

Marta Dobrzyńska

**Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi chorych na
łuszczycę plackowatą, z zastosowaniem programu lekowego Narodowego
Funduszu Zdrowia w populacji wielkopolskiej**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski



Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2021

Słowa kluczowe: łuszczyca plackowata, leki biologiczne, program lekowy, skuteczność

Key words: plaque psoriasis, biologics, drug program, effectiveness

Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Zygmuntowi Adamskiemu, za umożliwienie mi rozwoju w tak satysfakcjonującym, zarówno dla lekarza i pacjenta obszarze dermatologii jakim jest leczenie biologiczne oraz za cenne wskazówki przy realizacji pracy doktorskiej.

Serdeczne podziękowania składam również mojemu tacie.

Spis treści

<i>Wyjaśnienie skrótów</i>	5
WSTĘP	6
1. ETIOPATOGENEZA ŁUSZCZYCY	6
2. OBRAZ KLINICZNY ŁUSZCZYCY	8
2.1. Łuszczyca plackowata	8
2.2. Inne postaci łuszczycy	8
3. OCENA NASILENIA ŁUSZCZYCY	10
3.1. Wskaźnik PASI	10
3.2. Wskaźnik BSA	12
3.3. Kwestionariusz DLQI	13
3.4. Pozostałe skale	14
4. STOPNIE NASILENIA ŁUSZCZYCY	14
5. LECZENIE ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ	14
5.1. Miejscowe	14
5.2. Systemowe - konwencjonalne	15
5.3. Systemowe - biologiczne	15
5.3.1. Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu α	15
5.3.1.1. Infliksymab	15
5.3.1.2. Etanercept	16
5.3.1.3. Adalimumab	17
5.3.2. Leki blokujące interleukiny 12 i 23	18
5.3.2.1. Ustekinumab	18
5.3.3. Leki blokujące interleukinę 17	18
5.3.3.1. Sekukinumab	18
5.3.3.2. Iksekizumab	19
5.3.4. Leki blokujące interleukinę 23	20
5.3.4.1. Guselkumab	20
5.3.4.2. Ryzankizumab	20
5.4. Biosymilary	21
6. ZASADY OGÓLNE LECZENIA BIOLOGICZNEGO	21
7. PROGRAM LEKOWY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA	22
CEL PRACY	24
MATERIAŁ I METODY	25
1. MATERIAŁ	25
2. METODY	26
WYNIKI	27
1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ POPULACJI	27
1.1. Podział populacji ze względu na płeć	27
1.2. Współistnienie łuszczycowego zapalenia stawów	28

1.3.	Wiek rozpoznania i czas trwania choroby do momentu włączenia leczenia biologicznego w programie lekowym	29
1.4.	Stosowane w przeszłości terapie systemowe	30
1.4.1.	Ilość terapii systemowych, konwencjonalnych, które zastosowano lub stwierdzono do nich przeciwwskazania	30
1.4.2.	Przyczyna niepowodzenia wcześniej stosowanej terapii systemowej, konwencjonalnej.....	31
1.5.	Stosowanie uprzednio leków biologicznych, poza programem lekowym 33	
1.6.	Ilość leków zastosowanych w terapii u jednego pacjenta w programie lekowym.....	34
1.7.	Częstość zastosowania poszczególnych leków u pacjentów	35
2.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW	36
2.1.	Adalimumab.....	37
2.2.	Ustekinumab	39
2.3.	Infliksymab	41
2.4.	Sekukinumab	43
2.5.	Iksekizumab	45
3.	PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI LEKÓW POMIĘDZY SOBĄ W POSZCZEGÓLNYCH PUNKTACH KONTROLNYCH.....	47
3.1.	W pierwszym punkcie kontrolnym	47
3.2.	W drugim punkcie kontrolnym.....	48
3.3.	W trzecim punkcie kontrolnym	48
4.	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	49
4.1.	Przyczyny zaprzestania stosowania terapii biologicznej	49
4.2.	Działania niepożądane wymagające zmiany leku.....	51
4.3.	Przyczyny czasowego zawieszenia terapii	52
	DYSKUSJA.....	59
	WNIOSKI.....	70
	STRESZCZENIE	71
	SUMMARY	73
	BIBLIOGRAFIA	75
	SPIS TABEL	83
	SPIS WYKRESÓW.....	84
	SPIS RYCIN	86
	ZAŁĄCZNIKI	87

Wyjaśnienie skrótów

ADA – adalimumab

ADA – przeciwciała przeciwko lekowi (ang. anti-drug antibodies)

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. anti-nuclear antibodies)

APC – komórka prezentująca antygen (ang. antigen-presenting cell)

BSA – skala oceniająca powierzchnię skóry zajętej procesem chorobowym (ang. body surface area)

DLQI – skala oceniająca wpływ choroby dermatologicznej na jakość życia (ang. dermatology life quality index)

FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)

IL-12 – interleukina 12

IL-17 – interleukina 17

IL-23 – interleukina 23

INF – infliksymab

IXE – iksekizumab

MHC – główny układ zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex)

NYHA – skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. – New York Heart Association)

PASI – skala oceniająca powierzchnię i nasilenie zmian łuszczykowych (ang. psoriasis area and severity index)

PsA – łuszczykowe zapalenie stawów (ang. psoriatic arthritis)

RCTs – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trials)

SEC – sekukinumab

SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus)

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)

UST – ustekinumab

WSTĘP

1. Etiopatogeneza łuszczycy

Łuszczyca jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób skóry. Według raportu sporządzonego dla Światowej Organizacji Zdrowia w 2016 r., szacuje się, że łuszczyca dotyczy od 0,51% do 11,43% populacji dorosłych, oraz od 0% do 1,37% dzieci, a częstość zachorowań wzrasta wraz z wiekiem. (1)

Częstość występowania łuszczycy jest różna w poszczególnych rejonach świata. Według meta-analizy z 2020 r. na podstawie 168 badań, stwierdzono, że częstość występowania łuszczycy wahała się od średnio 0,14% w Azji Wschodniej do 1,99% w Australazji. Częstość występowania łuszczycy była również wysoka w Europie Zachodniej 1,92%, Europie Środkowej 1,83%, Ameryce Północnej 1,50% i Ameryce Łacińskiej 1,10% (2).

Łuszczyca jest chorobą uwarunkowaną wieloczynnikowo. U osób predysponowanych genetycznie, pewne czynniki mogą spowodować ujawnienie lub zaostrzenie choroby. Na podstawie wielu badań i obserwacji potwierdzono, że stres, czynniki sezonowe, infekcje, ekspozycja na słońce, stosowanie β -blokerów mogą mieć negatywny wpływ na przebieg łuszczycy (3) (4).

Wyróżnia się dwa podtypy łuszczycy. Typ I (ponad 75% przypadków), w którym łuszczyca ujawnia się zazwyczaj przed 40 rokiem życia. U tych pacjentów często wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy jest obciążony, a przebieg choroby jest cięższy. Typ II zaczyna się po 40 roku życia i zwykle ma łagodniejszy przebieg. U pacjentów z wczesnym początkiem choroby potwierdzono związek z ludzkim antygenem leukocytowym (HLA)-Cw6 (5) (6).

