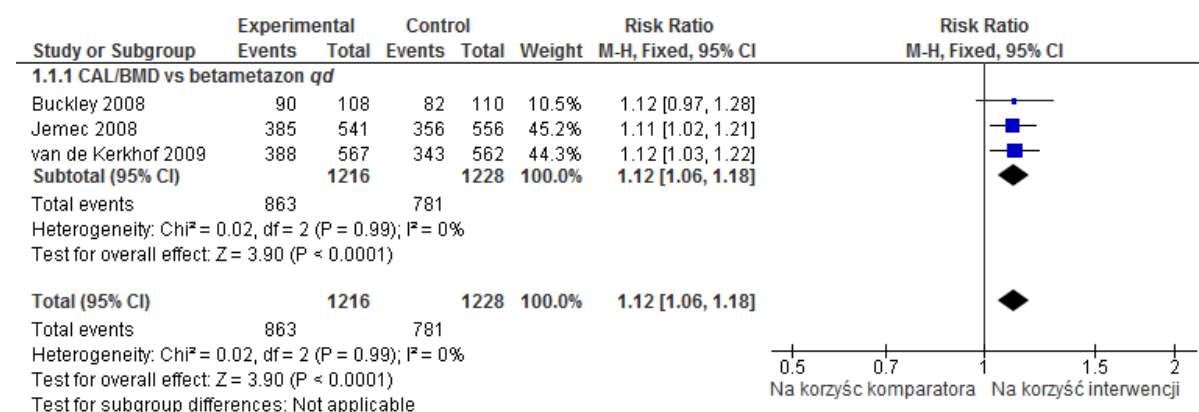
Tab. 20
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	385	541	71,2	356	556	64,0
Buckley 2008	8 tyg.	91	108	83,3	80	110	74,6
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	388	567	68,4	343	562	61,0

Tab. 21
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (3)	1,12 (1,06; 1,18) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) p < 0,0002	15 (10; 25)

Ryc. 5
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.



4.5.1.2.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

W ocenie lekarzy u ok. 70% pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy przez 8 tygodni wystąpiła wyraźna poprawa zmian łuszczykowych lub całkowite ich wygojenie. Analogiczną odpowiedź na leczenie uzyskało 37%-43% pacjentów w grupie kalcypotriolu *qd* oraz 31% - w grupie kalcypotriolu *bid* (Ryc. 6; Tab. 22).

Leczenie z zastosowaniem preparatu łączącego kalcypotriol i betametazon znamienne podwyższa prawdopodobieństwo uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie

w ocenie lekarza. W porównaniu z kalcyptriolem stosowanym raz dziennie lub dwa razy dziennie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie jest wyższe o odpowiednio 74% ($p < 0,00001$) i 118% ($p < 0,00001$); por. Tab. 23, Ryc. 6.

Tab. 22

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcyptriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>		
		n	N	%	n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	385	541	71,2	100	272	36,8	-	-	-
Kragballe 2009	8 tyg.	142	207	68,6	-	-	-	33	105	31,4
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	388	567	68,4	124	286	43,4	-	-	-

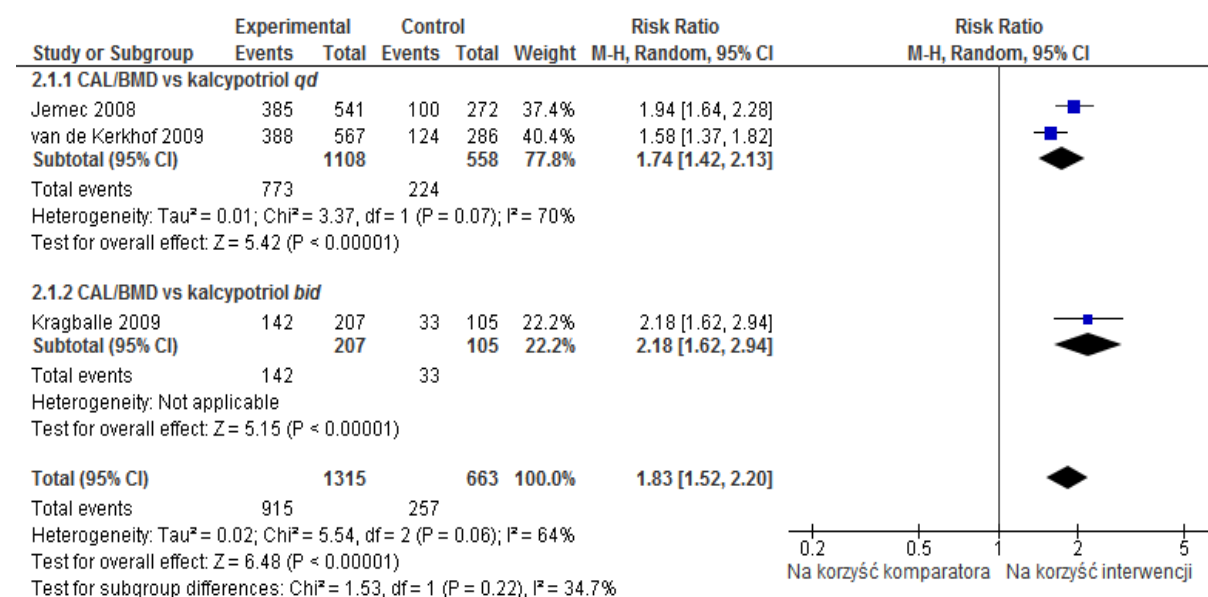
Tab. 23

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcyptriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	1,74 (1,42; 2,13) $p < 0,00001$	0,30 (0,21; 0,39) $p < 0,00001$	4 (3; 5)
CLP/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	2,18 (1,62; 2,94) $p < 0,00001$	0,37 (0,26; 0,48) $p < 0,00001$	3 (3; 4)

Ryc. 6

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcyptriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



4.5.1.3 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 52 tygodniach

4.5.1.3.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

W poniższej tabeli zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, których odpowiedzi na leczenie sklasyfikowano jako satysfakcjonujące we wszystkich przeprowadzonych przez lekarzy ocenach. 52-tygodniowe leczenie żelom Daivobet® skutkuje istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania satysfakcjonujących wyników leczenia ($p < 0,00001$) niż w przypadku terapii kalcypotriolem (Tab. 25).

Tab. 24

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>		
		n	N	%	n	N	%
Luger 2008	52 tyg.	290	429	67,6	190	440	43,2

Tab. 25

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	1,57 (1,38; 1,77) $p < 0,00001$	0,24 (0,18; 0,31) $p < 0,00001$	5 (4; 6)

4.5.1.4 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach

4.5.1.4.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

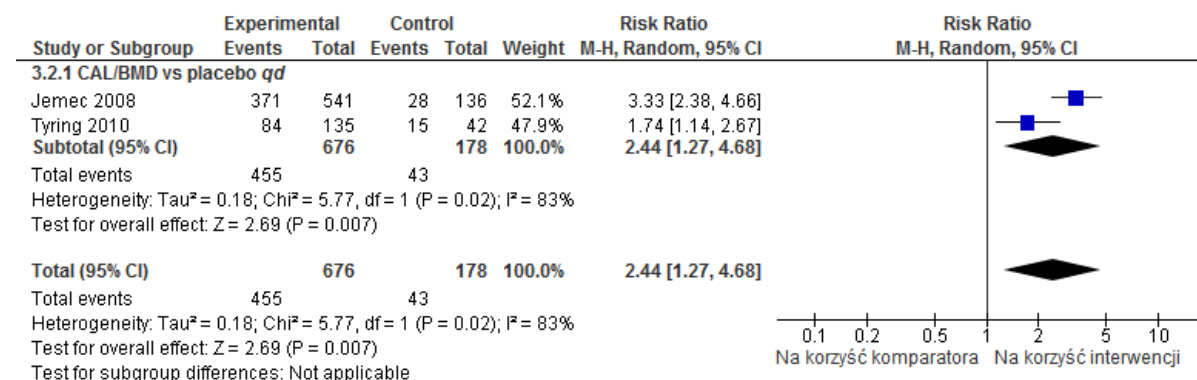
Średnio 65% pacjentów pozytywnie oceniło wyniki 8-tygodniowego leczenia z zastosowaniem żelu Daivobet®, w grupie placebo odsetek takich pacjentów wyniósł 28% (Tab. 26). Ze względu na dużą heterogeniczność wyników ($I^2 = 83\%$; Ryc. 7), prawdopodobieństwo pozytywnej oceny leczenia oceniano osobno dla poszczególnych badań (Tab. 27).

Tab. 26
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	371	541	68,6	28	136	20,7
Tyring 2010	8 tyg.	84	135	62,2	15	42	35,7

Tab. 27
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	3,33 (2,38; 4,66) p < 0,00001	0,48 (0,40; 0,56) p < 0,00001	3 (2; 3)
CLP/BMD vs placebo (1)	1,74 (1,14; 2,67) p = 0,01	0,27 (0,10; 0,43) p = 0,002	4 (3; 10)

Ryc. 7
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.


4.5.1.4.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

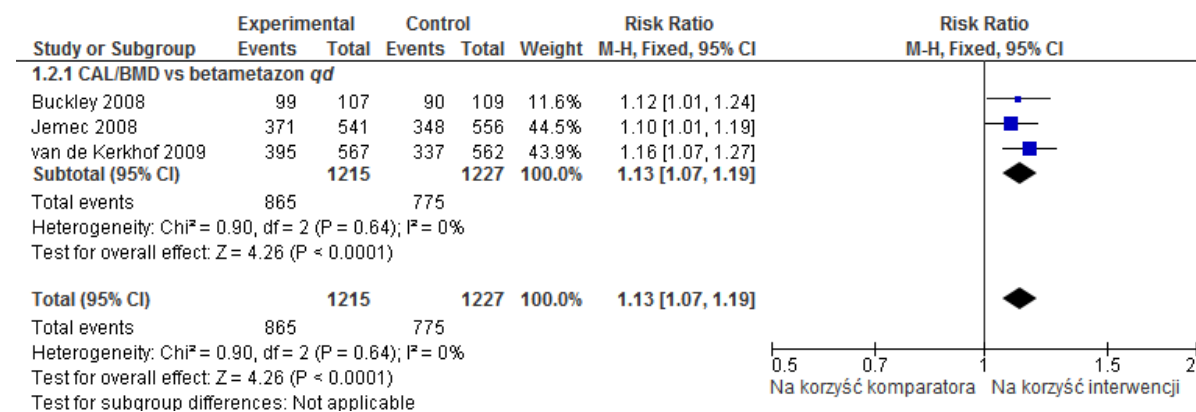
Po 8 tygodniach leczenia preparatem złożonym średnio 77% pacjentów oceniło swój stan jako wyraźną poprawę/całkowitą redukcję zmian łuszcycowych, w porównaniu z 68% pacjentów stosujących dipropionian betametazonu (Tab. 28). Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie było o 13% (p < 0,0001; Tab. 29) wyższe w grupie stosujących Daivobet® (CAL/BMD).

Tab. 28
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	371	541	68,6	348	556	62,5
Buckley 2008	8 tyg.	99	107	92,5	90	109	82,6
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	395	567	69,6	337	562	59,9

Tab. 29
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (3)	1,13 (1,07; 1,19) p < 0,0001	0,08 (0,04; 0,12) p < 0,0001	13 (9; 13)

Ryc. 8
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.


4.5.1.4.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

Po 8 tygodniach leczenia preparatem Daivobet® średnio ponad 70% pacjentów oceniło swój stan jako wyraźną poprawę/całkowitą redukcję zmian łuszczycowych, w porównaniu z 42% oraz 34% pacjentów stosujących kalcypotriol raz dziennie oraz dwa razy dziennie (Tab. 30).

W ocenie pacjentów leczenie żelzem Daivobet® wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie o: 66% (p < 0,00001) w porównaniu z

kalcyptriolem *qd* oraz o 140% ($p < 0,00001$) w porównaniu z kalcyptriolem *bid* (Tab. 31, Ryc. 9.)

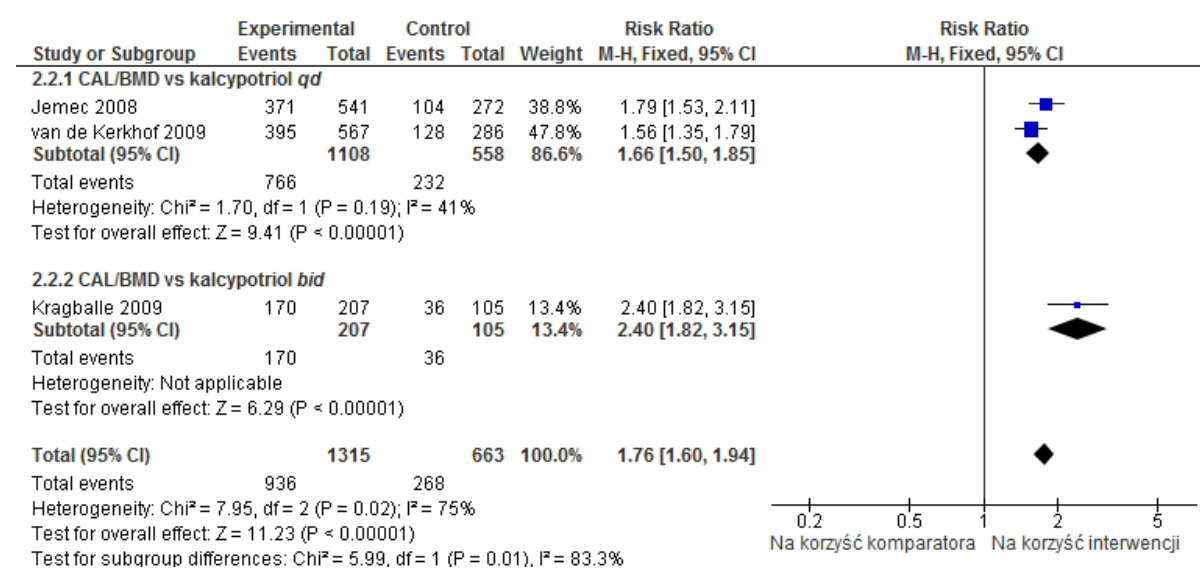
Tab. 30
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcyptriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>		
		n	N	%	n	N	%	n	N	%
Jemec 2008	8 tyg.	371	541	68,6	104	272	38,3	-	-	-
Kragballe 2009	8 tyg.	170	207	82,1	-	-	-	36	105	34,3
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	395	567	69,6	128	286	44,7	-	-	-

Tab. 31
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcyptriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	1,66 (1,50; 1,85) p < 0,00001	0,28 (0,23; 0,32) p < 0,00001	4 (4; 5)
CLP/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	2,40 (1,82; 3,15) p < 0,00001	0,48 (0,37; 0,58) p < 0,00001	3 (2; 3)

Ryc. 9
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcyptriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



4.5.1.5 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 52 tygodniach

4.5.1.5.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

W Tab. 32 zestawiono odsetki pacjentów, którzy podczas wszystkich wizyt w trakcie badania Luger 2008 uznali zastosowane leczenie za satysfakcjonujące. Prawdopodobieństwo uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenia jest istotnie wyższe w populacji chorych leczonych żeltem Daivobet® (Tab. 33).

Tab. 32

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃ w ocenie długoterminowej.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd</i>		
		n	N	%	n	N	%
Luger 2008	52 tyg.	327	429	76,2	221	440	50,2

Tab. 33

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃ w ocenie długoterminowej.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	1,52 (1,36; 1,69) p < 0,00001	0,26 (0,20; 0,32) p < 0,00001	4 (4; 5)

4.5.1.6 Odpowiedź na leczenie w skali TSS

4.5.1.6.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

Średnia redukcja wartości TSS po 8 tygodniach leczenia wyniosła 71% w grupie stosujących żel Daivobet® i była wyższa o 35% w porównaniu z grupą placebo (p < 0,001; Tab. 34).

4.5.1.6.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Po 8 tygodniach leczenia odnotowano obniżenie wartości TSS średnio o 75% w grupach kalcypotriol/betametazon, podczas gdy w grupach betametazonu średnia procentowa zmiana wyniosła ok. 69%. Ze względu na niepełne dane źródłowe (brak wartości odchylenia standardowego średniej zmiany) nie przeprowadzono metaanalizy wyników z poszczególnych badań. W jednym przypadku (van de Kerkhof 2009) zmiana wskaźnika TSS była istotnie wyższa w grupie stosujących Daivobet® niż w grupie betametazonu (p = 0,0002; Tab. 35).

4.5.1.6.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

Średnia zmiana wartości TSS po 8 tygodniach leczenia wyniosła ok. 71% w grupach stosujących żel Daivobet® i była wyższa średnio o 23,5% w porównaniu z grupami kalcypotriolu. Ze względu na niepełne dane źródłowe (brak wartości odchylenia standardowego średniej zmiany) nie przeprowadzono metanalizy wyników z poszczególnych badań. W dwóch badaniach (Jemec 2008, van de Kerkhof 2009) podano informacje o istotnej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść preparatu złożonego ($p < 0,0001$; Tab. 36).

Tab. 34
Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA			różnica	p
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana [%]	SD	N		
Jemec 2008	8 tyg.	-70,8%	bd	541	-35,6%	bd	136	-35,2%	< 0,001

Tab. 35
Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD			różnica	p
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N		
Jemec 2008	8 tyg.	-70,8%	bd	541	-67,7%	bd	556	-3,1%	0,12
Buckley 2008	8 tyg.	-79,5%	bd	108	-70,5%	bd	110	-7,9%	0,065
van de Kerkhof 2009	8 tyg.	-74,4%	bd	567	-67,9%	bd	562	-6,5%	0,0002

Tab. 36
Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL <i>qd/bid</i>			różnica	p
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N		
Jemec 2008 (CAL <i>qd</i>)	8 tyg.	-70,8%	bd	541	-49,0%	bd	272	-21,8%	< 0,0001
van de Kerkhof 2009 (CAL <i>bid</i>)	8 tyg.	-74,4%	bd	567	-56,60%	bd	286	-17,8%	< 0,0001
Kragballe 2009 (CAL <i>bid</i>)	8 tyg.	-68,2%	bd	207	-37,3%	bd	105	-30,9%	bd

4.5.1.7 Jakość życia

4.5.1.7.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

Jakość życia pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy oceniano w badaniu Ortonne 2009, które stanowi publikację do badania Kragballe 2009.

Jakość życia oceniano przy pomocy generycznego kwestionariusza dotyczącego ogólnego stanu zdrowia, SF-36 oraz kwestionariusza specyficznego w chorobach dermatologicznych, Skindex-16.

Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie stosujących Daivobet® żel odnotowano istotną statystyczną poprawę stanu zdrowia wg SF-36 w stosunku do wartości wejściowych. W grupie kalcypotriolu znamiennej poprawę odnotowano tylko w przypadku składowej psychicznej kwestionariusza SF-36 po 8 tygodniach ($p = 0,04$). Odnotowane zmiany nie osiągnęły minimalnej klinicznie istotnej wartości, która w przypadku kwestionariusza SF-36 zawiera się w przedziale 3-5 punktów.³⁴ Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tab. 37).

W obu grupach odnotowano istotną statystycznie poprawę w skali Skindex-16 w stosunku do wartości wejściowych ($p < 0,001$). Różnica między grupami była statystycznie istotna po 4 i 8 tygodniach leczenia (Tab. 37).

Tab. 37

Jakość życia. Kwestionariusz SF-36. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD średnia zmiana	SD	N	CAL qd średnia zmiana	SD	N	różnica	p
SF-36 SKŁADOWA FIZYCZNA									
Ortonne 2009	4 tyg.	0,8	bd	207	-0,8	bd	105	1,6	NS
Ortonne 2009	8 tyg.	1,3	bd	207	-1,2	bd	105	2,5	NS
SF-36 SKŁADOWA PSYCHICZNA									
Ortonne 2009	4 tyg.	1,6	bd	207	0,6	bd	105	1,0	NS
Ortonne 2009	8 tyg.	1,8	bd	207	1,7	bd	105	0,1	NS
SKINDEX-16									
Ortonne 2009	4 tyg.	-28,1	bd	162	-13,1	bd	83	-15,0	< 0,001
Ortonne 2009	8 tyg.	-29,6	bd	162	-17,9	bd	83	-11,7	0,008

4.5.2 Łuszczyca skóry gładkiej

Skuteczność leczenia łuszczycy skóry gładkiej przeprowadzono w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym.