Podłoże genetyczne ma istotny udział w patogenezie łuszczycy. Dane literaturowe wskazują, że za 70% podatności na tę chorobę odpowiedzialne są czynniki genetyczne (7), a zwiększona częstość zachorowań występuje rodzinie (8). Z badań genetycznych wynika, że dziewięć loci (PSORS1 do PSORS9) było związanych z łuszczycą, a loci, PSORS1 jest głównym wyznacznikiem podatności na łuszczycę (9). PSORS1

zlokalizowany jest w regionie MHC i wyjaśnia około 35%–50% dziedziczności łuszczycy o wczesnym początku, a HLA-Cw6 został zidentyfikowany jako allel podatności PSORS1 (10) (11). Dalsze badania genetyczne u pacjentów z łuszczycą, mogą w przyszłości umożliwić zidentyfikowanie identycznych, jednorodnych podgrup pacjentów, co mogłoby prowadzić do indywidualizacji leczenia – dobrania leku tak, aby jego efektywność była jak najwyższa, a ryzyko działań niepożądanych jak najmniejsze. Ocena zależności między polimorfizmami genów, a odpowiedzią na leczenie biologiczne u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów wymaga dalszych badań (12).

Łuszczyca jest ogólnoustrojową chorobą zapalną, mediowaną immunologicznie. Zmianom skórny w tej chorobie towarzyszy przewlekły stan zapalny, zwiększona hiperprolifracja naskórka, różnicowanie, apoptoza i neoangiogeneza. Objawy te są konsekwencją zwiększonej aktywności limfocytów Th1 i Th17, które z kolei są aktywowane przez IL-12 i IL-23 wydzielane przez komórki prezentujące antygen (APC) w skórze. (13) (14)

Komórki prezentujące antygen (APC), odgrywają główną rolę w początkowych stadiach choroby. Komórki te w celu interakcji z naiwnymi limfocytami T i zaczynają wytwarzać duże ilości TNF- α , IL-23, IL-12 i IL-6. Wyżej wymienione cytokiny aktywują kaskadę odpowiedzi zapalnej poprzez promowanie proliferacji keratynocytów i rekrutację neutrofilów do miejsc zapalenia (15) (16).

Makrofagi wywodzące się z monocytów, reprezentują komórki fagocytarne i prezentujące antygen. Są one ważnym źródłem TNF- α , kluczowego mediatora w przewlekłym zapaleniu (17).

Szlaki zapalne charakteryzujące się nadmierną produkcją cytokin IL-12 i IL-23 napędzają różnicowanie patogennych odpowiedzi limfocytów T, co skutkuje produkcją TNF i IL-17, a oś TNF/IL-23/IL-17 odpowiada za utrzymywanie stanu zapalnego w skórze łuszczycowej. (18)

2. Obraz kliniczny łuszczycy

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą, która klinicznie manifestuje się głównie zmianami zapalnymi w obrębie skóry, a u niektórych pacjentów współistnieją także zmiany zapalne w obrębie stawów. Ze względu na obraz kliniczny wyróżnia się kilka podtypów łuszczycy.

2.1. Łuszczyca plackowata

Pierwotnym wykwitem jest grudka łuszczycowa – zmiana rumieniowo-naciekowa, barwy różowej, czerwonej lub brunatnej, wielkości kilku do kilkunastu milimetrów, wyraźnie odgraniczona od otoczenia. Jej powierzchnia pokryta jest drobnopłatową, srebrzystoszarą łuską. Wraz z postępem choroby zmiany te mają tendencję do zlewania i tworzenia większych ognisk chorobowych o charakterze blaszek łuszczycowych, które szerzą się obwodowo. Zmiany te mogą się utrzymywać przez wiele miesięcy, a nawet lat. Do miejsc predylekcyjnych występowania zmian łuszczycowych zalicza się skórę wyprostnych powierzchni stawów łokciowych, kolanowych, okolice lędźwiowo-krzyżową oraz skórę owłosioną głowy (19) (20).

2.2. Inne postaci łuszczycy

Łuszczyca kropelkowata - charakteryzuje się obecnością bardzo drobnych, licznych grudek łuszczycowych zlokalizowanych na skórze całego ciała. Często jest pierwszą manifestacją łuszczycy, zwłaszcza u dzieci i młodych dorosłych, którzy przebyli infekcję paciorkowcową. Wysiew zmian jest gwałtowny, zdarza się, że jest mylona z chorobami zakaźnymi (21).

Łuszczyca odwrócona - zmiany zlokalizowane są w fałdach skóry, okolicach łojotokowych, w okolicach narządów płciowych. Mogą mieć charakter wysiękowy (22).

Erytrodermia łuszczycowa - to postać łuszczycy, w której dochodzi do uogólnionego zapalenia skóry. Występują objawy systemowe takie jak: gorączka, uogólniona limfadenopatia oraz zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i utrata

białka. Istotne jest zapobieganie zakażeniom. Często pacjenci wymagają hospitalizacji. (23).

Łuszczyca krostkowa uogólniona - Jest to postać łuszczycy o ciężkim przebiegu. Mogą towarzyszyć jej objawy ogólne jak gorączka, osłabienie. Charakteryzuje się nagłym wysiewem krost na podłożu rumieniowym, których zlewanie się może doprowadzić do spękania naskórka. Pacjenci z wysiewem łuszczycy krostkowej często wymagają hospitalizacji. (24).

Łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew stóp - Zmiany zlokalizowane są na skórze dłoni i podeszew stóp, często przechodzą na ich boczne powierzchnie. Na podłożu rumieniowo-łuszczącym występują jałowe krosty (24).

Łuszczyca paznokci - zmiany łuszczycowe w obrębie płytek paznokciowych mogą występować jako jeden z wielu objawów klinicznych łuszczycy. Zdarza się także izolowana łuszczyca paznokci bez ewidentnych zmian skórnych, która bywa wyzwaniem diagnostycznym. Patognomonicznym objawem łuszczycy aparatu paznokciowego jest plama olejowa – plama o żółtawym zabarwieniu jest grudką łuszczycową, zlokalizowana pod płytką paznokcia. Ponadto mogą występować inne zmiany w obrębie paznokci takie jak: naporstkowanie, pobruzdowanie, hiperkeratoza podpaznokciowa, łamliwość, kruchość oraz zmiana zabarwienia płytek paznokciowych.

Łuszczyca paznokci jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo – zwiększa bowiem ryzyko ujawnienia się łuszczycowego zapalenia stawów (25).

Łuszczycowe zapalenie stawów - szacuje się, że ok. 5-30% pacjentów z rozpoznaną łuszczyką skóry ma także objawy zapalenia stawów. Początkowo objawy mogą ograniczać się do zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis) lub zapalenia palców (dactylitis). W związku z tym, że choroba może doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia stawów, a nawet kalectwa, konieczne jest szybkie postawienie diagnozy i włączenie odpowiedniego leczenia. Rekomenduje się, aby pacjenci z łuszczyką skóry byli oceniani pod kątem występowania zapalenia stawów przynajmniej raz w roku (26).

3. Ocena nasilenia łuszczycy

Łuszczyca plackowata jest jednostką chorobową w której dominującym objawem są zmiany skórne o charakterze zapalnym, z obecnością rumienia oraz łuski.

Ocena nasilenia procesu chorobowego niejednokrotnie różni się w opinii pacjenta i lekarza prowadzącego. W praktyce klinicznej, podczas badania przedmiotowego do którego należy oglądanie skóry, także często mogą występować rozbieżności w ocenie ciężkości łuszczycy plackowatej, jeżeli badanie to jest wykonywane przez dwóch różnych lekarzy dermatologów (27).

Wprowadzenie skal oceniających nasilenie procesu chorobowego ma na celu obiektywizację stanu klinicznego pacjenta. Ma to kluczowe znaczenie dla dalszego procesu terapeutycznego – pozwala na odpowiedni dobór terapii oraz monitorowanie skuteczności leczenia.

Ujednolicenie kryteriów oceny nasilenia łuszczycy plackowatej, które są stosowane powszechnie przez dermatologów na całym świecie, umożliwia interpretację danych oraz ich porównywanie co jest wykorzystywane np. w badaniach klinicznych i publikacjach.

Skale oceny ciężkości łuszczycy plackowatej, które zostały uwzględnione w tej pracy pokrywają się ze skalami stosowanymi w programie lekowym. Należą do nich: skala PASI (ang. *Psoriasis Area Severity Index*) oraz wskaźnik BSA (ang. *Body Surface Area*). Celem oceny jakości życia pacjentów zastosowano kwestionariusz DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), który wykorzystywany jest także w innych jednostkach dermatologicznych.

3.1. Wskaźnik PASI

Skala PASI pozwala ocenić zarówno rozległość jak i nasilenie zmian skórnych w przebiegu łuszczycy. Kryteriami są nasilenie rumienia, naciek zapalny i nawarstwienie łuski w obrębie wykwitów przy uwzględnieniu powierzchni skóry zajętej w czterech głównych lokalizacjach: głowa, kończyny górne, tułów oraz kończyny dolne. Minimalny wynik w skali PASI jest równy 0, natomiast maksymalny wynosi 72 punkty. Im wyższy

Załącznik nr 11a do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ
Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.

Chory

imię i nazwisko

[illegible] nr PESEL

Nr historii choroby pacjenta

Data oceny PASI:

--	--	--	--	--	--	--	--

dzień miesiąc rok

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*.

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień Naciek Łuska	Brak	Lekki	Średni	Nasilony	Bardzo nasilony		
Powierzchnia	0	<10%	≥10<30%	≥30<50%	≥50<70%	≥70<90%	≥90%

	Głowa (G)	Tułów (T)	K. górne (KG)	K. dolne (KD)
Rumień (E)				
Naciek (I)				
Łuska (D)				
Suma = E+I+D				
Powierzchnia (A)				
Suma x A				

x0,1 =

x0,3 =

x0,2 =

x0,4 =

+

PASI =

.....
podpis i pieczęć lekarza leczącego

Ryc. 1 Kwestionariusz oceny zaawansowania łuszczycy - PASI

3.2. Wskaźnik BSA

Wskaźnik BSA pozwala jedynie na ocenę rozległości powierzchni skóry zajętej przez proces chorobowy. W tej skali posługujemy się tzw. regułą dziewiątek, gdzie poszczególne lokalizacje odpowiadają w przybliżeniu 9% powierzchni skóry. Minimalny wynik wskaźnika BSA to 0%, natomiast maksymalny wynik 100%. Schemat oceny wskaźnika BSA przedstawiono na rycinie poniżej.

Załącznik nr 11b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ
Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r.

Ocena zaawansowania łuszczycy - BSA

Chory
imię i nazwisko

nr PESEL

Nr historii choroby pacjenta

Data oceny BSA:
dzień miesiąc rok

Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczykowe (BSA – Body Surface Area)
(Uwaga: pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała).

Okolica ciała	Maksymalna powierzchnia		BSA
Głowa i szyja	9%		%
Prawa kończyna górna	9%		%
Lewa kończyna górna	9%		%
Klatka piersiowa	9%		%
Brzuch	9%		%
Górna część pleców	9%		%
Dolna część pleców	9%		%
Prawe udo	9%		%
Lewe udo	9%		%
Prawe podudzie	9%		%
Lewe podudzie	9%		%
Zewnętrzne narządy płciowe	1%		%
Razem	100%	BSA całkowite	%

.....
podpis i pieczęć lekarza leczącego

Ryc. 2 Kwestionariusz oceny zaawansowania łuszczycy - BSA

Kwestionariusz DLQI jest ankietą składającą się z 10 pytań, w których pacjent ocenia wpływ łuszczycy na jakość życia. Pytania dotyczą m.in. subiektywnych dolegliwości związanych z występowaniem zmian skórnych, codziennych aktywności tj. obowiązki domowe, zawodowe, kontakty społeczne oraz dotyczą oceny stosowanego leczenia. Punktacja DLQI mieści się w przedziale 0-30 pkt., gdzie 0-1 pkt. oznacza normalną jakość życia, 2-5 pkt. - nieznacznie obniżoną, 6-10 pkt. - umiarkowanie obniżoną, 11-20 pkt. - mocno obniżoną, a 21-30 pkt. - bardzo mocno obniżoną jakość życia. Kwestionariusz DLQI przedstawiono na rycinie poniżej.

Pisz krótkimi pytaniami proszę zaznaczyć jedną krótką:			
1. W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	
2. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia był/a Pan/Pani zakłopotany/a lub zażenowany/a stanem swojej skóry?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	
3. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
4. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
5. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
6. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
7. W jak w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naucę ?	Tak Nie	☐ ☐	Nie dotyczy ☐
Jeśli odpowiedział Pan/Pani „Nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naucę ?	Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐	
8. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
9. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne ?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐
10. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	Bardzo mocno Bardzo Trochę Wcale	☐ ☐ ☐ ☐	Nie dotyczy ☐

3.4. Pozostałe skale

Skale opisane powyżej są powszechnie stosowane w literaturze na całym świecie. Nie uwzględniają one jednak wpływu zmian łuszczycowych w szczególnych lokalizacjach takich jak łuszczyca skóry owłosionej głowy, twarzy, dłoni, stóp, aparatu paznokciowego oraz okolic płciowych, które są szczególnie problematyczne dla pacjentów oraz wydają się być bardziej odporne na leczenie.

Opracowano wiele szczegółowych skal pozwalających na ocenę nasilenia łuszczycy w tych lokalizacjach, które nie zostały uwzględnione w pracy. Przykładowe z nich to: PSSI (ang. *Psoriasis Scalp Severity Index*) – wskaźnik nasilenia zmian w obrębie skóry owłosionej głowy, a także VSCAPSI (ang. *Videodermoscopy Scalp Psoriasis Severity Index*) - oceniający tą samą lokalizację przy użyciu wideodermatoskopu. PPASI (ang. *Palmoplantar Area Severity Index*) – dotyczący nasilenia zmian w obrębie dłoni i podeszew. Skala NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) – do oceny zmian w obrębie paznokci.

4. Stopnie nasilenia łuszczycy

Ze względu na nasilenie łuszczycy plackowatej wyróżniamy łuszczycę o przebiegu łagodnym oraz o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego.

Za łuszczycę łagodną uznaje się te przypadki, w których zajęcie skóry BSA nie przekracza powierzchni 10%, wskaźnik PASI jest mniejszy niż 10 i wpływ choroby na jakość życia pacjenta jest najwyżej umiarkowany DLQI – mniejsze niż 10.

Łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego można rozpoznać, gdy chociaż jeden z powyższych wskaźników jest równy lub większy niż 10. (28)

5. Leczenie łuszczycy plackowatej

5.1. Miejscowe

Leczenie miejscowe łuszczycy plackowatej jest stosowane głównie u pacjentów z rozpoznaną postacią łagodną choroby. W przypadkach łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej bywa jedyną metodą leczenia np. gdy istnieją

przeciwwskazania do leczenia systemowego. Jest także stosowane równolegle z terapią systemową.

Do preparatów miejscowych stosowanych w leczeniu łuszczycy można zaliczyć preparaty keratolityczne, miejscowe glikokortykosteroidy, preparaty złożone – połączenie dipropionianu betametazonu z kalcypotriolem, pochodne witaminy D₃, inhibitory kalcyneuryny, retinoidy, cygnolinę (29).