4.5.2.1 Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza

4.5.2.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie lekarza u pacjentów stosujących Daivobet® istotnie częściej występowała pozytywna odpowiedź na leczenie niż w populacji chorych otrzymujących placebo (Tab. 38). Prawdopodobieństwo całkowitego lub prawie całkowitego wyleczenia było 6-krotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 39; Ryc. 10).

Tab. 38
Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

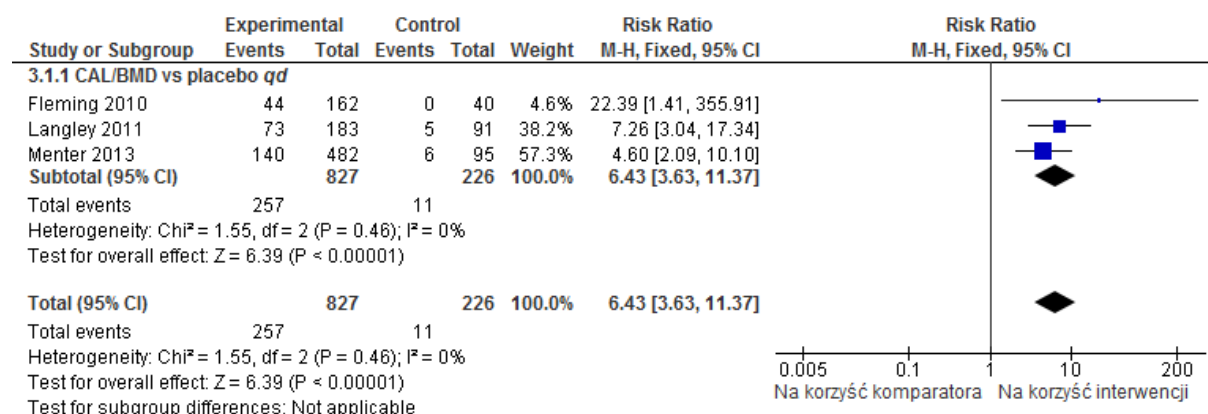
Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	44	162	27,2	0	40	0,0
Langley 2011	8 tyg.	73	183	39,9	5	91	5,5
Menter 2012	8 tyg.	140	482	29,0	6	95	6,3

Tab. 39
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (3)	6,43 (3,63; 11,37) p < 0,00001	0,28 (0,23; 0,32) p < 0,00001	4 (3; 5)

Ryc. 10

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza, Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



4.5.2.1.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Odpowiedź na leczenie, definiowaną jako całkowite lub prawie całkowite wygojenie zmian łuszczykowych, częściej stwierdzano w grupie pacjentów otrzymujących Daivobet® (Tab. 40). Prawdopodobieństwo całkowitego lub prawie całkowitego wyleczenia było istotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 41; Ryc. 11).

Tab. 40

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	44	162	27,2	14	83	16,9
Menter 2013	8 tyg.	140	482	29,0	103	479	21,5

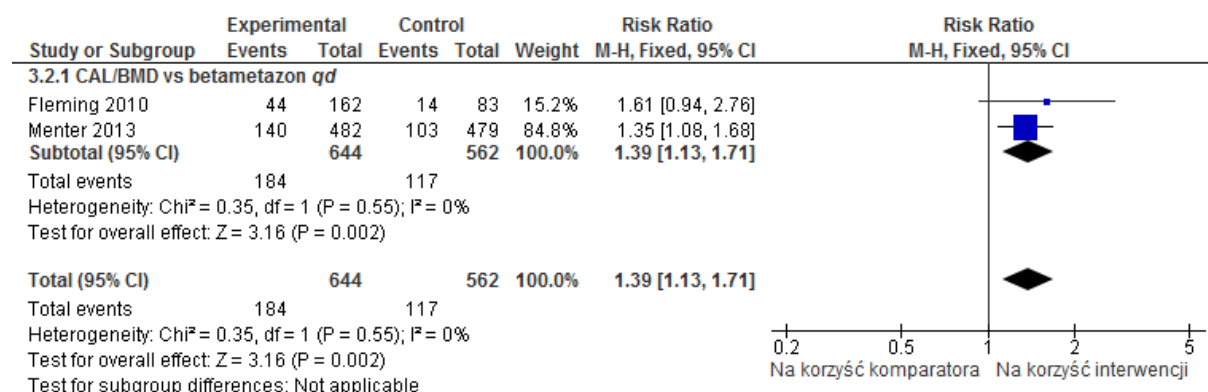
Tab. 41

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon qd (2)	1,39 (1,13; 1,71) p = 0,002	0,08 (0,03; 0,13) p = 0,001	12 (8; 31)

Ryc. 11

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza, Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.



4.5.2.1.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

Po 8 tygodniach leczenia średnio u 32% pacjentów leczonych preparatem złożonym odnotowano całkowite/prawie całkowite wygojenie zmian łuszczykowych. W grupie analogów witaminy D₃ odsetek ten wyniósł 15% (13% w grupie kalcypotriol i 18% w grupie takalcytolu; Tab. 42). Prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnych efektów leczenia jest ponad dwukrotnie wyższe po zastosowaniu preparatu Daivobet[®] niż w przypadku kalcypotriolu lub takalcytolu (Tab. 43; Ryc. 12).

Tab. 42

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			CAL qd/ TCL qd		
		n	N	%	n	N	%
CAL/BMD versus CAL qd							
Fleming 2010	8 tyg.	44	162	27,2	9	79	11,4
Menter 2013	8 tyg.	140	482	29,0	14	96	14,6
CAL/BMD versus TCL qd							
Langley 2011	8 tyg.	73	183	39,9	33	184	17,9

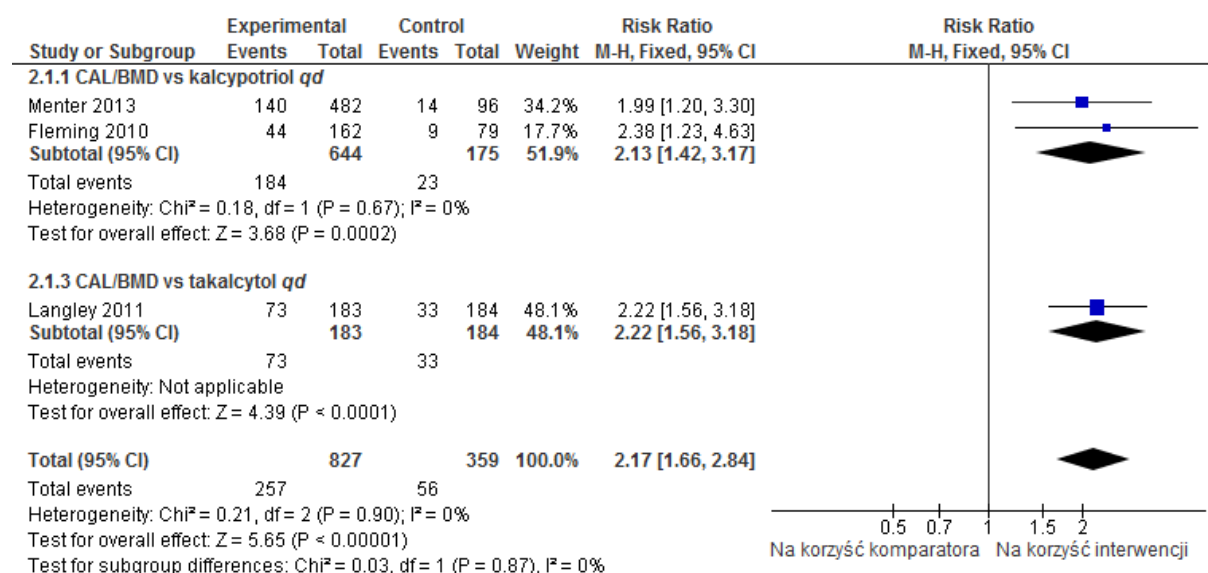
Tab. 43

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	2,13 (1,42; 3,17) p = 0,0002	0,15 (0,09; 0,21) p < 0,00001	7 (5; 11)
CLP/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	2,22 (1,56; 3,18) p < 0,0001	0,22 (0,13; 0,31) p < 0,00001	5 (4; 8)

Ryc. 12

Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



4.5.2.2 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta

4.5.2.2.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

W ocenie pacjentów leczenie preparatem Daivobet® istotnie częściej prowadzi do uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie niż niezastosowanie żadnego leczenia (Tab. 44). Prawdopodobieństwo całkowitego lub prawie całkowitego wyleczenia było ok. 2-krotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 45).

Tab. 44
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Langley 2011	8 tyg.	69	171	40,4	14	64	21,9

Tab. 45
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (1)	1,84 (1,12; 3,03) p = 0,02	0,18 (0,06; 0,31) p = 0,004	6 (4; 17)

4.5.2.2.2 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

Po 8 tygodniach leczenia średnio 40% pacjentów leczonych preparatem złożonym stwierdziło całkowite/prawie całkowite wygojenie zmian łuszczykowych. W grupie kalcypotriolu odsetek ten wyniósł 22% (Tab. 46). Prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnych efektów leczenia jest prawie dwukrotnie wyższe po zastosowaniu preparatu Daivobet® niż w przypadku kalcypotriolu (Tab. 47).

Tab. 46
Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			TCL <i>qd</i>		
		n	N	%	n	N	%
Langley 2011	8 tyg.	69	171	40,4	35	163	21,5

Tab. 47
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	1,88 (1,33; 2,65) p = 0,0003	0,19 (0,09; 0,29) p = 0,0001	6 (4; 12)

4.5.2.3 Odpowiedź na leczenie w skali PASI

4.5.2.3.1 Kalcypotriol/betametazon vs placebo

Leczenie preparatem Daivobet® istotnie częściej prowadzi do uzyskania 75% redukcji objawów łuszczycy w skali PASI, niż niezastosowanie żadnego leczenia (Tab. 48). Prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika PASI 75 jest ponad 4-krotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 49; Ryc. 13).

Średnia redukcja liczby punktów w skali PASI wyniosła 56% w grupach chorych stosujących Daivobet® i 17% w grupach otrzymujących placebo. Średnia różnica zmian wyniosła 39% ($p < 0,001$ w każdym z badań; Tab. 54).

Tab. 48

Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			PLA		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	58	162	35,8	0	40	0
Langley 2011	8 tyg.	59	183	32,2	5	91	5,5
Menter 2013	8 tyg.	197	482	40,9	15	95	15,7

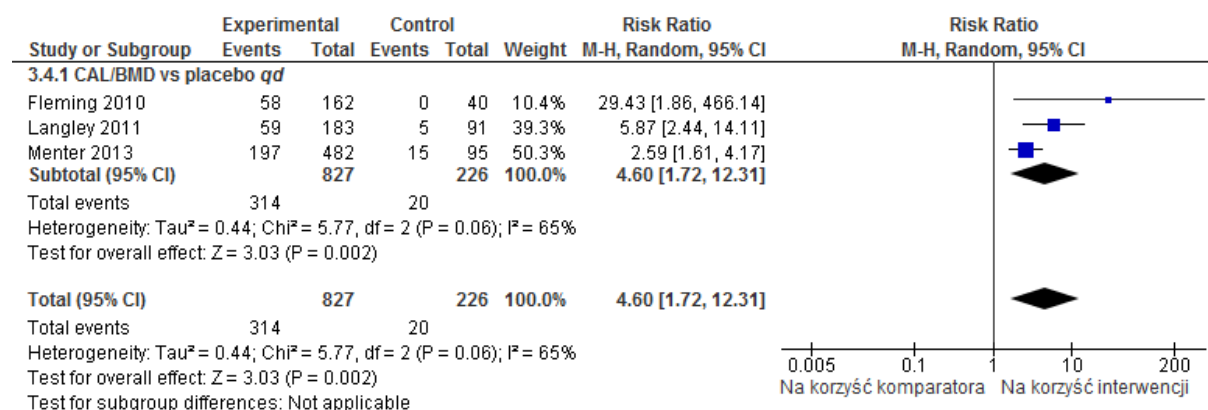
Tab. 49

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs placebo (3)	4,60 (1,72; 12,31) $p = 0,002$	0,29 (0,22; 0,36) $p < 0,00001$	3 (3; 5)

Ryc. 13

Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



4.5.2.3.2 Kalcypotriol/betametazon vs betametazon

Leczenie preparatem Daivobet[®] istotnie częściej prowadzi do uzyskania 75% redukcji objawów łuszczycy w skali PASI, niż stosowanie betametazonu. Prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika PASI 75 jest istotnie wyższe w grupie eksperymentalnej (Tab. 51, Ryc. 14).

Średnia redukcja liczby punktów w skali PASI wyniosła 56% w grupach chorych stosujących Daivobet[®] i 49% w grupie otrzymujących betametazon. Różnica zmian wyniosła średnio 7%. W badaniu Menter 2013 wynik był istotny statystycznie (<0,001; Tab. 55).

Tab. 50

Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			BMD		
		n	N	%	n	N	%
Fleming 2010	8 tyg.	58	162	35,8	24	83	28,9
Menter 2013	8 tyg.	197	482	40,9	167	479	34,9

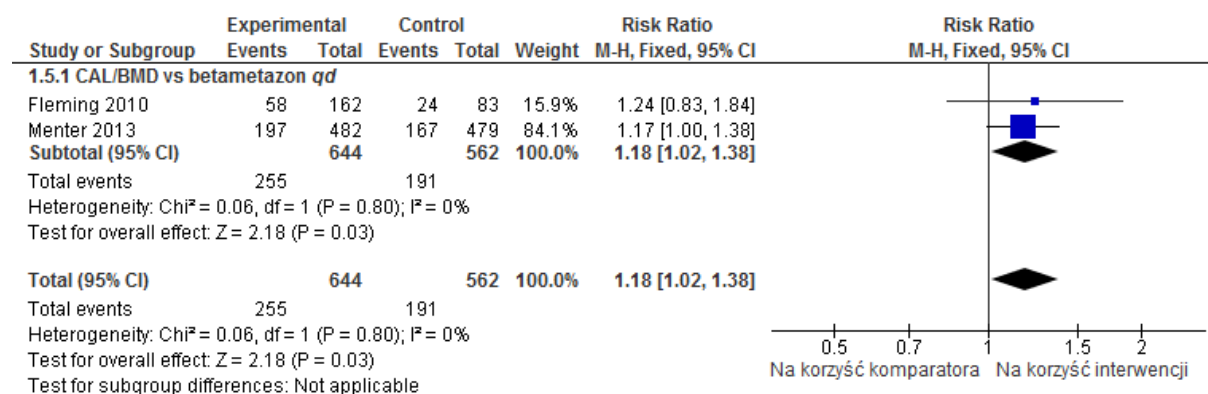
Tab. 51

Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,18 (1,02; 1,38) p = 0,03	0,06 (0,01; 0,12) p = 0,03	16 (9; 144)

Ryc. 14

Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.



4.5.2.3.3 Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D₃

75% redukcję zmian łuszcycowych w skali PASI zdiagnozowano u średnio 36% pacjentów leczonych preparatem Daivobet® oraz u 20% pacjentów stosujących preparaty analogów witaminy D₃ (19% leczonych kalcypotriolem i 23% leczonych takalcytolem; Tab. 52). Istotnie wyższe 2-krotne prawdopodobieństwo wystąpienia PASI 75 odnotowano w porównaniu z kalcypotriolem (Tab. 53).

Średnia redukcja liczby punktów w skali PASI wyniosła 56% w grupach chorych stosujących Daivobet® i 42% w grupach otrzymujących analogi kalcypotriol i takalcytol. Średnia różnica wyniosła 15%. W obu porównaniach wynik był statystycznie istotny (Tab. 56).

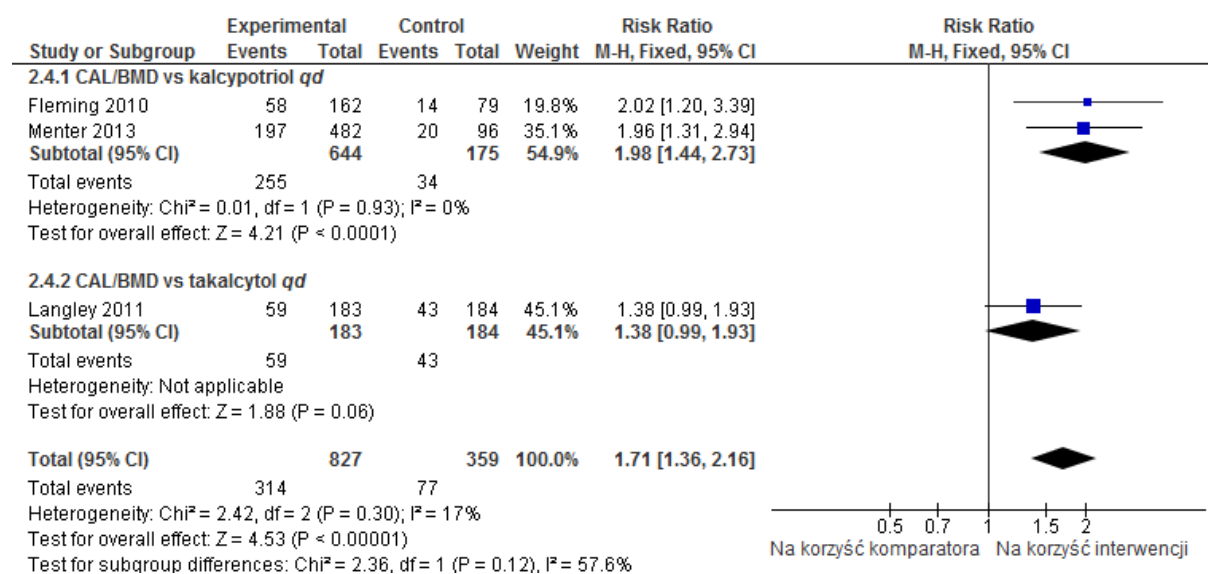
Tab. 52

Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	CAL/BMD			CAL qd/ TCL qd			
	Okres obserwacji	n	N	%	n	N	%
CAL/BMD versus CAL qd							
Fleming 2010	8 tyg.	58	162	35,8	14	79	17,7
Menter 2013	8 tyg.	197	482	40,9	20	96	20,8
CAL/BMD versus TCL qd							
Langley 2011	8 tyg.	59	183	32,2	43	184	23,4

Tab. 53
Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit D₃.

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CLP/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	1,98 (1,44; 2,73) p < 0,00001	0,19 (0,12; 0,26) p < 0,00001	5 (4; 8)
CLP/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	1,38 (0,99; 1,93) p = 0,06	nd	nd

Ryc. 15
Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.


Tab. 54
Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.

Badanie	Okres obserwacji	średnia zmiana	CAL/BMD		PLA			różnica	95% CI	p
			SD	N	średnia zmiana [%]	SD	N			
Fleming 2010	8 tyg.	-55,3%	bd	162	-11,9%	bd	40	-43,1%	(-53,6%; -32,6%)	<0,001
Langley 2011	8 tyg.	-57,0%	bd	183	-17,90%	bd	91	-39,10%	bd	<0,001
Menter 2013	8 tyg.	-55,8%	bd	482	-20,8%	bd	95	-34,2%	(-42,0%; -26,4)	<0,001

Tab. 55
Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.

Badanie	Okres obserwacji	średnia zmiana	CAL/BMD		BMD			różnica	95% CI	p
			SD	N	średnia zmiana	SD	N			
Fleming 2010	8 tyg.	-55,3%	bd	162	-49,8%	bd	83	-6,2%	(-14,2%; 1,9%)	0,13
Menter 2013	8 tyg.	-55,8%	bd	482	-48,6%	bd	479	-7,6%	(-12,1%; 3,1%)	<0,001

Tab. 56
Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD średnia zmiana	SD	N	CAL <i>qd</i> /TCL <i>qd</i> średnia zmiana	SD	N	różnica	95% CI	p
<i>CAL/BMD versus CAL <i>qd</i></i>										
Fleming 2010	8 tyg.	-55,3%	bd	162	-41,1%	bd	79	-13,9%	(-22,0%; -5,7%)	<0,001
Menter 2013	8 tyg.	-55,8%	bd	482	-43,6%	bd	96	-14,9%	(-22,7%; -7,0%)	<0,001
<i>CAL/BMD versus TCL <i>qd</i></i>										
Langley 2011	8 tyg.	-57,0%	bd	183	-41,9%	bd	184	-14,7%		<0,001

4.5.2.4 Jakość życia

Jakość życia pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej oceniano w badaniu Menter 2013 za pomocą kwestionariusza dotyczącego wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia chorych - DLQI.

Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w grupie Daivobet® żel odnotowano większą poprawę stanu zdrowia wg kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do grup kontrolnych. Odnotowane zmiany osiągnęły minimalne klinicznie istotne wartości (poprawa o co najmniej 5 punktów) w grupie pacjentów stosujących Daivobet® żel i kalcypotriol zarówno po 4 i 8 tygodniach leczenia oraz w grupie betametazonu po 8 tygodniach leczenia. Średnia zmiana była istotnie większa w grupie stosujących Daivobet® żel w porównaniu z grupą placebo i betametazonu zarówno po 4 i 8 tyg. leczenia. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupą stosujących preparat złożony a kalcypotriol (Tab. 57).

Tab. 57

Jakość życia. Kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (DLQI).

Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD			komparator			MD (95 CI)	p
		średnia zmiana	SD	N	średnia zmiana	SD	N		
CAL/BMD <i>qd</i> vs placebo									
Menter 2013	4 tyg.	-5,8	5,2	444	-2,2	4,4	82	-36,00 (-46,68; -25,32)	< 0,00001
Menter 2013	8 tyg.	-6,4	5,6	442	-2,7	5,2	77	-37,00 (-49,73; -24,27)	< 0,00001
CAL/BMD <i>qd</i> vs betametazon <i>qd</i>									
Menter 2013	4 tyg.	-5,8	5,2	444	-4,9	4,9	431	-9,00 (-15,69; -2,31)	0,0008
Menter 2013	8 tyg.	-6,4	5,6	442	-5,4	5,6	418	-10,00 (-17,49; -2,51)	0,009
CAL/BMD <i>qd</i> vs kalcypotriol <i>qd</i>									
Menter 2013	4 tyg.	-5,8	5,2	444	-5,1	6,0	86	-7,00 (-20,57; 6,57)	0,31
Menter 2013	8 tyg.	-6,4	5,6	442	-5,9	5,4	80	-5,00 (-17,93; 7,93)	0,45

4.6 Bezpieczeństwo

Zakres analizy bezpieczeństwa oparto na informacjach udostępnionych przez EMA, w szczególności w ChPL, oraz FDA.

W dniu 18.12.2013 przeszukano strony internetowe URPL, EMA oraz FDA. Nie znaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem leku Daivobet®.

Zakres działań niepożądanych preparatu Daivobet® żel przedstawiono na podstawie ChPL dostarczonej przez producenta (Tab. 58).

Tab. 58
Działania niepożądane żelu Daivobet® zarejestrowane na podstawie danych z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.*

Zaburzenia oka	
Niezbyt częste (od $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)	podrażnienie oczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częste (od $\geq 1/100$ do $<1/10$)	świąd
Niezbyt częste (od $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)	zaostrenie łuszczycy uczucie pieczenia skóry ból lub podrażnienie skóry zapalenie mieszków włosowych zapalenie skóry rumień trądzik suchość skóry wysypka wysypka krostkowa

* Działania niepożądane są wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a poszczególne działania niepożądane wymieniono rozpoczynając od najczęściej raportowanych. W obrębie każdej grupy o tej samej częstotliwości występowania działania niepożądane wymieniono kolejno, według zmniejszającej się ciężkości objawów.

W chwili obecnej preparat złożony – kalcypotriol/betametazon dostępny jest na terenie Stanów Zjednoczonych w postaci maści (Taclonex®) oraz w postaci roztworu na skórę (Taclonex Scalp®). ChPL udostępniona przez FDA dotyczy tylko produktu w maści. Dane na temat działań niepożądanych wymienionych w charakterystyce produktu pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu. Wśród najczęściej wymienianych działań niepożądanych znalazły się: świąd, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zaostrenie łuszczycy, wysypka, zapalenie górnych dróg oddechowych, podrażnienie skóry, ból, uczucie pieczenia. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowywano przypadki łuszczycy krostkowej i efektu z odbicia, bez określenia częstości tych zdarzeń.

W niniejszej analizie bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane, których częstość występowania wynosiła 1% lub więcej w co najmniej jednej z badanych grup pacjentów. Działania niepożądane przedstawiono dla dwóch populacji chorych: łuszczycy skóry owłosionej oraz łuszczycy skóry gładkiej.

4.6.1 Łuszczyca owłosionej skóry głowy

Częstość działań niepożądanych w grupach kalcypotriol/betametazon była porównywalna z częstością w grupach betametazonu i wyniosła średnio 36% oraz 37% (Tab. 59). W przypadku pozostałych porównań, działania niepożądane częściej występowały w grupach komparatorów (kalcypotriol *qd* – 46%, kalcypotriol *bid* – 57%, placebo – 40%; Tab. 59). Istotność statystyczną wyników stwierdzono w porównaniu z kalcypotriolem *qd* (RR = 0,79 [95% CI: 0,71; 0,90]; $p = 0,002$) oraz kalcypotriolem *bid* (RR = 0,61 [95% CI: 0,47; 0,78], $p = 0,0001$; Tab. 60, Ryc. 16).

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych w grupach stosujących Daivobet® oraz betametazon był niski i wyniósł średnio 1%. W pozostałych badanych grupach prawdopodobieństwo rezygnacji było istotnie wyższe względem ocenianej interwencji o 80% ($p < 0,0001$), 89% ($p < 0,0001$) oraz 71% ($p = 0,004$; Tab. 60, Ryc. 22) odpowiednio - w grupach kalcypotriolu *qd*, *bid* oraz placebo.

Reakcje niepożądane w obrębie zmian łuszczycowych występowały z podobną częstością w populacji pacjentów leczonych żelem Daivobet® oraz betametazonem (5% vs 6%; Tab. 59). Wśród chorych stosujących kalcypotriol *qd*, *bid* oraz placebo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynosiło: 13%, 19% oraz 13% i było znamienne wyższe niż w grupach kalcypotriol/betametazon: RR = 0,42 [95% CI: 0,31; 0,59], $p < 0,0001$; RR = 0,18 [95% CI: 0,08; 0,40], $p < 0,0001$ oraz RR = 0,35 [95% CI: 0,20; 0,63], $p = 0,0004$ (Tab. 60, Ryc. 17).

Najczęściej rejestrowanym działaniem niepożądanim w obrębie zmian chorobowych był świąd (Tab. 59). Istotnie wyższe ryzyko wystąpienia świądu wiązało się z terapią kalcypotriolem *qd*: RR = 0,33 [95% CI: 0,21; 0,53], $p < 0,00001$; kalcypotriolem *bid*: RR = 0,10 [95% CI: 0,01; 0,85], $p = 0,04$ oraz placebo: RR = 0,42 [95% CI: 0,19; 0,95], $p = 0,04$ (Tab. 60, Ryc. 18).

Do innych działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia było istotnie wyższe w grupach komparatorów należą: uczucie pieczenia oraz podrażnienie skóry (Tab. 60, Ryc. 19, Ryc. 20).

W analizie długoterminowej wykazano istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądane w grupie kalcypotriolu względem grupy kalcypotriol/betametazon, RR = 0,58 [95% CI: 0,45; 0,75], $p < 0,0001$ (Tab. 60). 52-tygodniowa terapia kalcypotriolem wiązała się również z wyższym ryzykiem wystąpienia świądu oraz podrażnienia skóry. Prawdopodobieństwo rezygnacji z badania było o 79% wyższe wśród pacjentów leczonych kalcypotriolem, RR = 0,21 [95% CI: 0,10; 0,42], $p < 0,0001$ (Tab. 60).

Częstość oraz prawdopodobieństwo wystąpienia pozostałych działań niepożądanych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 59
Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>			BMD <i>qd</i>			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Działania niepożądane łącznie	Jemec 2008	8 tyg.	183	530	34,5	123	266	46,2	-	-	-	191	548	34,9	54	135	40,0
	Buckley 2008	8 tyg.	38	107	35,5	-	-	-	-	-	-	39	110	35,5	-	-	-
	Kragballe 2009	8 tyg.	71	206	34,5	-	-	-	59	104	56,7	-	-	-	-	-	-
	Tyring 2010	8 tyg.	9	128	7,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	38	7,9
	van de Kerkhof 2009	8 tyg.	218	563	38,7	130	282	46,1	-	-	-	228	556	41,0	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	72	419	17,2	127	431	29,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infekcje	Buckley 2008	8 tyg.	16	107	15,0	-	-	-	-	-	-	17	110	15,5	-	-	-
Zaburzenia skóry i tk. podskórnej	Buckley 2008	8 tyg.	14	107	13,1	-	-	-	-	-	-	17	110	15,5	-	-	-
Trądzik różowaty	Luger 2008	52 tyg.	3	419	0,7	5	431	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia smaku	Tyring 2010	8 tyg.	0	128	0,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
Ból głowy	Tyring 2010	8 tyg.	1	128	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
Parestezja	Tyring 2010	8 tyg.	2	128	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Jemec 2008	8 tyg.	25	530	4,7	35	266	13,2	-	-	-	29	548	5,3	18	135	13,3
	Kragballe	8 tyg.	7	206	3,4	-	-	-	20	104	19,2	-	-	-	-	-	-

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>			BMD <i>qd</i>			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
	2009																
Świąd	van de Kerk- hof 2009	8 tyg.	35	563	6,2	36	282	12,8	-	-	-	32	556	5,8	-	-	-
	Jemec 2008	8 tyg.	15	530	2,8	16	266	6,0	-	-	-	10	548	1,8	9	135	6,7
	Buckley 2008	8 tyg.	3	107	2,8	-	-	-	-	-	-	3	110	2,7	-	-	-
	Kragballe 2009	8 tyg.	1	206	0,5	-	-	-	5	104	4,8	-	-	-	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	15	419	3,6	43	431	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rumień	van de Kerk- hof 2009	8 tyg.	12	563	2,1	25	282	8,9	-	-	-	7	556	1,3	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	9	419	2,1	14	431	3,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kontaktowe zapalenie skóry	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	1	104	1,0	-	-	-	-	-
Zaostrzenie łuszczycy	Jemec 2008	8 tyg.	0	530	0,0	3	266	1,1	-	-	-	0	548	0,0	1	135	0,7
	Luger 2008	52 tyg.	10	419	2,4	9	431	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Łysienie plackowate	Jemec 2008	8 tyg.	0	530	0,0	1	266	0,4	-	-	-	3	548	0,5	2	135	1,5
Uczucie pieczenia	Jemec 2008	8 tyg.	2	530	0,4	5	266	1,9	-	-	-	2	548	0,4	0	135	0,0
	Luger 2008	52 tyg.	4	419	1,0	12	431	2,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uczucie pieczenia	van de Kerk- hof 2009	8 tyg.	0	563	0,0	3	282	1,1	-	-	-	3	556	0,5	-	-	-
	Jemec 2008	8 tyg.	1	530	0,2	3	266	1,1	-	-	-	2	548	0,4	0	135	0,0

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			CAL <i>qd</i>			CAL <i>bid</i>			BMD <i>qd</i>			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
skóry																	
	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	2	104	1,9	-	-	-	-	-	-
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	Kragballe 2009	8 tyg.	1	206	0,5	-	-	-	5	104	4,8	-	-	-	-	-	-
Podrażnienie skóry	Jemec 2008	8 tyg.	0	530	0,0	4	266	1,5				0	548	0,0	3	135	2,2
	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	4	104	3,8	-	-	-	-	-	-
	Tyring 2010	8 tyg.	1	128	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	38	2,6
	Luger 2008	52 tyg.	6	419	1,4	24	431	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	van de Kerkhof 2009	8 tyg.	3	563	0,5	6	282	2,1	-	-	-	2	556	0,4	-	-	-
Uszkodzenie skóry	Kragballe 2009	8 tyg.	0	206	0,0	-	-	-	1	104	1,0	-	-	-	-	-	-
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych	Jemec 2008	8 tyg.	8	541	1,5	20	272	7,4	-	-	-	6	556	1,1	7	136	5,1
	Buckley 2008	8 tyg.	1	107	0,9	-	-	-	-	-	-	2	110	1,8	-	-	-
	Kragballe 2009	8 tyg.	2	207	1,0	-	-	-	9	105	8,6	-	-	-	-	-	-
	Luger 2008	52 tyg.	9	429	2,1	44	440	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 60

Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcyptriol/betametazon vs kalcyptriol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Działania niepożądane łącznie	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	0,79 (0,71; 0,90) p = 0,002	-0,09 (-0,15; -0,04) p = 0,0002	12 (7; 25)
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,61 (0,47; 0,78) p = 0,0001	-0,22 (-0,34; -0,11) p = 0,0002	5 (3; 10)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (3)	0,97 (0,87; 1,07) p = 0,54	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,86 (0,68; 1,09) p = 0,22	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,58 (0,45; 0,75) p < 0,0001	-0,12 (-0,18; -0,07) p < 0,0001	9 (6; 15)
Infekcje	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,97 (0,52; 1,81) p = 0,92	nd	nd
Zaburzenia skóry i tk. podskórnej	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,85 (0,44; 1,63) p = 0,62	nd	nd
Trądzik różowaty	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,62 (0,15; 2,57) p = 0,51	nd	nd
Zaburzenia smaku	CAL/BMD vs placebo (1)	0,10 (0,00; 2,42) p = 0,16	nd	nd
Ból głowy	CAL/BMD vs placebo (1)	0,30 (0,02; 4,63) p = 0,39	nd	nd
Parestezja	CAL/BMD vs placebo (1)	0,59 (0,06; 6,37) p = 0,67	nd	nd
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	0,42 (0,31; 0,59)	-0,07 (-0,11; -0,04)	15 (10; 25)

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		p < 0,0001	p < 0,00001	
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,18 (0,08; 0,40) p < 0,0001	-0,16 (-0,24; -0,08) p < 0,0001	7 (5; 13)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	0,99 (0,70; 1,40) p = 0,96	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,35 (0,20; 0,63) p = 0,0004	-0,09 (-0,15; -0,03) p = 0,005	12 (7; 34)
Świąd	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	0,33 (0,21; 0,53) p < 0,00001	-0,05 (-0,07; -0,03) p < 0,0001	20 (15; 34)
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,10 (0,01; 0,85) p = 0,04	-0,04 (-0,09; -0,00) p = 0,04	25 (12; brak)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (3)	1,52 (0,87; 2,67) p = 0,14	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,42 (0,19; 0,95) p = 0,04	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,09	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,36 (0,20; 0,64) = 0,0004	-0,06 (-0,10; -0,03) p = 0,0002	17 (10; 34)
Rumień	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,66 (0,29; 1,51) p = 0,33	nd	nd
Kontaktowe zapalenie skóry	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,28	nd	nd
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczycyca	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,07 (0,00; 1,39) p = 0,08	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,09 (0,00; 2,08) p = 0,13	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	1,14 (0,47; 2,78) p = 0,77	nd	nd

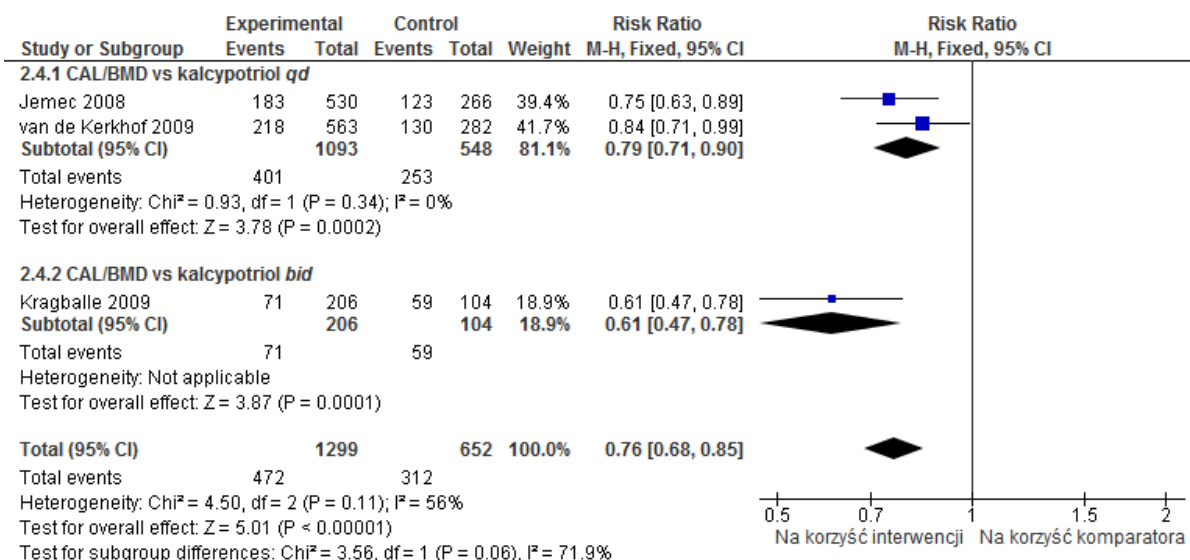
Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Łysienie plackowate	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (1)	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,27	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,15 (0,01; 2,85) p = 0,21	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,05 (0,00; 1,06) p = 0,05	nd	nd
Uczucie pieczenia	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (2)	0,15 (0,04; 0,60) p = 0,008	-0,01 (-0,02; -0,00) p = 0,02	100 (50; brak)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	0,46 (0,10; 2,04) p = 0,31	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,34 (0,11; 1,05) p = 0,06	nd	nd
Uczucie pieczenia skóry	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (1)	0,17 (0,02; 1,60) p = 0,12	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>bid</i> (1)	0,10 (0,00; 2,09) p = 0,14	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,52 (0,05; 5,68) p = 0,59	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	1,28 (0,06; 26,52) p = 0,87	nd	nd
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>bid</i> (1)	0,10 (0,00; 2,09) p = 0,14	nd	nd
Podrażnienie skóry	CAL/BMD vs kalcyptotriol <i>qd</i> (2)	0,17 (0,05; 0,56) p = 0,004	-0,02 (-0,03; -0,00) p = 0,01	50 (34; brak)

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,06 (0,00; 1,04) p = 0,05	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,48 (0,25; 8,83) p = 0,67	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,09 (0,02; 0,56) p = 0,01	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,08	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,26 (0,11; 0,62) p = 0,003	-0,04 (-0,07; -0,02) p < 0,0009	25 (15; 50)
Uszkodzenie skóry	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,17 (0,01; 4,11) p = 0,28	nd	nd
Rezygnacja z powodu działań niepożądanych	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,09; 0,45) p < 0,0001	-0,06 (-0,09; -0,03) p = 0,0004	17 (12; 34)
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>bid</i> (1)	0,11 (0,02; 0,51) p = 0,005	-0,08 (-0,13; -0,02) p = 0,0004	13 (8; 50)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,16 (0,45; 2,98) p = 0,76	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,29 (0,11; 0,78) p = 0,01	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,06	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> w ocenie długoterminowej (1)	0,21 (0,10; 0,42) p < 0,0001	-0,08 (-0,11; -0,05) p < 0,0001	13 (10; 20)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych, w przypadku których stwierdzono istotność statystyczną wyniku, a dane pochodziły z co najmniej dwóch badań.