5.2. Systemowe - konwencjonalne

Do metod leczenia systemowego, konwencjonalnego łuszczycy należy światłolecznictwo – fototerapia wąskim spektrum UVB 311nm oraz szerokopasmowym UVB, a także fotochemioterapia z zastosowaniem psoralenów w formie doustnej lub miejscowej PUVA. Klasyczne leczenie systemowe, konwencjonalne obejmuje także stosowanie metotreksatu w postaci doustnej lub podskórnej, cyklosporyny A doustnie oraz acytretyny. Do substancji niezarejestrowanych w Polsce, ale stosowanych na świecie w leczeniu systemowym łuszczycy plackowatej należą także apremilast oraz fumaran dimetylu (29).

Do nowoczesnych metod leczenia systemowego zalicza się leki biologiczne.

5.3. Systemowe - biologiczne

Łuszczyca jest chorobą zapalną mediowaną immunologicznie, a leki biologiczne są cząsteczkami, które w sposób bardziej selektywny niż klasyczne leki systemowe oddziałują na konkretny etap reakcji immunologicznej.

W zależności od mechanizmu działania możemy wyróżnić kilka grup leków biologicznych, które są stosowane w leczeniu łuszczycy plackowatej. Należą do nich: leki blokujące czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), blokujące interleukinę 12 i 23 (IL-12,23), blokujące interleukinę 17 (IL-17) oraz najnowsze dostępne w Polsce - blokujące interleukinę 23 (IL-23). (29)

5.3.1. Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu α

5.3.1.1. Infliksymab

Infliksymab jest chimerowym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym z rekombinowanej linii komórkowej. Wykazuje duże powinowactwo

do ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), nie wiążąc się z limfotoksyną α (TNF- β).

Infliksymab dzięki tworzeniu stabilnych kompleksów z ludzkim TNF- α , powoduje utratę jego aktywności biologicznej. U chorych z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej powoduje zmniejszenie stanu zapalnego oraz normalizację różnicowania keratynocytów.

Infliksymab dostępny jest w postaci proszku do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji dożylniej. Trzy początkowe wlewy powinny trwać 2 godziny, w przypadku dobrej tolerancji leku, u niektórych dorosłych pacjentów można rozważyć podanie dawek podtrzymujących we wlewach trwających ≥ 1 godziny. Przed rozpoczęciem wlewu zwykle stosuje się premedykację złożoną z leku przeciwhistaminowego, kortykosteroidu i paracetamolu.

Dawkowanie leku dla dorosłych to 5 mg/kg mc., kolejne dawki 5 mg/kg mc. podaje się po 2 i 6 tyg., a następnie co 8 tygodni.

Pozostałe wskazania do stosowania leku to łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Nazwy handlowe zarejestrowanych preparatów: Remicade® (lek oryginalny), Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly® (leki biopodobne). (30)

5.3.1.2. Etanercept

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc, które wiąże się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF). Etanercept jest dimerem chimerowego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF (TNFR2/p75) wiążącej się z zewnątrzkomórkowymi ligandami z domeną Fc ludzkiej IgG₁.

Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR, co powoduje inaktywację TNF. Etanercept może wpływać na odpowiedź biologiczną kontrolowaną przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF. Etanercept zmniejsza stężenie TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą, co zmniejsza naciek komórek zapalnych.

Lek zarejestrowany jest dla dorosłych oraz dzieci po 6 rż z rozpoznaną łuszczycą plackowatą.

Etanercept stosowany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w postaci ampułkostrzykawek lub wstrzykiwaczy.

Dawkowanie leku dla dorosłych to 25 mg 2 ×/tydz. lub 50 mg 1 ×/tydz.; alternatywnie 50 mg 2 ×/tydz. do 12. tyg., a następnie 25 mg 2 ×/tydz. lub 50 mg 1 ×/tydz.

Pozostałe wskazania do stosowania leku to łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ciężka osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych oraz reumatoidalne zapalenie stawów.

Nazwy handlowe zarejestrowanych preparatów: Enbrel® (lek oryginalny), Benepali®, Erelzi® (leki biopodobne). (31)

5.3.1.3. Adalimumab

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) hamując jego aktywność. Adalimumab blokuje wiązanie czynnika martwicy nowotworów z receptorami TNF p55 i p75 które znajdują się na powierzchni komórki. Lek ma wpływ także na odpowiedź biologiczną związaną z produkcją TNF wpływając na migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1).

Lek zarejestrowany jest dla dorosłych oraz dzieci po 4 rż z rozpoznaną łuszczycą plackowatą.

Adalimumab stosowany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Dawkowanie leku dla dorosłych to dawka początkowa 80 mg, następnie po tygodniu dawki podtrzymujące 40 mg co 2 tyg.; u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie po 16 tyg. stosowania leku, można rozważyć podawanie dawki 40 mg co tydz. lub 80 mg co 2 tyg.

Pozostałe wskazania do stosowania leku to łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ciężka osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych oraz nieinfekcyjne zapalenia błony naczyniowej oka.

Nazwy handlowe zarejestrowanych preparatów: Humira® (lek oryginalny), Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi® (leki biopodobne). (32)

5.3.2. Leki blokujące interleukiny 12 i 23

5.3.2.1. Ustekinumab

Ustekinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalnym IgG1 κ . Z dużą swoistością wiąże się on z podjednostką białkową p40, która jest wspólna dla cytokin IL-12 oraz IL-23. Ustekinumab zapobiega wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego przez co hamuje ich aktywność. Ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych.

Ustekinumab poprzez przerywanie szlaków cytokin Th1 i Th17 wykazuje skuteczność w leczeniu zarówno łuszczycy plackowatej jak i łuszczycowego zapalenia stawów.

Lek zarejestrowany jest dla dorosłych oraz dzieci po 6 rż z rozpoznaną łuszczycą plackowatą.

Ustekinumab stosowany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Dawkowanie leku dla dorosłych to początkowo 45 mg, następnie dawkę należy powtórzyć po 4 tyg., a następnie podawać co 12 tyg. U osób o masie ciała powyżej 100 kg stosuje się dawkę – 90 mg.

Pozostałe wskazania do stosowania leku to choroba Leśniowskiego-Crohna.

Nazwa handlowa zarejestrowanego preparatu: Stelara®. (33)

5.3.3. Leki blokujące interleukinę 17

5.3.3.1. Sekukinumab

Sekukinumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, klasy IgG/ κ .

Sekukinumab wiąże się z interleukiną-17A, co powoduje zahamowanie jej interakcji z receptorem dla IL-17.

Receptory te znajdują się między innymi w keratynocytach. Lek dociera do skóry, osiągając istotne klinicznie stężenie co pozwala na zmniejszenie uwalnianych cytokin prozapalnych, a w konsekwencji redukuje objawy skórne w łuszczycy plackowatej w patogenezie której IL-17A odgrywa kluczową rolę.

Lek zarejestrowany jest dla dorosłych oraz dzieci po 6 rż z rozpoznaną łuszczycą plackowatą.

Sekukinumab stosowany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, najczęściej podawany w wygodnej dla pacjenta ampułkostrzykawce. Dawkowanie leku dla dorosłych to 300 mg w 0., 1., 2., 3. i 4. tyg., następnie 300 mg co 1 miesiąc.

Pozostałe wskazania do stosowania leku sekukinumab to łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Nazwa handlowa zarejestrowanego preparatu: Cosentyx®. (34)

5.3.3.2. Iksekizumab

Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F), która pobudza proliferację i aktywację keratynocytów w patogenezie łuszczycy. Neutralizacja IL-17 prowadzi do redukcji zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w przebiegu łuszczycy plackowatej.

Lek zarejestrowany jest dla dorosłych oraz dzieci po 6 rż z rozpoznaną łuszczycą plackowatą.

Zalecana dawka iksekizumabu to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

Pozostałe wskazania do stosowania leku iksekizumab to łuszczycowe zapalenie stawów oraz spondyloartropatia osiowa.

Nazwa handlowa zarejestrowanego preparatu: Taltz®. (35)

5.3.4. Leki blokujące interleukinę 23

5.3.4.1. Guselkumab

Guselkumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 λ , które wybiórczo oraz z dużą swoistością i powinowactwem wiąże się z IL-23.

Cytokina ta (IL-23) wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie limfocytów T oraz komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, które mediują reakcję zapalną. Blokowanie IL-23 w sposób wybiórczy umożliwia powrót do wytwarzania tych cytokin do normy. U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. Zastosowanie guselkumabu u pacjentów z łuszczycą plackowatą zmniejsza grubość naskórka oraz ilość limfocytów T. Lek zmniejsza również stężenie IL-17A, IL-17F i IL-22 w osoczu.

Lek zarejestrowany jest dla dorosłych z rozpoznaną łuszczycą plackowatą.

Zalecana dawka guselkumabu to 100 mg w tyg. 0. i 4., a następnie co 8 tyg.

Pozostałe wskazania do stosowania leku guselkumab to łuszczycowe zapalenie stawów.

Nazwa handlowa zarejestrowanego preparatu: Tremfya®. (36)

5.3.4.2. Ryzankizumab

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1. Z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12.

IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Ryzankizumab blokuje wiązanie IL-23 z jej receptorem, dzięki czemu hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Lek zarejestrowany jest dla dorosłych z rozpoznaną łuszczycą plackowatą.

Zalecana dawka ryzankizumabu 50 mg (2 wstrzyknięcia po 75 mg) w tyg. 0. i 4., a następnie co 12. Tygodni.

Łuszczyca plackowata jest jedynym zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku ryzankizumab.

Nazwa handlowa zarejestrowanego preparatu: Skyrizi®. (37).

5.4. Biosymilary

Biosymilar czyli lek biopodobny do leku biologicznego referencyjnego to ta sama substancja biologiczna. Jest zbudowana z identycznej sekwencji aminokwasów. Występują niewielkie, nieistotne klinicznie różnice strukturalne poszczególnych części, jednak dotyczą one także leków referencyjnych. Nie stwierdza się pełnej powtarzalności - nie ma dwóch identycznych serii leków biologicznych, a zakres zmienności dozwolony dla leku biopodobnego jest taki sam jak w przypadku zmienności między seriami leku referencyjnego.

Biosymilary mają udowodniony porównywalny profil bezpieczeństwa, porównywalny efekt terapeutyczny i porównywalną skuteczność. Muszą mieć także identyczną postać farmaceutyczną, siłę działania i drogę podania.

Aby lek biopodobny został zarejestrowany konieczne jest wykazanie biopodobieństwa części w toku kompleksowego programu badań porównawczych, ekstrapolacja danych – przeniesienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z jednej części na drugą (z leku referencyjnego na lek biopodobny).

Skuteczność i bezpieczeństwo leków biopodobnych ocenia się w jednym ze wskazań rejestracyjnych – nie ma konieczności przeprowadzania badań klinicznych III fazy we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych.

Lek biopodobny może wejść na rynek po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego, co trwa ok. 10 lat. Obecnie dostępne są biosymilary czynników martwicy nowotworu α : infliksymabu, etanerceptu oraz adalimumabu (38).

6. Zasady ogólne leczenia biologicznego

Leki biologiczne są lekami wpływającymi na układ immunologiczny. Do przeciwwskazań bezwzględnych do stosowania leku biologicznego należą: nadwrażliwość na lek biologiczny, czynne infekcje, zwłaszcza gruźlica, nowotwory złośliwe, oraz stan po przebyciu nowotworu złośliwego w przeciągu ostatnich 5 lat (z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego, raka kolczystokomórkowego skóry in situ oraz raka szyjki macicy in situ, pod warunkiem wyleczenia przed rozpoczęciem leczenia biologicznego), choroby limfoproliferacyjne, demielinizacyjne, aktywne wirusowe

zapalenie wątroby typu B, niewydolność krążenia NYHA III/IV, ciąża i okres karmienia naturalnego.

Do względnych przeciwwskazań do leczenia biologicznego należą: gruźlica utajona (tu leczenie można rozpocząć, pod warunkiem wdrożenia chemioprophylaktyki gruźlicy), wirusowe zapalenie wątroby typu C (leczenie można rozpocząć pod warunkiem wdrożenia chemioprophylaktyki), HIV (konieczna konsultacja specjalisty chorób zakaźnych), choroby wątroby i dróg żółciowych, niewydolność krążenia NYHA II, autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej, zwłaszcza toczeń rumieniowaty układowy gdzie miano ANA jest wyższe niż 1:160. (29)

Aby kontynuować leczenie biologiczne musi być ono odpowiednio skuteczne. Adekwatna skuteczność na leczenie w programie lekowym jest definiowana jako zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 75% lub co najmniej o 50% wraz z poprawą jakości życia pacjenta ocenioną w skali DLQI o przynajmniej 5 punktów. Skuteczność leczenia oceniana jest po 4. miesiącach terapii. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia nieskuteczności leczenia biologicznego. U części pacjentów obserwuje się pierwotny brak skuteczności leczenia. W niektórych przypadkach obserwowane jest zjawisko wtórnej nieskuteczności leczenia – gdzie pacjent początkowo uzyskał adekwatną poprawę po zastosowaniu leku biologicznego, natomiast po pewnym czasie doszło do utraty odpowiedzi na leczenie. Jest to także wskazanie do zmiany terapii. Zjawisko wtórnej nieskuteczności leczenia najczęściej dotyczy leków z grupy inhibitorów $TNF\alpha$ i może wynikać z powstawania przeciwciał przeciw lekowi – tzw. ADA – anti-drug antibodies (39). Dane dotyczące strategii postępowania w celu przeciwdziałania powstawaniu ADA i ich skutkom u pacjentów z łuszczycą są ograniczone, jednak wydaje się, że immunomodulatory, takie jak metotreksat, mogą hamować rozwój ADA w łuszczycy (39).

7. Program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia

Program lekowy to świadczenie gwarantowane. Leczenie w ramach programu odbywa się z zastosowaniem innowacyjnych, kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Leczenie jest prowadzone w wybranych jednostkach chorobowych i obejmuje zdefiniowaną grupę

pacjentów. Program lekowy ściśle określa kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia, kryteria wyłączenia z programu, schemat dawkowania leków, sposób podawania leków oraz wykaz badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu oraz koniecznych do monitorowania leczenia. Pacjenci nie ponoszą żadnych kosztów związanych z leczeniem.

Program lekowy - Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (icd-10 L40.0) jest dostępny dla pacjentów od 2013 r. Początkowo leczenie biologiczne dostępne było tylko dla pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy o nasileniu ciężkim (PASI > 18), a następnie także dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym (PASI >10<18).

W związku z rozwojem nowych technologii, powstawaniem nowych cząsteczek, zarejestrowanych w leczeniu łuszczycy oraz coraz większą wiedzą na temat leczenia biologicznego na przestrzeni lat dokonywane były zmiany w treści programu lekowego.

Aktualny w momencie powstawania pracy program lekowy obowiązywał od 11.2018 r. Treść ówczesnego programu lekowego zamieszczono w załączniku.

CEL PRACY

Celem pracy jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi, stosowanymi w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Badaniem została objęta grupa dorosłych chorych leczonych w latach 2013-2019 w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” w Poradni Leczenia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Analizie poddano chorych, u których zastosowano następujące, wybrane leki biologiczne - infliksymab, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab.