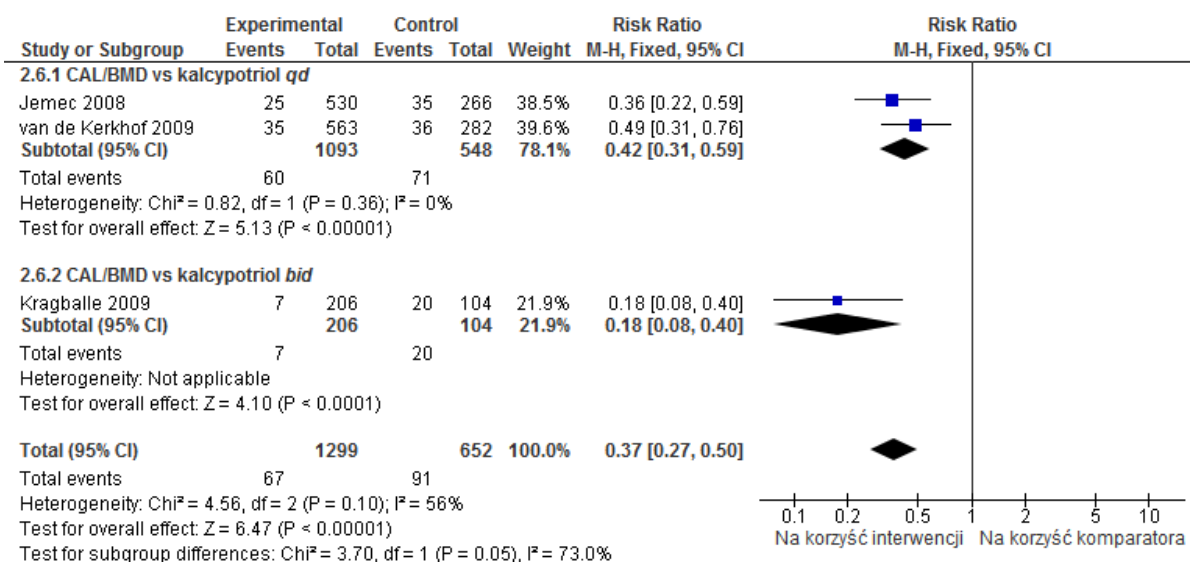
Ryc. 16

Działania niepożądane łącznie. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

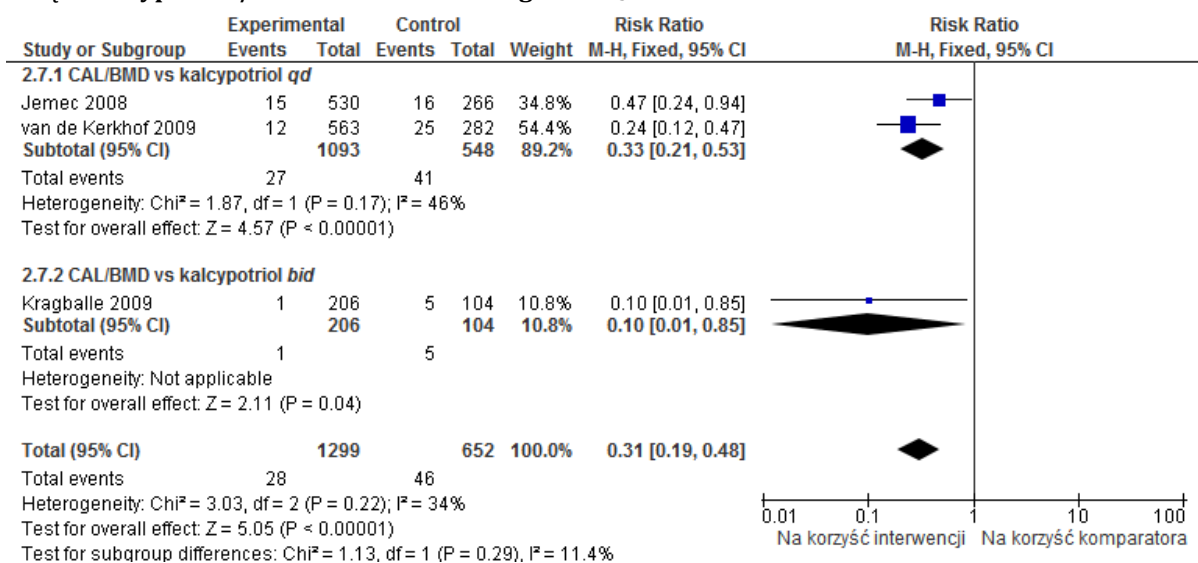


Ryc. 17

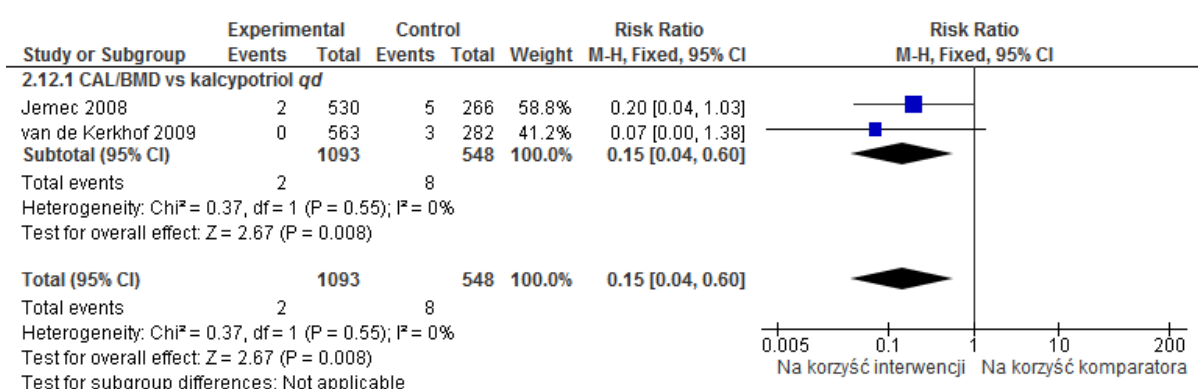
Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



Ryc. 18
Świąd. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.

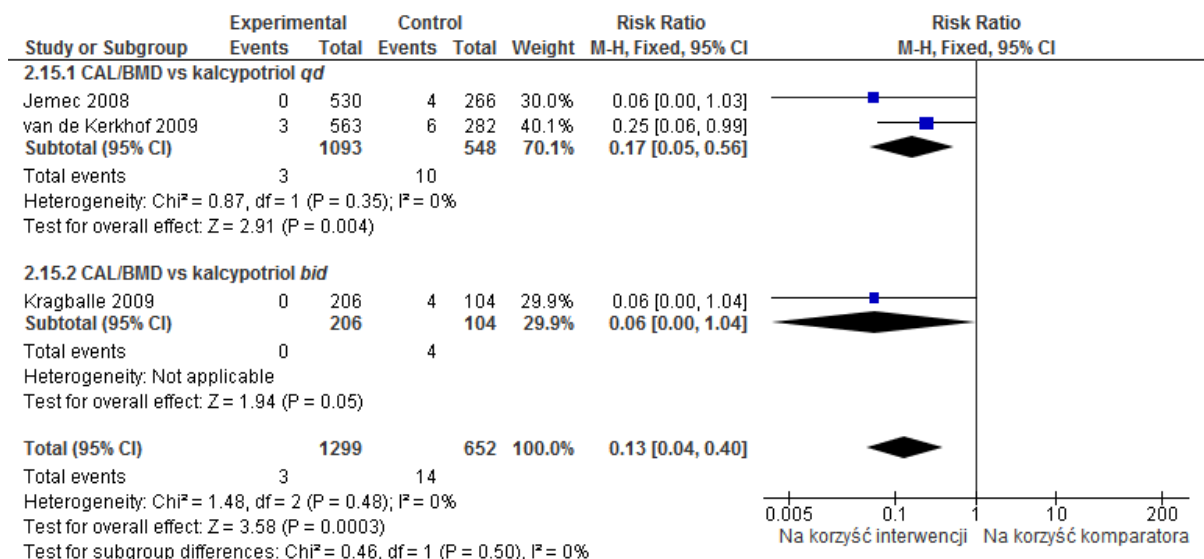


Ryc. 19
Uczucie pieczenia. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



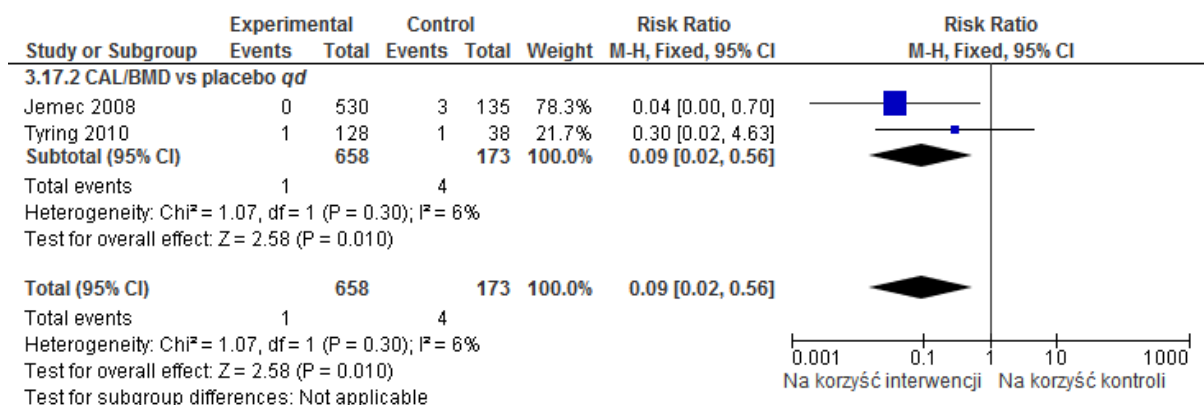
Ryc. 20

Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



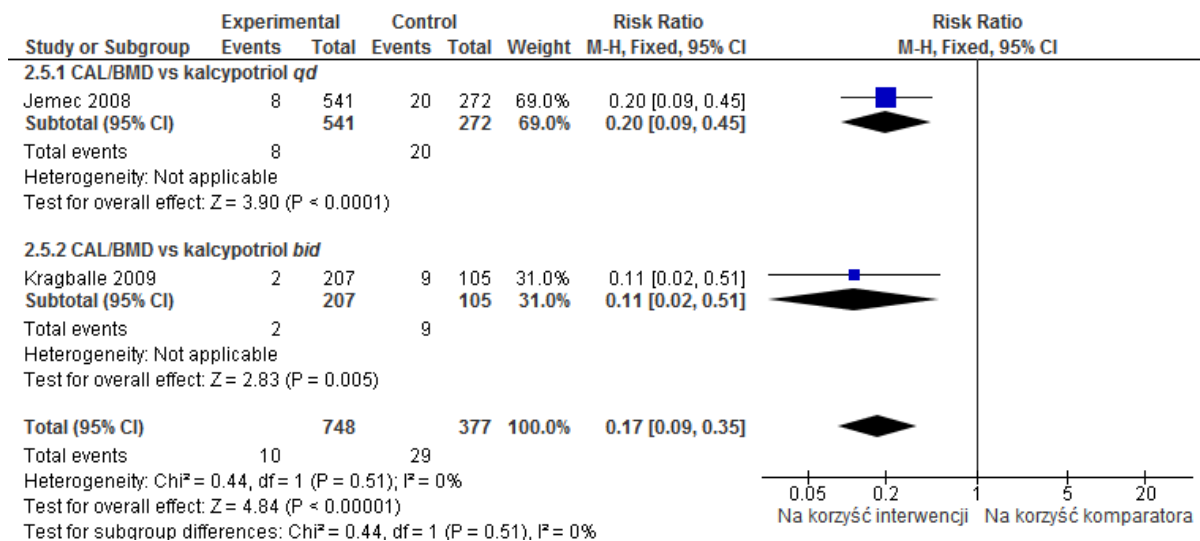
Ryc. 21

Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



Ryc. 22

Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



4.6.2 Łuszczyca skóry gładkiej

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wyniósł średnio od 22% w grupie betametazonu do 36% w grupie stosujących Daivobet® (Tab. 61). Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego, nie różniło się istotnie między preparatem Daivobet® a komparatorami (Tab. 62).

Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wyniósł średnio 2% w grupie stosujących Daivobet® lub takalcytol oraz 4% w grupie placebo (Tab. 61). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tab. 62).

Reakcje niepożądane w obrębie zmian łuszcycowych występowały z podobną częstością w populacji pacjentów leczonych żelem Daivobet® oraz betametazonem (8%; Tab. 61). Wśród chorych stosujących kalcypotriol lub takalcytol oraz placebo częstość występowania działań niepożądanych w obrębie zmian łuszcycowych wynosiło średnio: 10%, 17% oraz 20% (Tab. 61). W przypadku takalcytolu i placebo ryzyko było znacząco wyższe niż w grupach kalcypotriol/betametazon: RR = 0,51 [95% CI: 0,29; 0,89], p = 0,02; RR = 0,45 [95% CI: 0,27; 0,74], p = 0,0002 (Tab. 62, Ryc. 23, Ryc. 24).

Stosowanie produktu złożonego kalcypotriolu/betametazonu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia świądu w porównaniu z placebo: RR = 0,21 [95% CI: 0,05; 0,92] p = 0,04. Ryzyko wystąpienia pozostałych działań niepożądanych nie różniło się znacząco między ocenianą interwencją a komparatorami. Częstość oraz prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 61

Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs takalcytol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			BMD <i>qd</i>			CAL/TLC <i>qd</i> *			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane	Fleming 2010	8 tyg.	68	160	42,5	40	83	48,2	28	79	35,4	22	40	55,0
	Langley 2011	8 tyg.	72	182	39,6	–	–	–	83	184	45,1	35	91	38,5
	Menter 2013	8 tyg.	125	482	25,9	96	479	20,0	22	96	22,9	22	95	23,2
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Menter 2013	8 tyg.	1	482	0,2	7	479	1,5	0	96	0,0	1	95	1,1
Działania niepożądane łącznie**	Menter 2013	8 tyg.	24	482	5,0	15	479	3,1	5	96	5,2	4	95	4,2
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	Fleming 2010	8 tyg.	12	160	7,5	7	83	8,4	8	79	10,1	10	40	25,0
	Langley 2011	8 tyg.	16	182	8,8	–	–	–	32	184	17,4	14	91	15,4
Infekcje	Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	1	83	1,2	1	79	1,3	0	40	0,0
	Langley 2011	8 tyg.	2	182	1,1	–	–	–	0	184	0,0	1	91	1,1
Świąd	Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	2	83	2,4	3	79	3,8	7	40	17,5
	Langley 2011	8 tyg.	6	182	3,3	–	–	–	12	184	6,5	6	91	6,6
	Menter 2013	8 tyg.	3	482	0,6	0	479	0,0	1	96	1,0	2	95	2,1
Rumień	Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	0	83	0,0	2	79	2,5	0	40	0,0

Działania niepożądane	niepożą- dane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			BMD <i>qd</i>			CAL/TLC <i>qd</i> *			PLA		
				n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczyca		Langley 2011	8 tyg.	1	182	0,5	-	-	-	3	184	1,6	1	91	1,1
		Fleming 2011	8 tyg.	1	160	0,6	2	83	2,4	1	79	1,3	2	40	5,0
		Menter 2013	8 tyg.	1	482	0,2	0	479	0,0	1	96	1,0	0	95	0,0
Łysienie plackowate		Fleming 2011	8 tyg.	0	160	0,0	1	83	1,2	0	79	0,0	0	40	0,0
		Fleming 2011	8 tyg.	2	160	1,3	0	83	0,0	0	79	0,0	0	40	0,0
Uczucie pieczenia skóry		Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	2	184	1,1	3	91	3,3
		Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	1	184	0,5	2	91	2,2
Suchość skóry		Fleming 2011	8 tyg.	3	160	1,9	0	83	0,0	0	79	0,0	1	40	2,5
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji		Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	2	184	1,1	2	91	2,2
Ból w miejscu apli- kacji		Fleming 2010	8 tyg.	2	160	1,3	1	83	1,2	2	79	2,5	0	40	0,0
		Menter 2013	8 tyg.	2	482	0,4	1	479	0,2	0	96	0,0	1	95	1,1
Podrażnienie skóry		Langley 2011	8 tyg.	6	182	3,3	-	-	-	4	184	2,2	1	91	1,1
		Menter 2013	8 tyg.	0	482	0,0	1	479	0,2	1	96	1,0	0	95	0,0
Przeczos		Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	2	184	1,1	0	91	0,0
Egzema		Fleming 2011	8 tyg.	0	160	0,0	0	83	0,0	1	79	1,3	1	40	2,5

Działania niepożą- dane	Badanie	Okres obserwacji	CAL/BMD <i>qd</i>			BMD <i>qd</i>			CAL/TLC <i>qd</i> *			PLA		
			n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Pokrzywka	Langley 2011	8 tyg.	0	182	0,0	-	-	-	0	184	0,0	1	91	1,1
Rezygnacja z powo- du działań niepożą- danych	Langley 2011	8 tyg.	3	183	1,6	-	-	-	4	184	2,2	4	91	4,4
Wzrost stężenia hormonu przytar- czyc	Menter 2013	8 tyg.	7	482	1,5	6	479	1,3	0	96	0,0	1	95	1,1
Lipodystrofia	Menter 2013	8 tyg.	1	482	0,2	1	479	0,2	0	96	0,0	0	95	0,0
Zawroty głowy	Menter 2013	8 tyg.	2	482	0,4	0	479	0,0	0	96	0,0	0	95	0,0
Kontaktowe zapa- lenie skóry	Menter 2013	8 tyg.	1	482	0,2	0	479	0,0	1	96	1,0	0	95	0,0
Wysypka plamista	Menter 2013	8 tyg.	1	482	0,2	0	479	0,0	0	96	0,0	1	95	1,1

* Fleming 2010, Menter 2013 – kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol *qd*; Lanngley 2011 – kalcypotriol/betametazon vs takalcytol *qd*

** zdarzenie niepożądane, którego wystąpienie prawdopodobnie jest związane z przyjmowanym lekiem

Tab. 62
Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcyptriol/betametazon vs kalcyptriol, vs betametazon, vs placebo.

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,08 (0,74; 1,58) p = 0,70	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	1,17 (0,90; 1,52) p = 0,25	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,88 (0,69; 1,12) p = 0,28	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (3)	0,98 (0,80; 1,20) p = 0,85	nd	nd
Ciężkie zdarzenia niepożądane	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,14 (0,02; 1,15) p = 0,07	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,60 (0,02; 14,68) p = 0,76	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 3,12) p = 0,25	nd	nd
Działania niepożądane łącznie*	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,59 (0,84; 2,99) p = 0,15	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,96 (0,37; 2,44) p = 0,93	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (1)	1,18 (0,42; 3,33) p = 0,75	nd	nd
Reakcje w obrębie zmian chorobowych	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,74 (0,32; 1,74) p = 0,49	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,51 (0,29; 0,89) p = 0,02	-0,09 (-0,15; -0,02) p = 0,01	12 (7; 50)
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,89 (0,36; 2,17) p = 0,80	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,45 (0,27; 0,74) p = 0,002	-0,10 (-0,18; -0,03) p = 0,006	10 (6; 34)
Infekcje	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,49 (0,03; 7,79) p = 0,62	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	5,05 (0,24; 104,56) p = 0,29	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,52 (0,03; 8,19) p = 0,64	nd	nd

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Świąd	CAL/BMD vs placebo (2)	0,91 (0,14; 6,14) p = 0,92	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	0,29 (0,06; 1,34) p = 0,11	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,51 (0,19; 1,32) p = 0,16	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,20 (0,04; 31,98) p = 0,92	nd	nd
Rumień	CAL/BMD vs placebo (3)	0,21 (0,05; 0,92) p = 0,04	-0,05 (-0,13; 0,02) p = 0,16	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,25 (0,02; 2,68) p = 0,25	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,34 (0,04; 3,21) p = 0,34	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,57 (0,06; 38,01) p = 0,78	nd	nd
Zaostrzenie łuszczycy/łuszczycyca	CAL/BMD vs placebo (2)	0,60 (0,08; 4,76) p = 0,63	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	0,33 (0,05; 2,24) p = 0,26	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	0,69 (0,14; 3,51) p = 0,66	nd	nd
Łysienie plackowate	CAL/BMD vs placebo (2)	0,22 (0,04; 1,32) p = 0,10	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,17 (0,01; 4,22) p = 0,28	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	2,48 (0,12; 51,14) p = 0,56	nd	nd
Uczucie pieczenia	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	2,61 (0,13; 53,72) p = 0,53	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,25 (0,05; 1,34) p = 0,10	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,50	nd	nd
Uczucie pieczenia skóry	CAL/BMD vs placebo (1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,14	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,50	nd	nd
Suchość skóry	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	3,48 (0,18; 66,52) p = 0,41	nd	nd

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Uczucie pieczenia w miejscu aplikacji	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	3,65 (0,19; 69,88) p = 0,39	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,75 (0,08; 7,02) p = 0,80	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,14	nd	nd
Ból w miejscu aplikacji	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (2)	0,61 (0,12; 3,09) p = 0,55	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (2)	1,45 (0,27; 7,69) p = 0,66	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (2)	0,68 (0,11; 4,18) p = 0,68	nd	nd
Podrażnienie skóry	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,07 (0,00; 1,63) p = 0,08	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,33 (0,01; 8,11) p = 0,50	nd	nd
	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	1,52 (0,44; 5,28) p = 0,51	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)^	3,00 (0,37; 24,55) p=0,31	nd	nd
Przeczos	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,30	nd	nd
Egzema	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	0,16 (0,01; 3,81) p = 0,26	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,08 (0,00; 2,05) p = 0,13	nd	nd
Pokrzywka	CAL/BMD vs placebo (1)	0,17 (0,01; 4,07) p = 0,27	nd	nd
Rezygnacja z powodu działań niepo- żądanych	CAL/BMD vs takalcytol <i>qd</i> (1)	0,75 (0,17; 3,32) p = 0,71	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo (1)	0,37 (0,09; 1,63) p = 0,19	nd	nd
Wzrost stężenia hormonu przytarczyc	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	1,16 (0,39; 3,42) p = 0,79	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcyptriol <i>qd</i> (1)	3,01 (0,17; 52,31) p = 0,45	nd	nd