MATERIAŁ I METODY

1. Materiał

Analizie poddano pacjentów leczonych biologicznie z powodu łuszczycy plackowatej w Poradni Leczenia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Grupa badana obejmowała 122 dorosłych chorych w przedziale wiekowym od 19 do 72 r.ż., 93 mężczyzn i 29 kobiet. W badanej grupie oceniono również częstość współistnienia łuszczycowego zapalenia stawów.

Oceniono czas trwania choroby do momentu zastosowania leczenia biologicznego w programie lekowym. Poddano analizie rodzaje terapii systemowej, konwencjonalnej, które zostały zastosowane do momentu włączenia leczenia biologicznego oraz oceniono czy u tych pacjentów stosowano wcześniej leki biologiczne poza programem lekowym.

Grupę badanych chorych podzielono na następujące podgrupy:

- A - 28 chorych zakwalifikowani do leczenia biologicznego infliksymabem
- B – 60 chorych zakwalifikowani do leczenia biologicznego adalimumabem
- C – 29 chorych zakwalifikowani do leczenia biologicznego ustekinumabem
- D – 12 chorych zakwalifikowani do leczenia biologicznego iksekizumabem
- E – 22 chorych zakwalifikowani do leczenia biologicznego sekukinumabem

W badaniu oceniono 122 chorych - w tym 25 z nich wymagało zmiany leku – co spowodowało, że byli leczeni w programie lekowym więcej niż jednym lekiem biologicznym.

2. Metody

Praca ma charakter retrospektywny – została opracowana na podstawie danych zgromadzonych w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) w latach 2013-2020.

Skuteczność poszczególnych leków została oceniona w oparciu o skale: PASI, BSA, DLQI w interwałach czasowych – tzw. punktach kontrolnych – dla infliksymabu co 16 tygodni, dla adalimumabu, ustekinumabu, iksekizumabu i sekukinumabu – co 12 tygodni.

Bezpieczeństwo leczenia biologicznego oceniono wspólnie dla wszystkich leków. Przeanalizowano częstość występowania działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia biologicznego, częstość występowania wskazań do zmiany terapii oraz występowanie przejściowych działań niepożądanych, które wymagały czasowego wstrzymania leczenia, do czasu ich ustąpienia.

Zastosowano medyczną analizę z wykorzystaniem metod matematyczno-statystycznych.

Analiza statystyczna opracowana została we współpracy z - dr n. med. Izabelą Miechowicz, adiunktem w Katedrze Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 13 firmy TIBCO oraz PQStat firmy PQStat Software. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p<\alpha$. Normalność rozkładu zmiennych zbadano testem Shapiro-Wilka. W celu zbadania zmian w czasie analizowanych parametrów obliczono test Friedmana z testem Dunna wielokrotnych porównań. W celu porównania poziomu analizowanych zmiennych pomiędzy lekami w poszczególnych punktach kontrolnych obliczono test analizy wariancji dla prób niepowiązanych z testem Tukeya wielokrotnych porównań (w przypadku zgodności z rozkładem normalnym i równych wariancji) lub test Kruskala-Wallisa z testem Dunna wielokrotnych porównań. W celu zbadania zależności pomiędzy skutecznością a lekiem (w każdym punkcie pomiarowym) obliczono test Fishera-Freemana-Haltona. W celu zbadania zależności pomiędzy czasem zawieszenia a skutecznością obliczono współczynnik korelacji rangowej R_s Spearmana.

WYNIKI

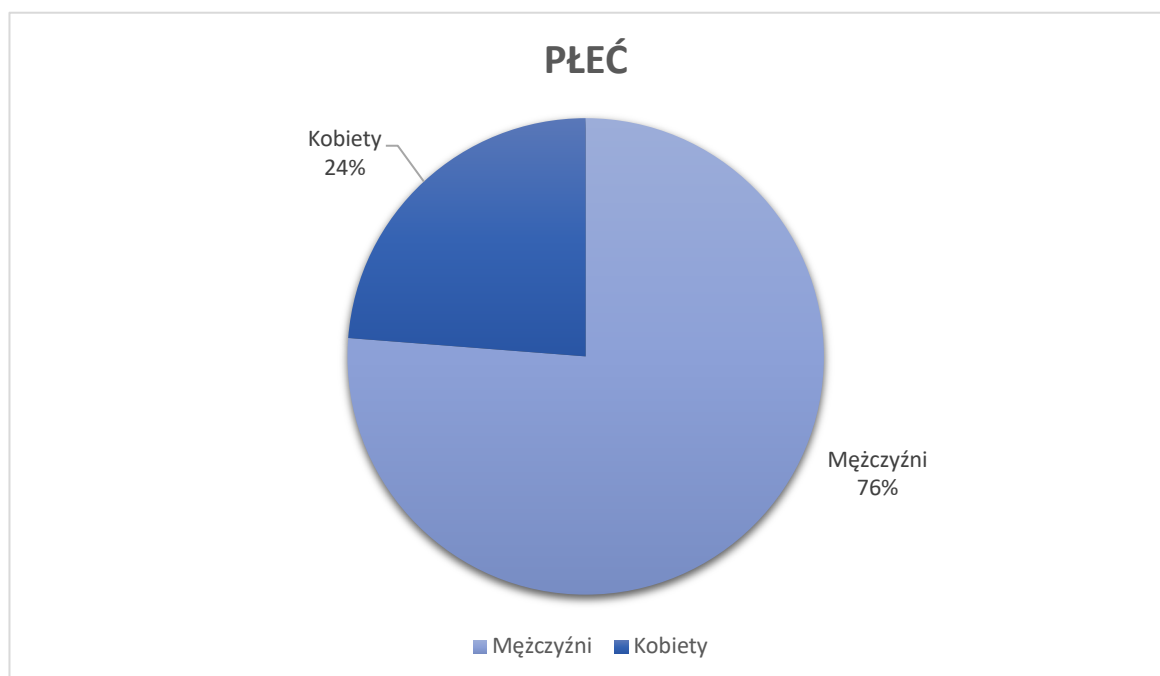
1. Charakterystyka badanej populacji

Analiza statystyczna objęła 122 pacjentów.