Działania niepożądane	Porównanie (liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Lipodystrofia	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (1)	1,38 (0,17; 11,08) p = 0,76	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	0,99 (0,06; 15,84) p = 1,00	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,60 (0,02; 14,68) p = 0,76	nd	nd
Zawroty głowy	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (1)	0,60 (0,02; 14,53) p = 0,75	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	4,97 (0,24; 103,23) p = 0,30	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	1,00 (0,05; 20,75) p = 1,00	nd	nd
Kontaktowe zapalenie skóry	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (1)	0,99 (0,05; 20,54) p = 1,00	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	2,98 (0,12; 73,01) p = 0,50	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 3,16) p = 0,25	nd	nd
Wysypka plamista	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (1)	0,60 (0,02; 14,53) p = 0,75	nd	nd
	CAL/BMD vs betametazon <i>qd</i> (1)	2,98 (0,12; 73,01) p = 0,50	nd	nd
	CAL/BMD vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	0,60 (0,02; 14,68) p = 0,76	nd	nd
	CAL/BMD vs placebo <i>qd</i> (1)	0,20 (0,01; 3,12) p = 0,25	nd	nd

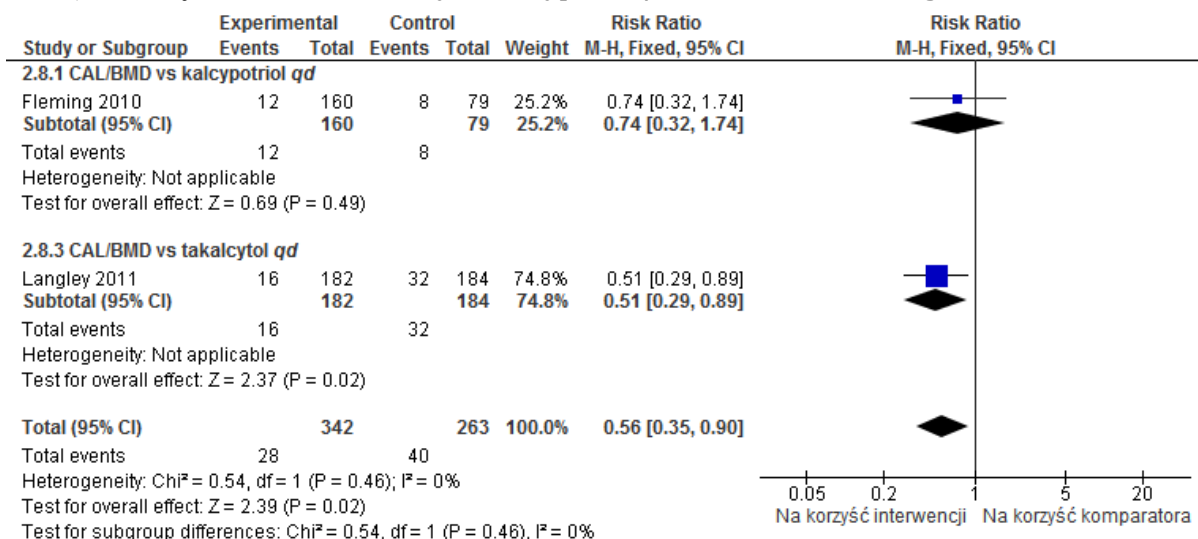
* zdarzenie niepożądane, którego wystąpienie prawdopodobnie jest związane z przyjmowanym lekiem

^ podczas badania Menter 2013 zarówno w grupie interwencji jak i placebo nie odnotowano podrażnienia skóry

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów końcowych, w przypadku których stwierdzono istotność statystyczną wyniku, a dane pochodziły z co najmniej dwóch badań.

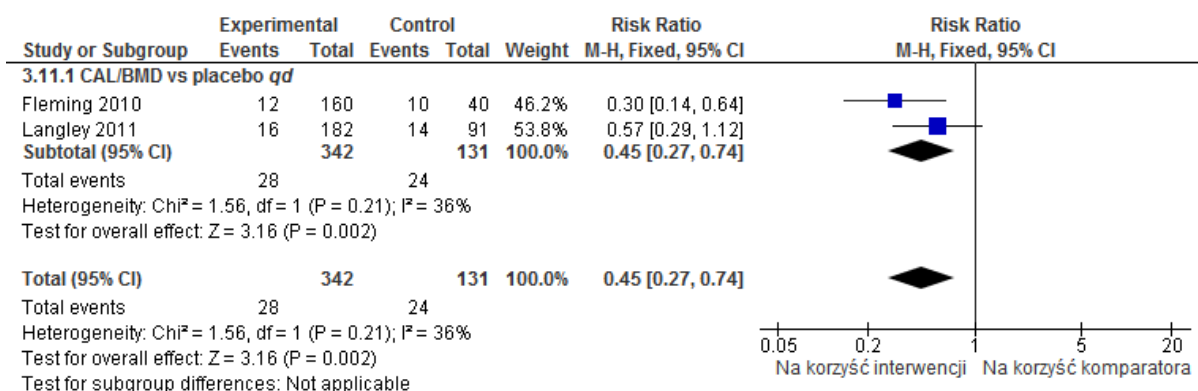
Ryc. 23

Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃.



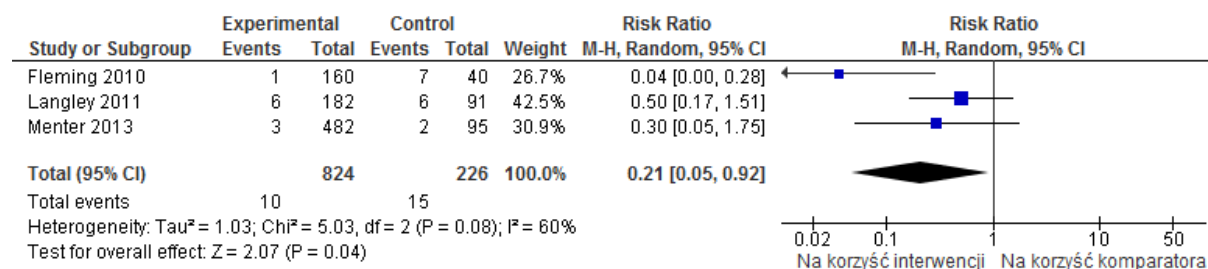
Ryc. 24

Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



Ryc. 25

Świąd. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.



5 OGRANICZENIA

W analizowanym problemie decyzyjnym poszukiwano badań porównujących preparat Daivobet® żel z analogami wit. D₃ oraz miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu stosowanymi w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów. W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Daivobet® z jego składnikami (tj. analogami wit. D₃ i kortykosteroidami) stosowanymi w terapii skojarzonej, ale w osobnych preparatach, jak również z innymi, niż dipropionian betametazonu, silnymi kortykosteroidami. Analizę przeprowadzono w porównaniu z kalcypotriolem (stosowanym raz i dwa razy dziennie), takalcytolem, betametazonem oraz placebo.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak lub niepełne dane źródłowe, uniemożliwiające przeprowadzenie metaanalizy niektórych wyników z włączonych badań. W przypadku danych ciągłych, tj.: zmiana wyników punktowych w skalach TSS oraz PASI, publikacje źródłowe nie podają wartości odchylenia standardowego od średniej zmiany liczby punktów. W większości porównań wyniki między poszczególnymi badaniami były zbliżone i przedstawiały podobny efekt zdrowotny. Wyjątkiem jest zmiana wartości TSS w porównaniu z betametazonem – wyniki dwóch badań wskazują na brak istotnej różnicy między grupami (Jemec 2008, Buckley 2008), podczas gdy wg trzeciego badania (van de Kerkhof 2009) preparat Daivobet® wiązał się z istotnie wyższą zmianą w skali TSS. Nie zidentyfikowano potencjalnego źródła heterogeniczności wyników – wejściowe parametry charakteryzujące populacje były bardzo zbliżone. Ponadto w badaniu Menter 2013, dotyczącym łuszczycy skóry gładkiej, punkty końcowe takie jak odsetek pacjentów z redukcją objawów łuszczycy o co najmniej 75% i 50% w skali PASI oraz ocena jakości życia stanowiły eksploracyjne punkty końcowe, dla których analizę wyników przeprowadzono *post-hoc*.

Wysoka heterogeniczność wyników uniemożliwiła ponadto przeprowadzenie metaanalizy wyników w populacji łuszczycy owłosionej skóry głowy w dwóch punktach końcowych: (1) odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza oraz (2) odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta; w porównaniu Daivobet® versus placebo. W obu przypadkach heterogeniczność oceniana na podstawie statystyki I^2 wyniosła ponad 75%, co zgodnie z założeniami metodycznymi jest podstawą do nieprzeprowadzania metaanalizy. Prawdopodobnym powodem wystąpienia niejednorodności wyników są różnice w wejściowych parametrach klinicznych pacjentów badań Tyring 2010 oraz Jemec 2008. W pierwszym z wyżej wymienionych u zdecydowanej większości pacjentów łuszczycę diagnozowano w postaci umiarkowanej, natomiast w 22% przypadków choroba miała postać ciężką. Z kolei populację badania Jemec 2008 charakteryzowała bardziej zaawansowana postać choroby – średni odsetek pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką łuszczycą wynosił 39%. Można zatem spodziewać się, że ww. różnice w stopniu zaawansowania choroby wpłynęły na wyższy wskaźnik odpowiedzi w grupie placebo w badaniu Tyring 2010, a tym

samym na istotne różnice w ryzyku względnym między badaniami. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzono również w porównaniu z betametazonem i klacypotriolem w ocenie odpowiedzi na leczenie przez lekarza (por. Zestawienie GRADE str. 95). Nie zidentyfikowano jednak potencjalnych źródeł niejednorodności w metodyce badań włączonych, jak również w parametrach wejściowych badanych populacji.

Zdaniem autorów wymienione ograniczenia nie wpływają istotnie na jakość uzyskanych wyników i nie mają wpływu na wnioski płynące z analizy w kontekście omawianego problemu klinicznego.

6 DYSKUSJA

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego uwzględniono 9 badań klinicznych oceniających efektywność żelu Daivobet® w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz skóry gładkiej. Analizą objęto ponad 6 000 pacjentów stosujących ocenianą technologię medyczną. Daivobet® jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów. Wyniki wskazują na wyższą skuteczność żelu Daivobet® w porównaniu z placebo jak i aktywnymi terapiami alternatywnymi (kalcypotriol, takalcytol, betametazon). Skuteczność i bezpieczny profil leku zostały potwierdzone również w 52-tygodniowej obserwacji. Ocenę jakości wyników oraz siły dowodów przeprowadzono zgodnie z zaleceniami GRADE (Tab. 63, Tab. 64).³⁵

Uzyskane wyniki są zbieżne z rezultatami innego przeglądu systematycznego, analizującego skuteczność żelu Daivobet® w łuszczycy owłosionej skóry głowy w 4-tygodniowym horyzoncie czasowym. Autorzy przeglądu przeprowadzili porównanie bezpośrednie z kalcypotriolem, dipropionianem betametazonu i placebo oraz porównanie pośrednie z walerianianem betametazonu, kalcypotriolem, preparatami dziegci oraz placebo. Wg Bottomley i wsp. Daivobet® wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z technologiami powszechnie stosowanymi w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Ocena bezpieczeństwa wskazuje na istotnie niższe ryzyko działań niepożądanych w porównaniu z kalcypotriolem oraz zaburzeń skóry w porównaniu z kalcypotriolem oraz placebo. W porównaniu z betametazonem (w postaci dipropionianu i walerianianu) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa.

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie otrzymano na podstawie randomizowanych badań kontrolowanych o wysokiej jakości wewnętrznej. W wyniku przeglądu literatury odnaleziono dwa badania obserwacyjne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu: Mrowietz 2011³⁶ i Sticherling 2012.³⁷ Oba badania przeprowadzono w warunkach praktyki klinicznej w Niemczech, odpowiednio w 333 i 206 przychodniach dermatologicznych.

Celem badania Mrowietz 2011 była ocena odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia po czterech tygodniach stosowania preparatu Xamiol®-gel (kalcypotriol/betametazon). W ocenie lekarza u 54% pacjentów wystąpiła całkowita/prawie całkowita redukcja zmian po czterech tygodniach leczenia. 52% pacjentów określiło swój stan jako znaczną poprawę, a 17% - jako całkowite wygojenie zmian łuszczycowych. Wskaźnik jakości życia (*Scalp Life Quality Index*, SLQI) uległ istotnej poprawie w stosunku do wartości wyjściowych o 70% ($p < 0,0001$). Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia została oceniana przez lekarzy i pacjentów jako dobra/bardzo dobra w 98% przypadków. W opinii autorów badania Mrowietz 2011 połączenie kalcypotriolu i betametazonu w żelu powinno być uznawane za terapię z wyboru w łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Do badania badanie Sticherling 2012 włączono 588 pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej. Celem badania, poza oceną skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, była ocena jakości życia pacjentów po czterech tygodniach stosowania preparatu Daivobet® Gel (kalcypotriol/betametazon). W ocenie pacjenta, wskaźnik jakości życia (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) uległ znaczącej poprawie w porównaniu do poziomu wyjściowego z 8,2 do 3,2 punktów ($p < 0,0001$) równolegle z istotnym zmniejszeniem objawów łuszczycy – liczba punktów w skali PGA uległa zmniejszeniu średnio o 31% w porównaniu ze stanem początkowym. W ocenie pacjenta częstość występowania umiarkowanego lub ciężkiego świądu, łuszczenia lub przesuszenia skóry uległa redukcji o odpowiednio 85%, 69% i 75%. Ponadto leczenie żelem Daivobet® wiązało się ze zmniejszeniem czasu potrzebnego na zmianę odzieży, częstotliwością kąpieli w porównaniu z wcześniejszymi terapiami miejscowymi, ocenianym w skali PDI (*Psoriasis Disability Index*). W ocenie lekarza skuteczność leku oceniono na bardzo dobrą/dobłą w 88% przypadków, natomiast stopień nasilenia objawów łuszczycy w skali PGA zmniejszył się średnio o 40%. W opinii autorów badania Sticherling 2012, leczenie żelem Daivobet® jest skutecznym, dobrze tolerowanym lekiem, którego stosowanie nie ingeruje znacząco z codziennym życiem chorych na łuszczycę.

Tab. 63

Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników					
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 4 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ($I^2 = 72\%$)	tak	1 108	558	2,45 (1,84; 3,27)	3 (2; 5)	umiarko- wana	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	3,04 (1,99; 4,66)	3 (3; 4)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ($I^2 = 68\%$)	tak	1 108	1 118	1,15 (1,01; 1,31)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (1)	IIA	wysoka	nd	tak	541	136	4,55 (3,02; 6,85)	2 (2; 3)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 8 TYGODNIACH										

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników					
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ($I^2 = 70\%$)	tak	1 108	558	1,74 (1,42; 2,13)	4 (3; 5)	umiarko- wana	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	2,18 (1,62; 2,94)	3 (3; 4)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (3)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 0\%$)	tak	1 216	1 228	1,12 (1,06; 1,18)	15 (10; 25)	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność	tak	541	136	3,12 (2,28; 4,27)	3 (2; 3)	umiarko- wana	wysoka
	IIA	wysoka	($I^2 = 81\%$)*	tak	135	42	1,78 (1,21; 2,60)	4 (3; 7)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 52 TYGODNIACH										

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników					
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	429	440	1,57 (1,38; 1,17)	5 (4; 6)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE PACJENTA PO 8 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 41\%$)	tak	1 108	558	1,66 (1,50; 1,85)	4 (4; 5)	wysoka	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	2,40 (1,82; 3,15)	3 (2; 3)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 0\%$)	tak	1 215	1 227	1,13 (1,07; 1,19)	13 (9; 13)	wysoka	Wysoka

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników					
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs placebo (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność	Tak	541	136	3,33 (2,38; 4,66)	3 (2; 3)	wysoka	wysoka
	IIA	wysoka	($I^2 = 83%$)*	tak	135	42	1,74 (1,14; 2,67)	4 (3; 10)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA PO 52 TYGODNIACH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	429	440	1,52 (1,36; 1,69)	4 (4; 5)	wysoka	wysoka
JAKOŚĆ ŻYCIA_4 TYGODNIE										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	średnia**	nd	tak	162	83	MD = -15,0 p < 0,00001	nd	umiarkowana	krytyczna
JAKOŚĆ ŻYCIA_8 TYGODNI										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	średnia**	nd	tak	162	83	MD = -11,70 p = 0,0008	nd	umiarkowana	krytyczna

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników					
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OGÓŁEM										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 0\%$)	tak	1 093	548	0,79 (0,71; 0,90)	12 (7; 25)	wysoka	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	206	104	0,61 (0,47; 0,78)	5 (3; 10)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (3)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 0\%$)	tak	1 200	1 214	0,97 (0,87; 1,07)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 0\%$)	tak	658	173	0,86 (0,68; 1,09)	nd	wysoka	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs kalcypotriol w ocenie długo- terminej (1)	IIA	wysoka	nd	tak	419	431	0,58 (0,45; 0,75)	9 (6; 15)	wysoka	wysoka
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE W OBRĘBIE ZMIAN CHOROBOWYCH										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 0\%$)	tak	1 093	548	0,42 (0,31; 0,59)	15 (10; 25)	wysoka	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	206	104	0,18 (0,08; 0,40)	7 (5; 13)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hete- rogeniczno- ści ($I^2 = 0\%$)	tak	1 093	1 104	0,99 (0,70; 1,40)	nd	wysoka	wysoka
vs (1)	placebo IIA	wysoka	nd	tak	530	135	0,35 (0,20; 0,63)	12 (7; 34)	wysoka	wysoka

Porównanie (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników						
	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value			Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)			
REZYGNACJA Z LECZENIA Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH											
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	541	272	0,20 (0,09; 0,45)	17 (12; 34)		wysoka	wysoka
vs kalcypotriol <i>bid</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	207	105	0,11 (0,02; 0,51)	13 (8; 50)		wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	107	110	1,16 (0,45; 2,98)	nd		wysoka	wysoka
vs placebo (1)			nd	tak	541	136	0,29 (0,11; 0,78)	RD = -0,04 (-0,08; 0,00)		wysoka	wysoka
vs kalcypotriol w ocenie długo- terminowej (1)	IIA	wysoka	nd	tak	429	440	0,21 (0,10; 0,42)	13 (10; 20)		wysoka	wysoka

*Ze względu na wysoką heterogeniczność, wyniki interpretowano odrębnie dla każdego badania.

** Obniżenie jakości badania z powodu braku wartości SD

MD – średnia różnica

Tab. 64
Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczyca skóry gładkiej.

Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W OCENIE LEKARZA										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 0\%$)	tak	644	175	2,13 (1,42; 3,17)	7 (5; 11)	wysoka	wysoka
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	184	2,22 (1,56; 3,18)	5 (4; 8)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 0\%$)	tak	644	562	1,39 (1,13; 1,71)	12 (8; 31)	wysoka	wysoka
vs placebo (3)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 0\%$)	tak	827	226	6,43 (3,63; 11,37)	4 (3; 5)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE WG PACJENTA										
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	171	163	1,88 (1,33; 2,65)	6 (4; 12)	wysoka	wysoka

Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs placebo <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	171	64	1,84 (1,12; 3,03)	6 (4; 17)	wysoka	wysoka
ODPOWIEDŹ NA LECZENIE PASI 75										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 0\%$)	tak	644	175	1,98 (1,44; 2,73)	5 (4; 8)	wysoka	krytyczna
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	184	1,38 (0,99; 1,93)	nd	wysoka	krytyczna
vs betametazon <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 0\%$)	tak	644	562	1,18 (1,02; 1,38)	16 (9; 144)	wysoka	krytyczna
vs placebo (3)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 0\%$)	tak	827	226	4,60 (1,72; 12,31)	3 (3; 5)	wysoka	krytyczna
WYSTĄPIENIE CO NAJMNIEJ JEDNEGO DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 0\%$)	tak	642	175	1,17 (0,90; 1,52)	nd	wysoka	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników					
Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	182	184	0,88 (0,69; 1,12)	nd	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (2)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ($I^2 = 75\%$)	tak	642	562	1,08 (0,74; 1,58)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (3)	IIA	wysoka	heteroge- niczność ($I^2 = 51\%$)	tak	824	226	0,98 (0,80; 1,20)	nd	wysoka	wysoka
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE W OBRĘBIE ZMIAN CHOROBY										
vs kalcypotriol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	160	79	0,74 (0,32; 1,74)	nd	wysoka	wysoka
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	182	184	0,51 (0,29; 0,89)	12 (7; 50)	wysoka	wysoka
vs betametazon <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	160	83	0,89 (0,36; 2,17)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (2)	IIA	wysoka	brak hetero- geniczności ($I^2 = 36\%$)	tak	342	131	0,45 (0,27; 0,74) 2	10 (6; 34)	wysoka	wysoka

Porównanie (liczba badań)	Podtyp badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników					
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Odniesienie wyników do populacji zarejestro- wanej	Liczba pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value		Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					Daivobet®	kontrola	Parametry względne RR (95% CI)	Parametry bezwzględne NNT (95% CI)		
REZYGNACJA Z LECZENIA Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH										
vs takalcytol <i>qd</i> (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	184	0,75 (0,17; 3,32)	nd	wysoka	wysoka
vs placebo (1)	IIA	wysoka	nd	tak	183	94	0,37 (0,09; 1,63)	nd	wysoka	wysoka

7 PODSUMOWANIE

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 8 badań spełniających kryteria włączenia, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia kalcypotriolu z betametazonem, analogów witaminy D₃ (kalcypotriol, takalcytol), miejscowych kortykosteroidów (dipropionian betametazonu) oraz placebo w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (6 badań) oraz łuszczycy skóry gładkiej (3 badania). Okres obserwacji wynosił od 8 do 52 tygodni. Łącznie analizą objęto 6 473 pacjentów.

7.1 Łuszczyca owłosionej skóry głowy

7.1.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty analogów wit. D₃:

w ocenie 4-tygodniowej:

- kalcypotriol *qd* – RR = 2,45 [95% CI: 1,84; 3,27] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid* – RR = 3,04 [95% CI: 1,99; 4,66] p < 0,00001

w ocenie 8-tygodniowej:

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,74 [95% CI: 1,42; 2,13] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid* – RR = 2,18 [95% CI: 1,62; 2,94] p < 0,00001

w ocenie 52-tygodniowej

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,57 [95% CI: 1,38; 1,77] p < 0,00001.

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,66 [95% CI: 1,50; 1,85] p < 0,00001
- kalcypotriol *bid* – RR = 2,40 [95% CI: 1,82; 3,15] p < 0,00001
- kalcypotriol w ocenie długoterminowej – RR = 1,52 [95% CI: 1,36; 1,69] p < 0,00001.

Preparat złożony kalcypotriol/betametazon prowadził do istotnie wyższej redukcji zmian chorobowych w skali TSS w porównaniu z kalcypotriolem *qd* (p < 0,0001). Jakość życia pacjentów w skali Skindex-16 po 8 tygodniach osiągnęła znamienne wyższy poziom po zastosowaniu żelu Daivobet® niż kalcypotriolu *qd* (p = 0,008).

W porównaniu z analogami wit. D₃ preparat Daivobet® charakteryzuje lepszy profil bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych łącznie oraz działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych jest istotnie niższe przy zastosowaniu preparatu złożonego:

- kalcypotriol qd – RR = 0,79 [95% CI: 0,71; 0,90] p = 0,002 oraz RR = 0,42 [95% CI: 0,31; 0,59] p < 0,0001
- kalcypotriol bid – RR = 0,61 [95% CI: 0,47; 0,78] p = 0,0001 oraz RR = 0,18 [95% CI: 0,08; 0,40] p < 0,0001
- kalcypotriol w ocenie 52-tygodniowej – RR = 0,58 [95% CI: 0,45; 0,75] p < 0,0001.

Terapia preparatem Daivobet® jest dobrze tolerowana przez pacjentów - prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych jest istotnie niższe niż wśród pacjentów stosujących preparaty analogów wit. D₃:

- kalcypotriol qd – RR = 0,20 [95% CI: 0,09; 0,45] p < 0,0001
- kalcypotriol bid – RR = 0,11 [95% CI: 0,02; 0,51] p = 0,005
- kalcypotriol w ocenie 52-tygodniowej – RR = 0,21 [95% CI: 0,10; 0,42] p < 0,0001.

7.1.2 Kalcypotriol/betametazon versus betametazon

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty betametazonu, zarówno w ocenie lekarza, w ocenie 8- i 4-tygodniowej RR = 1,15 [95% CI: 1,01; 1,31] p = 0,03 i RR = 1,12 [95% CI: 1,06; 1,18] p < 0,0001, jak i pacjenta: RR = 1,13 [95% CI: 1,07; 1,19] p < 0,0001.

Profil bezpieczeństwa żelu Daivobet® jest porównywalny z preparatami zawierającymi betametazon – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między technologiami w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych oraz rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

7.1.3 Kalcypotriol/betametazon versus placebo

Ze względu na wysoką heterogeniczność, wyniki dotyczące oceny leczenia przez lekarza i pacjenta analizowano odrębnie dla każdego badania. Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty betametazonu:

w ocenie 4-tygodniowej:

- RR = 4,55 [95% CI: 3,02; 6,85] p < 0,00001

w ocenie 8-tygodniowej:

- RR₁ = 3,12 [95% CI: 2,28; 4,27] p < 0,00001; RR₂ = 1,78 [95% CI: 1,21; 2,60] p = 0,003.

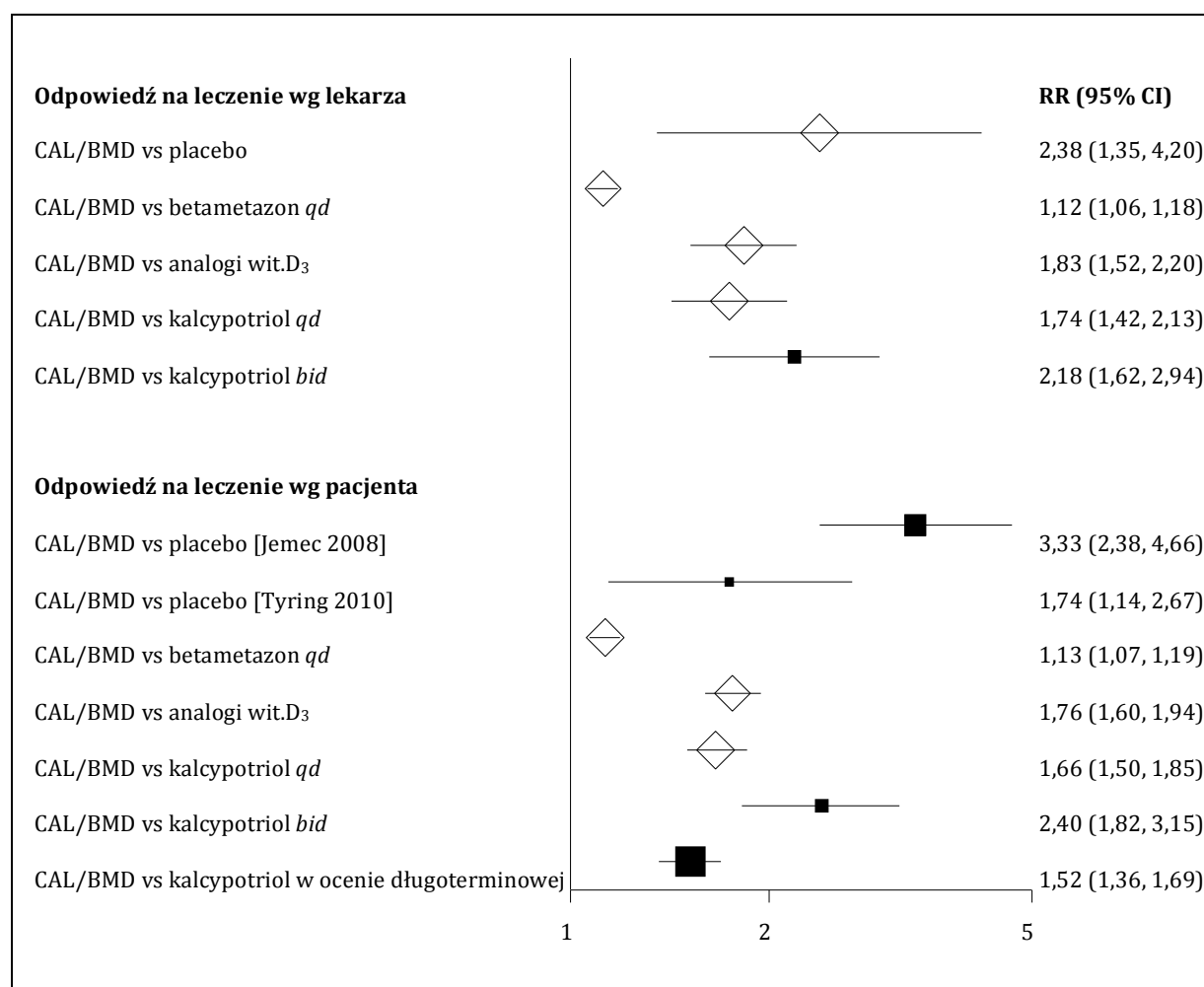
Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjenta po 8 tygodniach: RR₁ = 3,33 [95% CI: 2,38; 4,66] p < 0,00001; RR₂ = 1,74 [95% CI: 1,14; 2,67] p = 0,01.

Preparat złożony kalcypotriol/betametazon prowadził do istotnie wyższej redukcji zmian chorobowych w skali TSS w porównaniu z placebo (p < 0,001).

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych łącznie nie różni się istotnie między preparatem Daivobet® i placebo. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych jest istotnie niższe przy zastosowaniu preparatu złożonego względem placebo: RR = 0,35 [95% CI: 0,20; 0,63] p = 0,0004. Prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych jest również istotnie niższe niż wśród pacjentów niestosujących żadnego leczenia: RR = 0,29 [95% CI: 0,11; 0,78] p = 0,01.

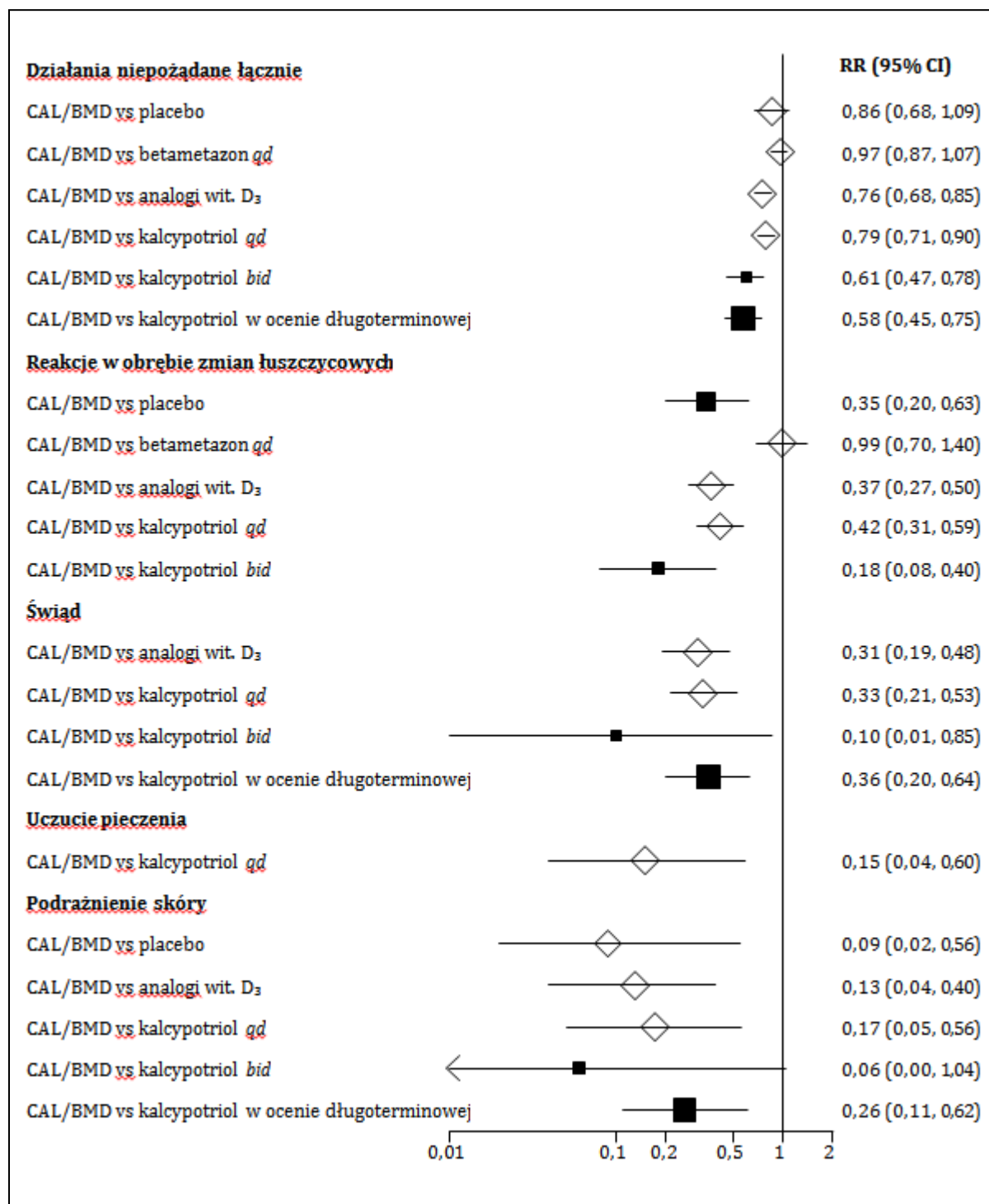
Ryc. 26

Podsumowanie wyników. Skuteczność po 8 tygodniach leczenia. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.



Ryc. 27

Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – działania niepożądane łącznie, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczykowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.



7.2 Łuszczyca skóry gładkiej

7.2.1 Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D₃

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy w ocenie lekarza jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż betametazon i preparaty analogów wit. D₃:

- kalcypotriol *qd* – RR = 2,13 [95% CI: 1,42; 3,17] p = 0,0002
- takalcytol *qd* – RR = 2,22 [95% CI: 1,56; 3,18] p < 0,0001

Analogiczne wyniki uzyskano w ocenie pacjentów:

- kalcypotriol *qd* – RR = 1,88 [95% CI: 1,33; 2,65] p = 0,0003.

Preparat złożony kalcypotriol/betametazon prowadził do istotnie wyższej redukcji zmian chorobowych w skali PASI w porównaniu z kalcypotriolem oraz takalcytolem *qd* (p < 0,001). Prawdopodobieństwo uzyskania 75% redukcji w skali PASI jest istotnie wyższe przy zastosowaniu żelu Daivobet® niż kalcypotriolu *qd* – RR = 1,98 [95% CI: 1,44; 2,73] p < 0,00001.

Stosowanie preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon w porównaniu z analogami wit. D₃ (kalcypotriolem *qd*) nie różniło się istotnie pod względem jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza wpływu dolegliwości skórnych (DLQI) zarówno po 4 jak i 8 tygodniach leczenia.

Nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego w trakcie terapii preparatem Daivobet® i preparatami analogów wit. D₃. Stosowanie preparatu Daivobet® wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji w obrębie zmian chorobowych w porównaniu z takalcytolem: RR = 0,51 [95% CI: 0,29; 0,89] p = 0,02.

7.2.2 Kalcypotriol/betametazon versus betametazon

Prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia zmian chorobowych lub wyraźnej poprawy jest znamienne wyższe w populacji pacjentów stosujących preparat dwuskładnikowy kalcypotriol/betametazon niż preparaty betametazonu w ocenie lekarza: RR = 1,39 [95% CI: 1,13; 1,71] p < 0,002.

W jednym z dwóch włączonych badań odnotowano istotną statystycznie różnicę między preparatem złożonym a betametazonem w redukcji zmian mierzonej w skali PASI (p < 0,001). Prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika PASI 75 jest istotnie wyższe podczas stosowania żelu Daivobet® niż betametazonu *qd* – RR = 1,18 [95% CI: 1,02; 1,38] p = 0,03.

Stosowanie preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon w porównaniu z betametazonem *qd* wiąże się z istotnie większą poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza wpływu dolegliwości skórnych (DLQI) zarówno po 4 jak i 8 tygodniach leczenia (odpowiednio $p = 0,0008$ i $p = 0,009$).

Profil bezpieczeństwa żelu Daivobet® jest porównywalny z preparatami zawierającymi betametazon – stosowanie kalcypotriol/betametazonu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między technologiami w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

7.2.3 Kalcypotriol/betametazon versus placebo

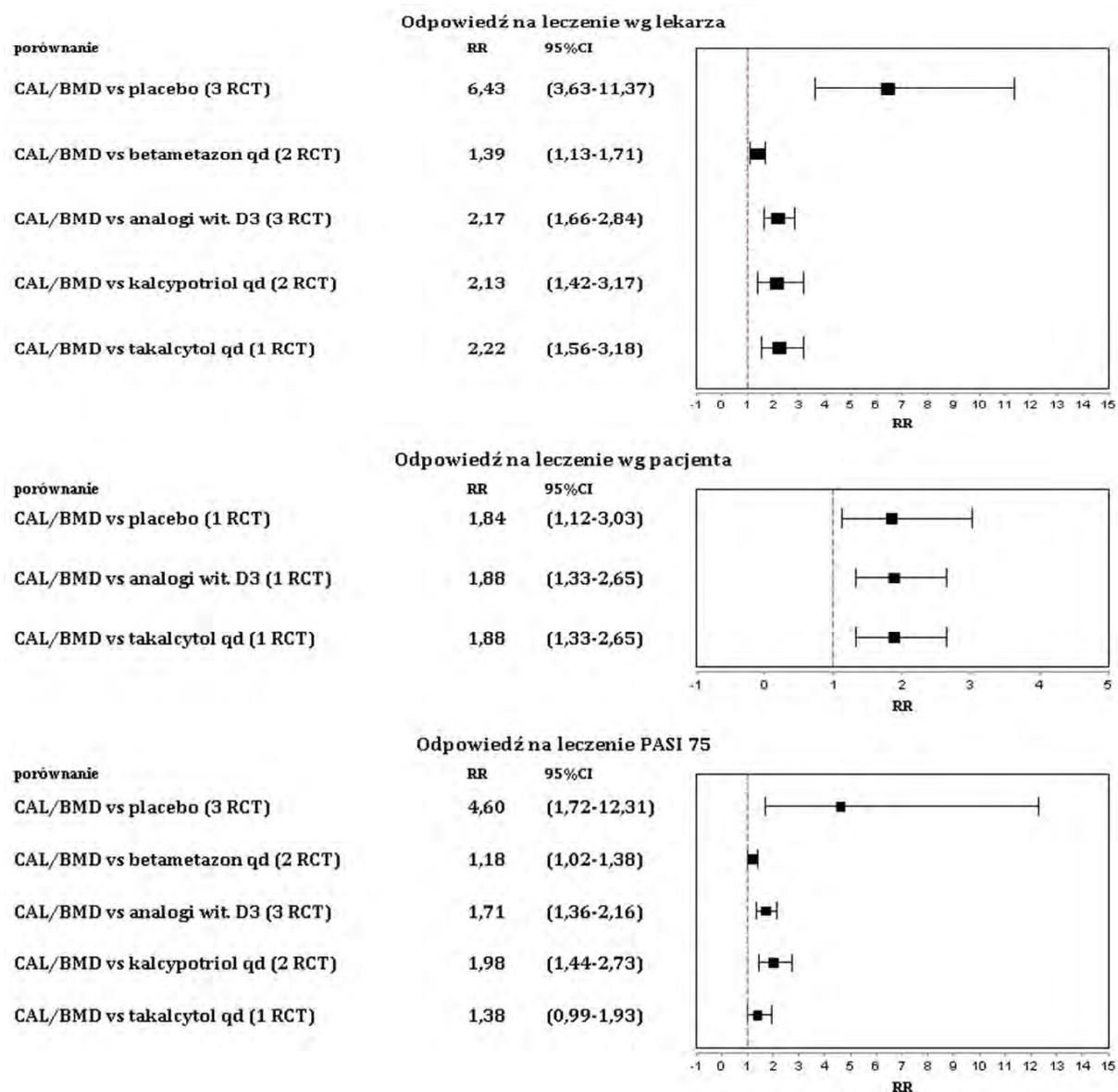
Zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta, prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na leczenie jest istotnie wyższe w populacji stosujących preparat Daivobet® niż niestosujących żadnego leczenia: $RR = 6,43$ [95% CI: 3,63; 11,37] $p < 0,00001$ oraz $RR = 1,84$ [95% CI: 1,12; 3,03] $p = 0,02$.

Stosowanie preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon wiąże się z ponad 4-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania 75% redukcji w skali PASI, w porównaniu z placebo: $RR = 4,60$ [95% CI: 1,72; 12,31] $p < 0,002$.

Stosowanie preparatu złożonego kalcypotriol/betametazon w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego wiąże się z istotnie większą poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza wpływu dolegliwości skórnych (DLQI) zarówno po 4 jak i 8 tygodniach leczenia ($p < 0,00001$).

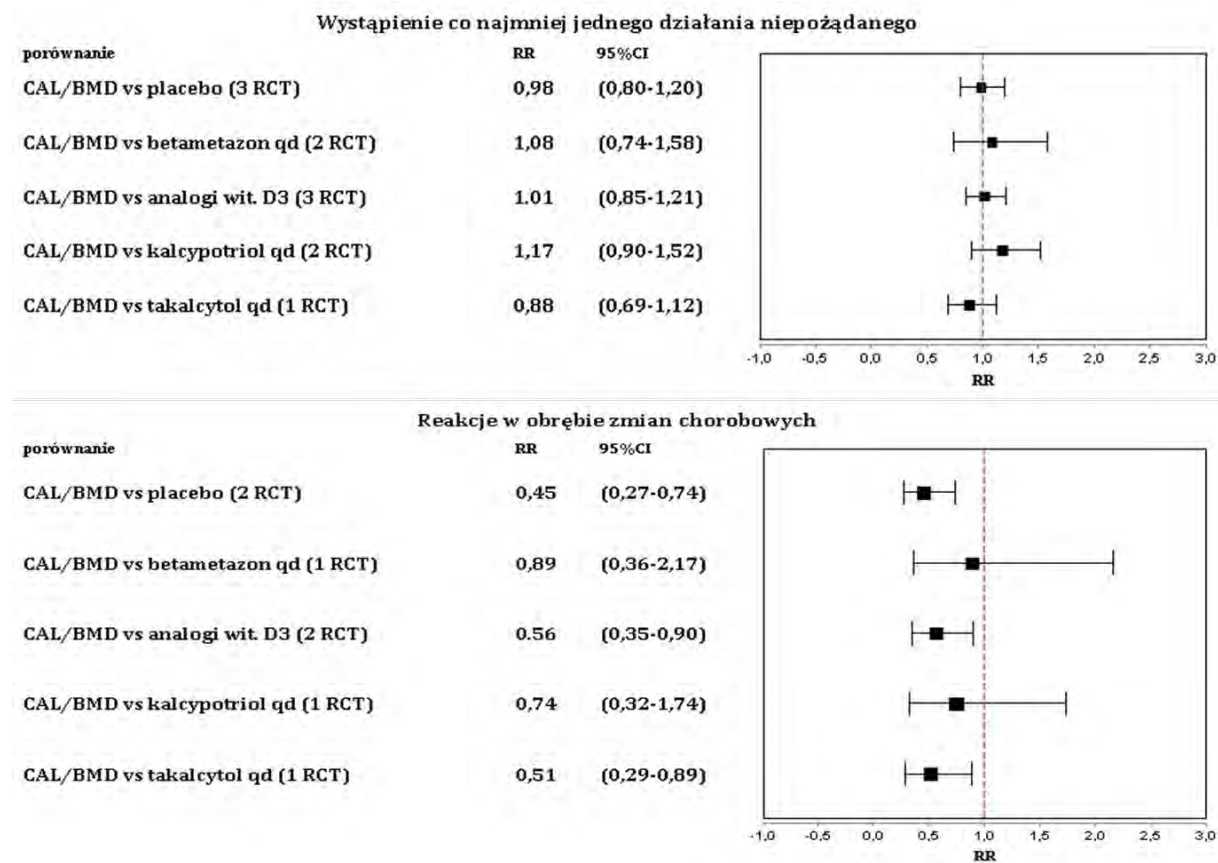
Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego nie różni się istotnie między preparatem Daivobet® i placebo. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w obrębie zmian chorobowych oraz świądu jest istotnie niższe przy zastosowaniu preparatu złożonego względem placebo: odpowiednio $RR = 0,45$ [95% CI: 0,27; 0,74] $p = 0,002$ i $RR=0,21$ [0,05; 0,92], $p = 0,04$.

Ryc. 28
Podsumowanie wyników. Skuteczność. Łuszczyca skóry gładkiej.



Ryc. 29

Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczykowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczyca skóry gładkiej.



8 WNIOSKI

Daivobet® żel stanowi unikalne połączenie dwóch szeroko stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej substancji: analogu witaminy D₃ (kalcypotriolu) z kortykosteroidem (dipropionianem betametazonu). W świetle przedstawionych dowodów takie połączenie jest bardziej skuteczne niż składniki preparatu stosowane oddzielnie oraz takalcytol i placebo. Leczenie preparatem Daivobet® prowadzi do szybszego ustępowania zmian łuszczycowych, poprawy jakości życia pacjentów i jest dobrze tolerowane. Pozytywne efekty leczenia i bezpieczeństwo terapii stwierdzono również w długiej, 52-tygodniowej perspektywie czasu, co jest szczególnie istotne, ze względu na przewlekły przebieg choroby.

Połączenie dwóch substancji o odmiennych właściwościach wpływa nie tylko na mechanizm działania preparatu, lecz także upraszcza schemat terapii, poprzez jednorazowe stosowanie leku w ciągu dnia. W ten sposób poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza znacząco się podnosi i stanowi dodatkowy czynnik wpływający na wysoką skuteczność terapii. Ze względu na postać farmaceutyczną Daivobet® żel cechuje się korzystnymi właściwościami kosmetycznymi.

Daivobet® żel jest unikalną opcją terapeutyczną w łuszczycy zwykłej łączącą wysoką skuteczność i bezpieczeństwo z prostym schematem stosowania.

9 ANEKS

9.1 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie MEDLINE (Ovid), 11.06.2012.

1.	psoriasis/	24 864
2.	psorias*.mp.	29 863
3.	psoriat*.mp.	10 223
4.	1 or 2 or 3	32 680
5.	daivobet.mp.	31
6.	dovobet.mp.	26
7.	taclonex.mp.	11
8.	xamiol.mp.	8
9.	5 or 6 or 7 or 8	46
10.	calcipotriol/	0
11.	calcipotriol.mp.	615
12.	calcipotriene.mp.	764
13.	"mc 903".mp.	47
14.	mc903.mp.	53
15.	daivonex.mp.	18
16.	davonex.mp.	0
17.	divonex.mp.	0
18.	dovonex.mp.	25
19.	psorcutan.mp.	2
20.	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	903
21.	betamethasone/	5 009
22.	betamethasone.mp.	6 095
23.	"sch 11460".mp.	1

24.	sch11460.mp.	0
25.	beloderm.mp.	1
26.	diprolene.mp.	11
27.	diprosone.mp.	21
28.	kuterid.mp.	0
29.	diprocel.mp.	1
30.	diproderm.mp.	14
31.	diprophos.mp.	9
32.	diprosalic.mp.	11
33.	betnovate.mp.	32
34.	bettamousse.mp.	2
35.	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	6 101
36.	9 or 20 or 35	6 838
37.	4 and 36	1 062
38.	randomized controlled trial/	328 979
39.	controlled clinical trial/	84 271
40.	double-blind method/	115 176
41.	single-blind method/	16 222
42.	cross-over studies/	29 670
43.	randomized.ab,ti.	248 802
44.	placebo.ab,ti.	135 513
45.	drug therapy/	32 801
46.	randomly.ab,ti.	168 292
47.	trial.ab,ti.	288 958
48.	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	800 589
49.	37 and 48	418
50.	limit 49 to (humans and (english or french or german or polish))	399

9.2 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie EMBASE (Elsevier), 11.06.2012.

1.	'psoriasis'/exp OR psoriasis	48 843
2.	psoriat*:ab,ti	13 972
3.	psorias*:ab,ti	33 962
4.	#1 OR #2 OR #3	52 936
5.	daivobet:ab,ti	43
6.	dovobet:ab,ti	36
7.	taclonex:ab,ti	13
8.	xamiol:ab,ti	17
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	72
10.	'calcipotriol'/exp OR calcipotriol	2 995
11.	calcipotriene:ab,ti	202
12.	mc*903:ab,ti	65
13.	daivonex:ab,ti	47
14.	davonex:ab,ti	0
15.	divonex:ab,ti	4
16.	dovonex:ab,ti	39
17.	psorcutan:ab,ti	9
18.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3 022
19.	'betamethasone'/exp OR betamethasone	17 776
20.	'sch 11460':ab,ti	3
21.	beloderm:ab,ti	3
22.	diprolene:ab,ti	19
23.	diprosone:ab,ti	57
24.	kuterid:ab,ti	0

25.	diprocel:ab,ti	1
26.	diproderm:ab,ti	17
27.	diprophos:ab,ti	22
28.	diprosalic:ab,ti	23
29.	betnovate:ab,ti	64
30.	bettamousse:ab,ti	2
31.	#19 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	17 780
32.	#9 OR #18 OR #31	20 079
33.	#4 AND #32	3 207
34.	'randomized controlled trial'/syn	342 909
35.	'controlled clinical trial'/syn	443 044
36.	randomized:ab,ti	331 576
37.	placebo:ab,ti	176 194
38.	randomly:ab,ti	218 317
39.	trial:ab,ti	387 138
40.	groups:ab,ti	1 470 229
41.	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	2 186 265
42.	#33 AND #41	636
43.	#33 AND #41 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	484
44.	#33 AND #41 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim) AND [medline]/lim	344

9.3 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Cochrane Library, 11.06.2012.

1.	MeSH descriptor Psoriasis explode all trees	1661
2.	psorias*:ti,ab,kw	2780
3.	psoriat*:ti,ab,kw	599
4.	(#1 OR #2 OR #3)	2939
5.	daivobet:ti,ab,kw	14
6.	dovobet:ti,ab,kw	11
7.	taclonex:ti,ab,kw	6
8.	xamiol:ti,ab,kw	5
9.	(#5 OR #6 OR #7 OR #8)	21
10.	calcipotriol:ti,ab,kw	304
11.	calcipotriene:ti,ab,kw	48
12.	"mc 903":ti,ab,kw	12
13.	mc903:ti,ab,kw	7
14.	daivonex:ti,ab,kw	11
15.	davonex:ti,ab,kw	0
16.	divonex:ti,ab,kw	0
17.	dovonex:ti,ab,kw	12
18.	psorcutan:ti,ab,kw	0
19.	(#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)	357
20.	MeSH descriptor Betamethasone explode all trees	965
21.	betamethasone:ti,ab,kw	1361
22.	"sch 11460":ti,ab,kw	0
23.	sch11460:ti,ab,kw	0
24.	beloderm:ti,ab,kw	0

25.	diprolene:ti,ab,kw	10
26.	diprosone:ti,ab,kw	14
27.	kuterid:ti,ab,kw	0
28.	diprocel:ti,ab,kw	0
29.	diproderm:ti,ab,kw	9
30.	diprophos:ti,ab,kw	4
31.	diprosalic:ti,ab,kw	7
32.	diprosis:ti,ab,kw	3
33.	betnovate:ti,ab,kw	28
34.	bettamousse:ti,ab,kw	2
35.	(#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34)	1503
36.	(#9 OR #19 OR #35)	1754
37.	(#4 AND #36)	614
38.	Cochrane Reviews	1
39.	Other Reviews	3
40.	Clinical Trials	605
41.	Economic Evaluations	5

9.4 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie MEDLINE (Ovid; okres: 11.06.2012 – 18.12.2013).

1.	psoriasis/	27 774
2.	psorias*.mp.	35 275
3.	psoriat*.mp.	12 454
4.	1 or 2 or 3	38 826
5.	daivobet.mp.	34
6.	dovobet.mp.	29
7.	taclonex.mp.	14
8.	xamiol.mp.	9
9.	5 or 6 or 7 or 8	52
10.	calcipotriol/	0
11.	calcipotriol.mp.	699
12.	calcipotriene.mp.	862
13.	"mc 903".mp.	47
14.	mc903.mp.	18
15.	daivonex.mp.	0
16.	davonex.mp.	0
17.	divonex.mp.	28
18.	dovonex.mp.	2
19.	psorcutan.mp.	60
20.	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1 055
21.	betamethasone/	5 280
22.	betamethasone.mp.	6 653
23.	"sch 11460".mp.	1
24.	sch11460.mp.	0

25.	beloderm.mp.	1
26.	diprolene.mp.	12
27.	diprosone.mp.	22
28.	kuterid.mp.	0
29.	diprocel.mp.	1
30.	diproderm.mp.	14
31.	diprophos.mp.	10
32.	diprosalic.mp.	8
33.	betnovate.mp.	32
34.	bettamousse.mp.	2
35.	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	6 659
36.	9 or 20 or 35	7 503
37.	4 and 36	1 205
38.	randomized controlled trial/	391 426
39.	controlled clinical trial/	90 098
40.	double-blind method/	132 151
41.	single-blind method/	19 669
42.	cross-over studies/	36 253
43.	randomized.ab,ti.	329 899
44.	placebo.ab,ti.	169 146
45.	drug therapy/	34 410
46.	randomly.ab,ti.	218 786
47.	trial.ab,ti.	383 813
48.	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	1 003 577
49.	37 and 48	468
50.	limit 49 to (humans and (english or french or german or polish))	442
51.	50 and 2012:2013.(sa_year).	15

9.5 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie EMBASE (Elsevier; okres: 11.06.2012 – 18.12.2013).

1.	'psoriasis'/exp OR psoriasis	53 087
2.	psoriat*:ab,ti	15 707
3.	psorias*:ab,ti	37 225
4.	#1 OR #2 OR #3	57 813
5.	daivobet:ab,ti	41
6.	dovobet:ab,ti	37
7.	taclonex:ab,ti	14
8.	xamiol:ab,ti	15
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	74
10.	'calcipotriol'/exp OR calcipotriol	3 227
11.	calcipotriene:ab,ti	224
12.	mc*903:ab,ti	66
13.	daivonex:ab,ti	46
14.	davonex:ab,ti	0
15.	divonex:ab,ti	4
16.	dovonex:ab,ti	41
17.	psorcutan:ab,ti	9
18.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3 256
19.	'betamethasone'/exp OR betamethasone	18 830
20.	'sch 11460':ab,ti	2
21.	beloderm:ab,ti	3
22.	diprolene:ab,ti	18
23.	diprosone:ab,ti	54
24.	kuterid:ab,ti	0

25.	diprocel:ab,ti	1
26.	diproderm:ab,ti	15
27.	diprophos:ab,ti	20
28.	diprosalic:ab,ti	24
29.	betnovate:ab,ti	66
30.	bettamousse:ab,ti	2
31.	#19 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	18 834
32.	#9 OR #18 OR #31	21 262
33.	#4 AND #32	3 390
34.	'randomized controlled trial'/syn	390 504
35.	'controlled clinical trial'/syn	493 198
36.	randomized:ab,ti	387 073
37.	placebo:ab,ti	249 720
38.	randomly:ab,ti	445 460
39.	trial:ab,ti	1 653 565
40.	groups:ab,ti	192 190
41.	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	2 459 941
42.	#33 AND #41	692
43.	#33 AND #41 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	550
44.	#33 AND #41 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim) AND [medline]/lim	402
45.	#33 AND #41 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim) AND [medline]/lim AND [11-6-2012]/sd	25

9.6 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Cochrane Library (01.01.2012 – 18.12.2013).

1.	MeSH descriptor Psoriasis explode all trees	1 760
2.	psorias*:ti,ab,kw	2 997
3.	psoriat*:ti,ab,kw	629
4.	(#1 OR #2 OR #3)	3 170
5.	daivobet:ti,ab,kw	14
6.	dovobet:ti,ab,kw	11
7.	taclonex:ti,ab,kw	6
8.	xamiol:ti,ab,kw	5
9.	(#5 OR #6 OR #7 OR #8)	21
10.	calcipotriol:ti,ab,kw	319
11.	calcipotriene:ti,ab,kw	54
12.	"mc 903":ti,ab,kw	12
13.	mc903:ti,ab,kw	7
14.	daivonex:ti,ab,kw	11
15.	davonex:ti,ab,kw	0
16.	divonex:ti,ab,kw	0
17.	dovonex:ti,ab,kw	12
18.	psorcutan:ti,ab,kw	0
19.	(#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)	378
20.	MeSH descriptor Betamethasone explode all trees	980
21.	betamethasone:ti,ab,kw	1 395
22.	"sch 11460":ti,ab,kw	0
23.	sch11460:ti,ab,kw	0
24.	beloderm:ti,ab,kw	0

25.	diprolene:ti,ab,kw	10
26.	diprosone:ti,ab,kw	15
27.	kuterid:ti,ab,kw	0
28.	diprocel:ti,ab,kw	0
29.	diproderm:ti,ab,kw	9
30.	diprophos:ti,ab,kw	4
31.	diprosalic:ti,ab,kw	7
32.	diprosis:ti,ab,kw	3
33.	betnovate:ti,ab,kw	28
34.	bettamousse:ti,ab,kw	2
35.	(#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34)	1 539
36.	(#9 OR #19 OR #35)	1 801
37.	(#4 AND #36)	632
38.	(#4 and #36) from 2012	6
39.	Cochrane Reviews	2
40.	Clinical Trials	2
41.	Economic Evaluations	2

9.7 Formularz ekstrakcji danych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja	Porównanie	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Podtyp badania

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		różnica (95% CI) p
		N	średnia/ mediana (SD)	N	średnia/ mediana (SD)	

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Komparator		
		n	N	%	n	N	%

Porównanie (Liczba badań)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)

9.8 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.