1.1. Podział populacji ze względu na płeć

Tab. 1 Podział populacji ze względu na płeć

Grupa:	Liczba	Procent
Mężczyźni	93	76,23%
Kobiety	29	23,77%

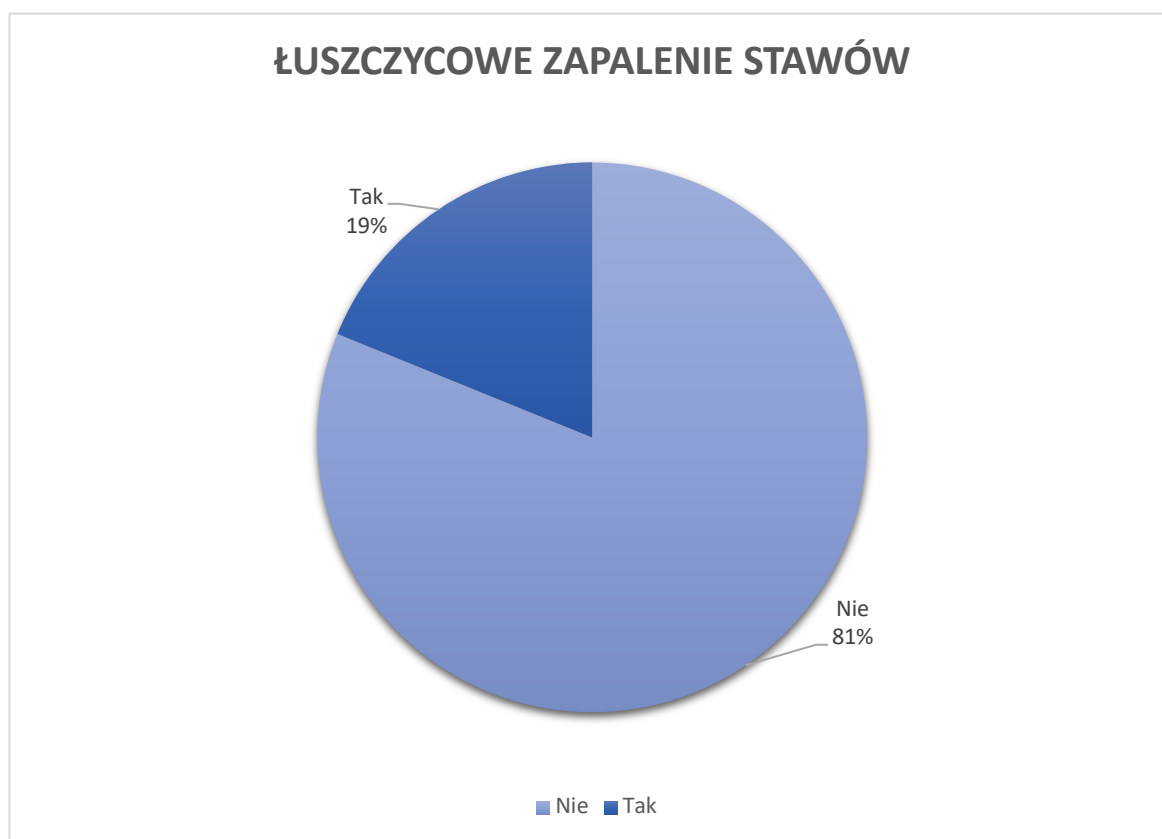


Wykres 1 Wykres przedstawiający podział populacji ze względu na płeć

1.2. Współistnienie łuszczykowego zapalenia stawów

Tab. 2 Współistnienie łuszczykowego zapalenia stawów

Łuszczykowe zapalenie stawów	Liczba	Procent
Nie współistnieje	99	81,15%
Współistnieje	23	18,85%



Wykres 2 Współistnienie łuszczykowego zapalenia stawów

1.3. Wiek rozpoznania i czas trwania choroby do momentu włączenia leczenia biologicznego w programie lekowym

Tab. 3 Wiek rozpoznania i czas trwania choroby do momentu włączenia leczenia biologicznego w programie lekowym

Zmienna [lata]	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl	Górny Kwartyl	Odch.std
Wiek rozpoznania	21,737	19,695	3	56	14,351	29,329	12,718
Wiek włączenia	42,600	41,115	19	72	33,208	51,658	13,159
Czas od momentu rozpoznania choroby do momentu włączenia leczenia biologicznego w programie lekowym	20,86	18,0	1,94	54,45	10,98	27,07	13,194

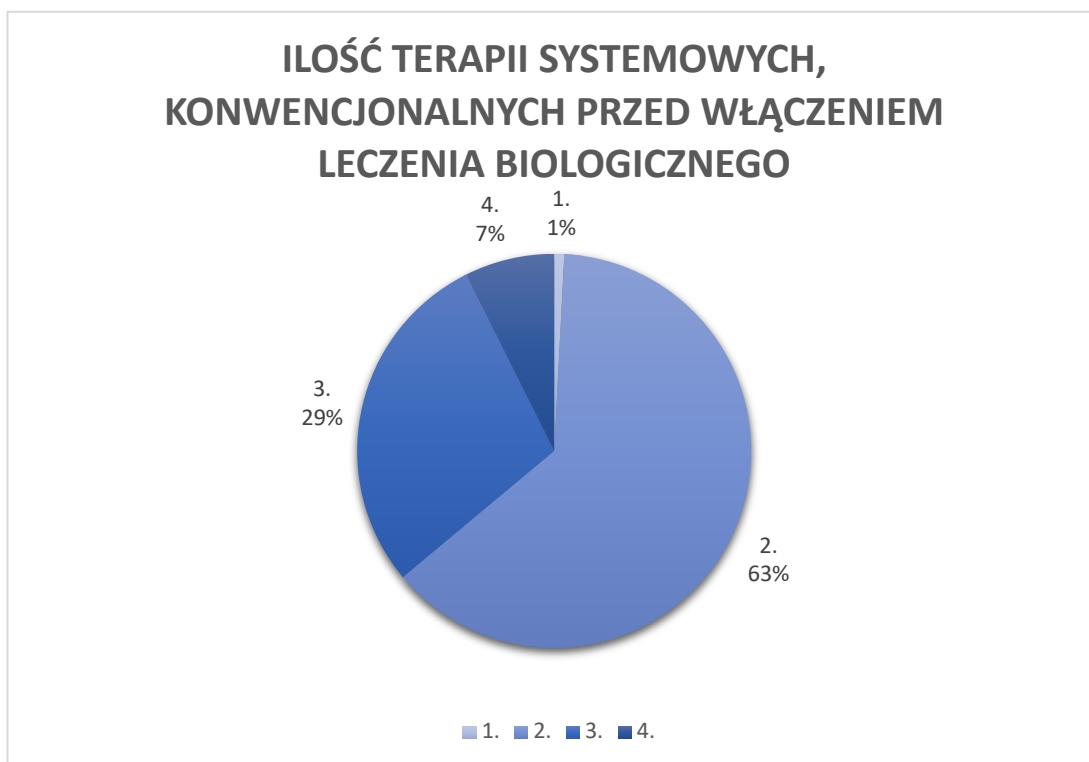
1.4. Stosowane w przeszłości terapie systemowe

1.4.1. Ilość terapii systemowych, konwencjonalnych, które zastosowano lub stwierdzono do nich przeciwwskazania

tj. metotreksat (stosowany w postaci doustnej lub iniekcji podskórnej),
cyklosporyna, acytretyna, PUVA-terapia

Tab. 4 Ilość terapii systemowych, konwencjonalnych przed włączeniem leczenia biologicznego