9.9 Zestawienie prowadzonych badań klinicznych w leczeniu łuszczycy zwykłej z zastosowaniem żelu (kalcypotriol/betametazon)

Tytuł, nr	Populacja [N]	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Metodyka	Uwagi
A Study of Sequential Treatment With Daivobet (Betamethasone Dipropionate Plus Calcipotriol) and Daivonex (Calcipotriol) in Patients With Psoriasis, NCT00437619	łuszczycy zwykła [200]	Daivobet® [nie sprecyzowano postaci leku] i Daivonex® (kalcypotriol)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej brak zaślepienia	nie określono postaci leku; brak wyników
Efficacy and Safety of Xamiol® Gel Compared to Calcipotriol Scalp Solution in Patients With Scalp Psoriasis, NCT01195831	łuszczycy owłosionej skóry głowy [244]	Xamiol® (kalcypotriol/betametazon)	kalcypotriol	4 tygodnie	randomizowane, wielośrodkowe, pojedynczo zaślepione	lokalizacja: Chiny
Safety and Efficacy of LEO 80185 Gel in Adolescent Subjects (Aged 12 to 17) With Scalp Psoriasis, NCT01120223	łuszczycy owłosionej skóry głowy, pacjenci w wieku 12-17 lat, [70]	Xamiol®/Taclonex® (kalcypotriol/betametazon)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej brak zaślepienia	pacjenci < 18 rż. (niezgodność ze wskazaniem) brak wyników
Safety and Efficacy of LEO 80185 Topical Suspension in Adolescent Subjects (Aged 12 to 17) With Scalp Psoriasis,	łuszczycy owłosionej skóry głowy, pacjenci w wieku	Xamiol®/Taclonex® (kalcypotriol/betametazon)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej	pacjenci < 18 rż. (niezgodność ze wskazaniem)

NCT01083758	12-17 lat, [30]				brak zaślepienia	punkty końcowe niezgodne z PICO brak wyników
Effect of LEO 80185 Gel on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Subjects With Extensive Psoriasis Vulgaris, NCT01229098	łuszczycy owłosionej skóry głowy, pacjenci w wieku 12-17 lat, [40]	Xamiol®/Taclonex® (kalcypotriol/betametazon)	brak	8 tygodni	nierandomizowane brak gr. kontrolnej brak zaślepienia	punkty końcowe niezgodne z PICO brak wyników

9.10 Lista badań wtórnych wyłączonych z analizy, opublikowanych do 11.06.2012

Kod badania	Źródło	Przyczyny odrzucenia
Afifi 2005	Afifi T, de Gannes G, Huang C, <i>et al.</i> Topical therapies for psoriasis. Evidence-based review. <i>Can Fam Physician</i> 2005;51:519-525.	jakościowe przedstawienie wyników
Anstey 2006	Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. <i>Int J Dermatol</i> 2006;45:970-975.	niewłaściwa interwencja (maść)
Ashcroft 2000	Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, <i>et al.</i> Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. <i>BMJ</i> 2000;320:963-967.	niewłaściwa interwencja (calcipotriol)
Kerkhof 2011	Van de Kerkhof, de Peuter R, Rytov J, <i>et al.</i> Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. <i>Curr Med Res Opin</i> 2011;27:225-238.	niewłaściwa interwencja (maść)
Mason 2009	Mason AR, Mason J, Cork M, <i>et al.</i> Topical treatments for chronic plaque psoriasis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009, Issue 2. Art. No.: CD005028. DOI: 10.1002/14651858.CD005028.pub2.	niewłaściwa interwencja (maść)
Radtke 2010	Radtke MA, Herberger K, Kornek T, <i>et al.</i> Calcipotriol plus Betamethasondipropionat-Gel in der Behandlung der Kopfhautpsoriasis. <i>Hautarzt</i> 2010;61:770-775.	brak cech przeglądu systematycznego
Jemec 2011	Jemec GBE, van de Kerkhof PCM, Enevold A, <i>et al.</i> Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation. <i>JEADV</i> 2011;25:27-32.	zestawienie wyników dwóch badań (<i>pooled analysis</i>)
Ortonne 2009	Ortonne JP, Chimenti S, Luger T, <i>et al.</i> Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. <i>JEADV</i> 2009 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03372.x	artykuł poglądowy

9.11 Lista badań wtórnych wyłączonych z analizy, opublikowanych po 11.06.2012

Kod badania	Źródło	Przyczyny odrzucenia
Gustafson 2013	Gustafson CJ, Watkins C, Hix E, Feldman SR. Combination therapy in psoriasis: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol. 2013 Feb;14(1):9-25.	brak cech przeglądu systematycznego
Hendriks 2013	Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, et al. Combinations of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Apr;27(4):399-410.	wnioski i wyniki przedstawiono bez względu na postać leku (maść, żel, krem)
Mason 2013a	Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3:CD005028.	wnioski i wyniki przedstawiono bez względu na postać leku (maść, żel, krem)

9.12 Lista badań pierwotnych wyłączonych z analizy

Kod badania	Źródło	Przyczyny odrzucenia
Cassano 2006	Cassano N, Mirocapillo A, Coviello C, <i>et al.</i> Treatment of Psoriasis Vulgaris with the Two-Compound Product Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate followed by Different Formulations of Calcipotriol. <i>Clin Drug Invest</i> 2006;26:227-233.	niewłaściwa interwencja (maść)
Mrowietz 2011	Mrowietz U, Macheleidt O, Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from a study in 721 patients. <i>JDDG</i> 2011;9:825-831.	badanie obserwacyjne

9.13 Zestawienie i krytyczna ocena pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu

Badanie	Buckley 2008	
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 80 (37%)	
Populacja	Liczba ośrodków: 18 (Europa, Kanada) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 218 Odsetek mężczyzn: kalcypotriol/dipropionian betametazonu (44), betametazon (46) Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA). Kryteria wyłączenia: erythrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; leczenie systemowe, psoralen, terapia UVA w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, promieniowanie Bucky'ego, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciężka niewydolność nerek lub wątroby.	
Interwencje	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> betametazon żel <i>qd</i>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zmiana w skali TSS (absolutna i procentowa) odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta bezpieczeństwo terapii 	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane:	Tak
	Dokładny opis randomizacji:	Nie
	Podwójnie zaślepione:	Tak
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak

Badanie Fleming 2010									
Metodyka	<p>Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Okres trwania badania: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 36 (10%)</p>								
Populacja	<p>Liczba ośrodków: 19 (Europa)</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 364</p> <p>Odsetek mężczyzn: kalcypotriol/dipropionian betametazonu (58), kalcypotriol (61), betametazon (58), placebo (63)</p> <p>Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wyłączenia: łuszczyca grudkowa, krostkowa, erytrodermia łuszcycowa; terapia biologiczna w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB, leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją.</p>								
Interwencje	<p>kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i></p> <p>kalcypotriol żel <i>qd</i></p> <p>betametazon żel <i>qd</i></p> <p>placebo żel <i>qd</i></p>								
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zmiana w skali PASI odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza bezpieczeństwo terapii 								
Ocena jakości (critical appraisal)	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepione:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Tak	Podwójnie zaślepione:	Tak	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Tak								
Podwójnie zaślepione:	Tak								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								

Badanie		Jemec 2008
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 195 (13%)	
Populacja	Liczba ośrodków: 8 (Europa, Kanada) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 1 505 Odsetek mężczyzn: kalcypotriol/dipropionian betametazonu (48), kalcypotriol (44), betametazon (42), placebo (45) Kryteria włączenia: wiek: powyżej 18 lat; łuszczycy owłosionej skóry głowy, obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycy zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka, w ocenie badacza (IGA). Kryteria wyłączenia: erythrodermia łuszczycowa lub łuszczycy krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność wątroby lub nerek; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe; leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy.	
Interwencje	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> kalcypotriol żel <i>qd</i> betametazon żel <i>qd</i> placebo żel <i>qd</i>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w skali TSS • odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta • bezpieczeństwo terapii 	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepione: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Tak Tak Tak

Badanie		Kragballe 2009, Ortonne 2009	
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 40 (13%)		
Populacja	Liczba ośrodków: 17 (Europa, Kanada) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 312 Odsetek mężczyzn: kalcypotriol/dipropionian betametazonu (44), kalcypotriol (42) Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA). Kryteria wyłączenia: niestabilna postać łuszczycy, choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; stosowanie leków o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; ciąża lub okres laktacji; leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją.		
Interwencje	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> kalcypotriol roztwór na skórę głowy <i>bid</i>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zmiana w skali TSS odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta bezpieczeństwo terapii 		
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Tak	
	Podwójnie zaślepione:	Tak	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	

Badanie		Langley 2011
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 60 (13%)	
Populacja	Liczba ośrodków: 18 (Kanada) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 458 Odsetek mężczyzn: kalcyptriol/dipropionian betametazonu (64), takalcytol (63), placebo (58) Kryteria włączenia: wiek: powyżej 18 lat; łuszczycy zwykła zlokalizowana na tułowiu i kończynach (zmiany obejmujące min. 10% pow. rąk i/lub 10% pow. tułowia i/lub 10% pow. nóg); postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA). Kryteria wyłączenia: leczenie biologiczne w ciągu 3 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe, UVA lub promieniowanie Bucky’ego w ciągu 4 tyg, przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; ciąża lub okres laktacji.	
Interwencje	kalcyptriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> takalcytol maść <i>qd</i> placebo żel <i>qd</i>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w skali PASI • odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta • bezpieczeństwo terapii 	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepione: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Nie Tak Tak

Badanie		Luger 2008
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 52 tygodnie Utrata pacjentów z badania: 267 (31%)	
Populacja	Liczba ośrodków: 57 (Europa) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 869 Odsetek mężczyzn: kalcyptriol/dipropionian betametazonu (44), kalcyptriol (44) Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA). Kryteria wyłączenia: PUVA, promieniowanie Bucky'ego lub UVB; leczenie biologiczne lub inne leczenie systemowe o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; miejscowe leczenie zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia.	
Interwencje	kalcyptriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> kalcyptriol żel <i>qd</i>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta bezpieczeństwo terapii 	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepione: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Nie Tak Tak

Badanie		Tyring 2010
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 27 (15%)	
Populacja	Liczba ośrodków: 18 (USA) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 177 Odsetek mężczyzn: kalcypotriol/dipropionian betametazonu (62), placebo (67) Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczycy owłosionej skóry głowy (obejmująca co najmniej 10% powierzchni) obejmująca i tułowia/kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA); pacjenci rasy czarnej, Afroamerykanie lub Latynosi. Kryteria wyłączenia: erythrodermia łuszczycowa lub łuszczycy krostkowa; infekcje i choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciąża lub okres laktacji; terapia UV lub leczenie miejscowe w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją; leczenie systemowe ciągu 4 tyg. przed randomizacją.	
Interwencje	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> placebo żel <i>qd</i>	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta • bezpieczeństwo terapii 	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepione: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Tak Tak Tak

Badanie van de Kerkhof 2009									
Metodyka	<p>Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: FAS (1 415 pacjentów spośród 1 417 zrandomizowanych)</p> <p>Okres trwania badania: 8 tygodni</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 152 (11%)</p>								
Populacja	<p>Liczba ośrodków: bd (Europa, Kanada)</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 1 417</p> <p>Odsetek mężczyzn: kalcypotriol/dipropionian betametazonu (42), kalcypotriol (48), betametazon (46)</p> <p>Kryteria włączenia: wiek: \geq 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym, w ocenie badacza (IGA).</p> <p>Kryteria wyłączenia: erytrodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skórne; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczykowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 m-cy przed randomizacją.</p>								
Interwencje	<p>kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i></p> <p>kalcypotriol żel <i>qd</i></p> <p>betametazon żel <i>qd</i></p>								
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zmiana w skali TSS odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta bezpieczeństwo terapii 								
Ocena jakości (critical appraisal)	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepione:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Tak	Podwójnie zaślepione:	Tak	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Tak								
Podwójnie zaślepione:	Tak								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								

Badanie		Menter 2013	
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) z podwójnie ślełą próbą Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 8 tygodni Utrata pacjentów z badania: 128 (11%)		
Populacja	Liczba ośrodków: 59 (USA) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 1 152 Odsetek mężczyzn: kalcypotriol/dipropionian betametazonu (59), betametazon (60), kalcypotriol (63), placebo (63) Kryteria włączenia: wiek: ≥ 18 lat; łuszczycy zwykła tułowia i/lub kończyn (zmiany obserwowane przez co najmniej 6 mies., obejmujące co najmniej 10% powierzchni ramion, nóg lub tułowia); postać choroby: łagodna lub umiarkowana w ocenie badacza (IGA). Kryteria wyłączenia: łuszczycy o postaci wysiewnej, erytro-dermia łuszczycowa, łuszczycy krostkowa; leczenie systemowe, leczenie miejscowe łuszczycy lub innych chorób skóry analogami witaminy D, kortykosteroidami lub szampony stosowane na skalp; stosowanie leków biologicznych dłużej niż od 4 tyg. do 4 mies. przed rozpoczęciem badania; terapia UVA w połączeniu z psolarenami (PUVA) stosowana dłużej niż 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.		
Interwencje	kalcypotriol/dipropionian betametazonu żel <i>qd</i> betametazon żel <i>qd</i> kalcypotriol <i>qd</i> placebo <i>qd</i>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w skali PASI* • odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza • jakość życia* • bezpieczeństwo terapii 		
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane:		Tak
	Dokładny opis randomizacji:		Tak
	Podwójnie zaślepione:		Tak
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:		Tak

* W badaniu Menter 2013 ocena nasilenia zmian w łuszczycy zwyczajnej za pomocą skali PASI oraz ocena jakości życia stanowiły, eksploracyjny punkt końcowy w analizie post-hoc.

SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny wg PICO.....	13
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytucznych przy prowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	17
Tab. 3 Lista badań włączonych do przeglądu Bottomley 2011.....	20
Tab. 4 Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeglądu Bottomley 2011.....	21
Tab. 5 Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeglądu Bottomley 2011.....	22
Tab. 6 Wnioski i wyniki opracowań wtórnych włączonych do przeglądu, opublikowanych po 11.06.2012.....	24
Tab. 7 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	29
Tab. 8 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego, według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.....	32
Tab. 9 Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	34
Tab. 10 Charakterystyka populacji z badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	38
Tab. 11 Zestawienie punktów końcowych.....	41
Tab. 12 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	44
Tab. 13 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	44
Tab. 14 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	44
Tab. 15 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	44
Tab. 16 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	45
Tab. 17 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	45
Tab. 18 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	46
Tab. 19 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo (ze względu na dużą heterogeniczność wyników, nie przeprowadzono meta analizy; wyniki przedstawiono oddzielnie dla każdego z dwóch badań).....	47
Tab. 20 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	48
Tab. 21 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	48
Tab. 22 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	49
Tab. 23 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	49

Tab. 24	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	50
Tab. 25	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	50
Tab. 26	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	51
Tab. 27	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	51
Tab. 28	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.	52
Tab. 29	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.	52
Tab. 30	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	53
Tab. 31	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	53
Tab. 32	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ w ocenie długoterminowej.	54
Tab. 33	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 52 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ w ocenie długoterminowej.	54
Tab. 34	Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	56
Tab. 35	Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.	56
Tab. 36	Zmiana w skali TSS. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃ .	56
Tab. 37	Jakość życia. Kwestionariusz SF-36. Kalcypotriol/betametazon vs analogi witaminy D ₃ .	57
Tab. 38	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	58
Tab. 39	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	58
Tab. 40	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.	59
Tab. 41	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.	59
Tab. 42	Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	60
Tab. 43	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	61
Tab. 44	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	62
Tab. 45	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	62
Tab. 46	Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	62
Tab. 47	Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃ .	62
Tab. 48	Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	63

Tab. 49 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	63
Tab. 50 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	64
Tab. 51 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	64
Tab. 52 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	65
Tab. 53 Parametry względne oraz bezwzględne. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit D ₃	66
Tab. 54 Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	67
Tab. 55 Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	67
Tab. 56 Wskaźnik PASI. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	68
Tab. 57 Jakość życia. Kwestionariusz wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (DLQI).....	69
Tab. 58 Działania niepożądane żelu Daivobet® zarejestrowane na podstawie danych z badań klinicznych i danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.*	70
Tab. 59 Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.	72
Tab. 60 Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.....	75
Tab. 61 Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs takalcytol, vs betametazon, vs placebo.....	83
Tab. 62 Parametry względne i bezwzględne. Częstość działań niepożądanych w badaniach pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej: kalcypotriol/betametazon vs kalcypotriol, vs betametazon, vs placebo.	86
Tab. 63 Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczycza owłosionej skóry głowy.....	95
Tab. 64 Zestawienie i ocena głównych punktów końcowych zgodnie z wytycznymi GRADE. Łuszczycza skóry gładkiej.....	102

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych wg QUOROM.....	26
Ryc. 2 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	45
Ryc. 3 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 4 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	46
Ryc. 4 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	47
Ryc. 5 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	48
Ryc. 6 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	49
Ryc. 7 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	51
Ryc. 8 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	52
Ryc. 9 Odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta po 8 tygodniach. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	53
Ryc. 10 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza, Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	59
Ryc. 11 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza, Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	60
Ryc. 12 Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	61
Ryc. 13 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	64
Ryc. 14 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs betametazon.....	65
Ryc. 15 Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75). Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	66
Ryc. 16 Działania niepożądane łącznie. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	79
Ryc. 17 Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	79
Ryc. 18 Świąd. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	80
Ryc. 19 Uczucie pieczenia. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	80
Ryc. 20 Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	81
Ryc. 21 Podrażnienie skóry. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	81
Ryc. 22 Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	82
Ryc. 23 Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs analogi wit. D ₃	90
Ryc. 24 Reakcje w obrębie zmian chorobowych. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.....	90

Ryc. 25 Świad. Kalcypotriol/betametazon vs placebo.	90
Ryc. 26 Podsumowanie wyników. Skuteczność po 8 tygodniach leczenia. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.....	108
Ryc. 27 Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – działania niepożądane łącznie, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczykowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczyca owłosionej skóry głowy.	109
Ryc. 28 Podsumowanie wyników. Skuteczność. Łuszczyca skóry gładkiej.	112
Ryc. 29 Podsumowanie wyników. Bezpieczeństwo – wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego, działania niepożądane w obrębie zmian łuszczykowych oraz działania niepożądane istotnie różnicujące grupy. Łuszczyca skóry gładkiej.....	113

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Jaśkowiak K, Rowińska M, Golicki D, Niewada M. Daivobet® żel w leczeniu łuszczycy zwykłej oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest 2014.
- ² Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- ³ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Warszawa 2009.
- ⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, *The Cochrane Collaboration*, 2008.
- ⁵ Bottomley JM, Taylor RS, Rytto J. The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: A systematic review of direct and indirect evidence.
- ⁶ Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: A phase II study. *Dermatology* 2008;217:107-13.
- ⁷ Jemec GBE, Ganslandt C, Ortonne JP, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomised, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:455-63.
- ⁸ Van de Kerkhof P, Hoffmann V, Anstey A, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone in the treatment of scalp psoriasis compared to its active ingredients in the same vehicle. *Br J Dermatol* 2009;160:170-6.
- ⁹ Tyring S, Appell M, Bibby A, et al. Calcipotriene/betamethasone dipropionate gel compared to gel vehicle in treating scalp psoriasis in Hispanic/Latino and black/African American patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2 Suppl. 2): AB125.
- ¹⁰ Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161:159-66.
- ¹¹ Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the longterm management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008;217:321-8.
- ¹² Klaber MR, Hutchinson PE, Pedvis-Leftick A, et al. Comparative effects of calcipotriol solution (50 micrograms/ml) and betamethasone 17-valerate solution (1 mg/ml) in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;131:678-83.
- ¹³ Clinical Study Report. Calcipotriol scalp solution II in psoriasis. Efficacy and safety of calcipotriol scalp solution II in scalp psoriasis. A multicentre, prospective, randomized, double-blind, vehicle-controlled, comparative study with 3 parallel groups: calcipotriol scalp solution II 50 mg/ml, calcipotriol scalp solution 50 mg/ml and vehicle of scalp solution II. MCW 9603 INT Study. 10 July 2000.

- ¹⁴ Barrett C, Lowsen D, Blades KJ. Limited benefit of combined use of tarbased shampoo with 50mg/ml calcipotriol solution in scalp psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005;16:175.
- ¹⁵ Klaber MR, McKinnon C. Calcipotriol (Dovonex) scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: comparative efficacy with 1% coal tar/1% coconut oil/0.5% salicylic acid (Capasal) shampoo, and long-term experience. *J Dermatol Treat* 2000;11:21-8.
- ¹⁶ Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):954-67.
- ¹⁷ Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Sep;169(3):519-27.
- ¹⁸ Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;3:CD005028
- ¹⁹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- ²⁰ Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010; 20(4):465-471.
- ²¹ Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, et al. Quality of life in patients with scalp psoriasis psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:919-926.
- ²² Langley RGB, Gupta A, Papp K, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trials. *Dermatology* 2011;222:148-156.
- ²³ Menter A, Gold LS, Bukhalo M, et al. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jan;12(1):92-8.
- ²⁴ Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44..
- ²⁵ Ware JE, Kosiński M, Gandek B, et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project: International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):1159-1165.
- ²⁶ Shikhar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Sep 27;4:71.
- ²⁷ De Korte J, Mommers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol*. 2002 Sep;138(9):1221-7.
- ²⁸ Abeni D, Picardi A, Pasquini P i in. Further evidence of the validity and reliability of the SKIN-DEX-29: An Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology*. 2002;204:43-9.

- ²⁹ Finlay A.Y., Khan G.K.: Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1994, 19, 210-216.
- ³⁰ Szepietowski J, Salomon J, Finlay AY, et al. Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia .Dermatology Life Quality Index (DLQI): polska wersja językowa. *Dermatologia Kliniczna* 2004, 6 (2): 63-70
- ³¹ Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol* 2002; 147(Suppl):50.
- ³² Kimball A, Krueger G, Woolley JM. Minimal important differences for the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in psoriasis patients. Poster presented at: American Academy of Dermatology Summer Academy Meeting; July 28, 2004; New York.
- ³³ Cardiff University, School of Medicine. Departemnt of Dermatology & Wound Healing. Clinical Activities. The Dermatology Life Quality Index (DLQI). Źródło: <http://www.dermatology.org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi.html> [dostęp: 13.01.2014]
- ³⁴ Samsa G, Edelman D, Rothman ML, *et al.* Determining clinically important differences in health status measures. *Pharmacoeconomics* 1999;15(2):141-155.
- ³⁵ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, i wsp. GRADE Working Group. Grad-ing quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;19(328):1490.
- ³⁶ Mrowietz U, Macheleidt O, Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from a study in 721 patients. *JDDG* 2011;9:825-831.
- ³⁷ Sticherling M, Eicke C, Anger T. Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet® Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 May;11(5):420-7.