Liczba terapii	Liczba	Procent
1	1	0,82%
2	77	63,11%
3	35	28,69%
4	9	7,38%



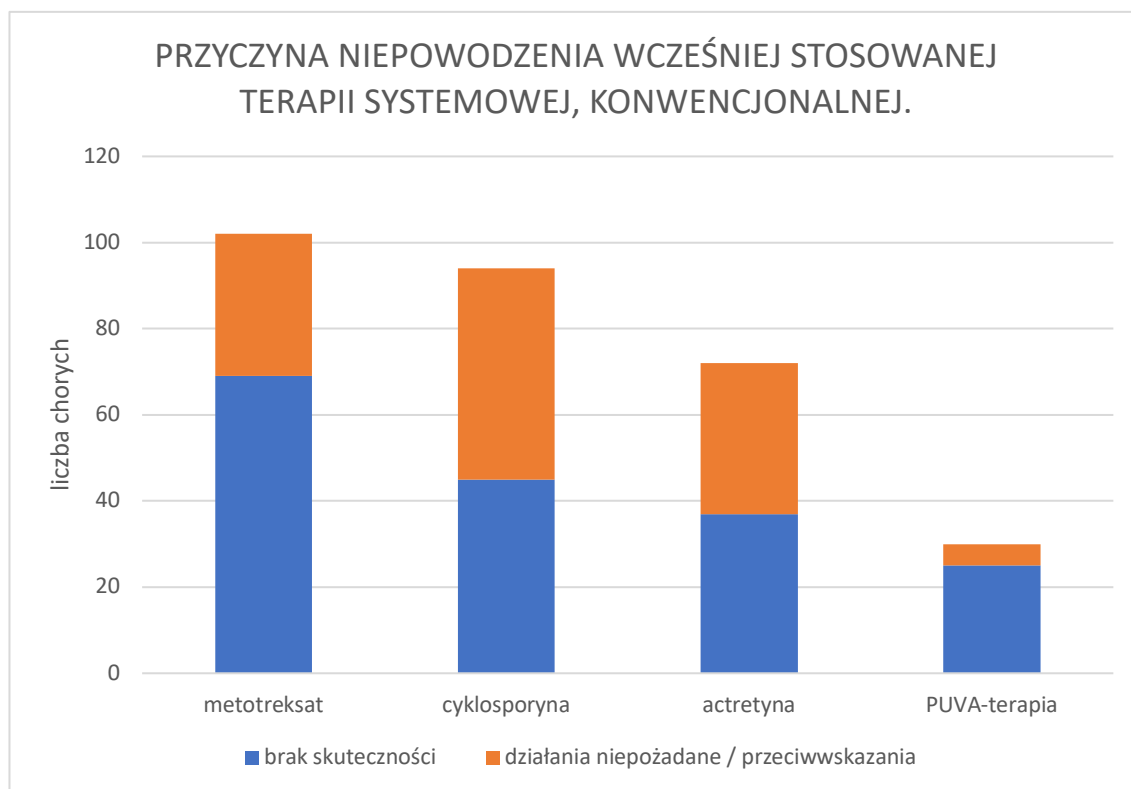
Wykres 3 Ilość terapii systemowych, konwencjonalnych przed włączeniem leczenia biologicznego

1.4.2. Przyczyna niepowodzenia wcześniej stosowanej terapii systemowej, konwencjonalnej

Tab. 5 Przyczyna niepowodzenia wcześniej stosowanej terapii systemowej, konwencjonalnej

Analiza statystyczna objęła 122 chorych.

Rodzaj terapii		Liczba	Procent
metotreksat		102	83,61%
	brak skuteczności	69	56,56%
	działania niepożądane / przeciwwskazania	33	27,05%
cyklosporyna A		94	77,05%
	brak skuteczności	45	36,89%
	działania niepożądane / przeciwwskazania	49	40,16%
acytretyna		72	59,02%
	brak skuteczności	37	30,33%
	działania niepożądane / przeciwwskazania	35	28,69%
PUVA-terapia		30	24,59%
	brak skuteczności	25	20,49%
	działania niepożądane / przeciwwskazania	5	4,10%

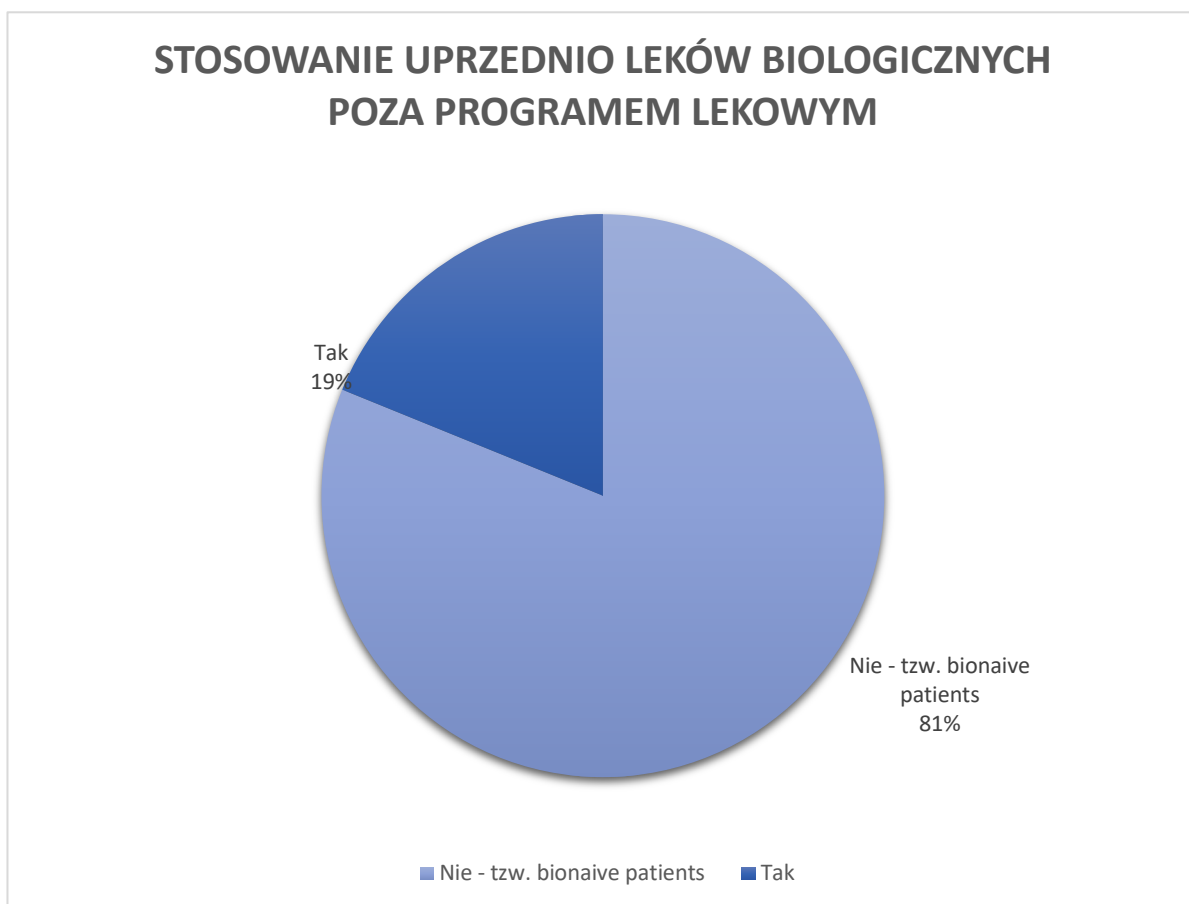


Wykres 4 Przyczyna niepowodzenia wcześniej stosowanej terapii systemowej, konwencjonalnej

1.5. Stosowanie uprzednio leków biologicznych, poza programem lekowym

Tab. 6 Stosowanie uprzednio leków biologicznych poza programem lekowym

Stosowanie uprzednio leków biologicznych poza programem lekowym	Liczba	Procent
Nie (tzw. bionaive patients)	99	81,15%
Tak	23	18,85%



Wykres 5 Stosowanie uprzednio leków biologicznych poza programem lekowym

1.6. Ilość leków zastosowanych w terapii u jednego pacjenta w programie lekowym

Tab. 7 Ilość leków zastosowanych w terapii u jednego pacjenta w programie lekowym

Ilość zastosowanych leków w programie lekowym u jednego pacjenta	Liczba	Procent
1. lek	97	79,51%
2. leki	22	18,03%
3. leki	2	1,64%
4. leki	1	0,82%



Wykres 6 Ilość zastosowanych leków w programie lekowym u jednego pacjenta

1.7. Częstość zastosowania poszczególnych leków u pacjentów

Tab. 8 Częstość zastosowania poszczególnych leków u pacjentów

Lek	Liczba zastosowań	Procent zastosowań
ADALIMUMAB	60	39,74%
USTEKINUMAB	29	19,21%
INFLIKYSMAB	28	18,54%
SEKUKINUMAB	22	14,57%
IKSEKIZUMAB	12	7,95%



Wykres 7 Częstość zastosowania poszczególnych leków u pacjentów

2. Analiza skuteczności poszczególnych leków

Na zamieszczonych poniżej wykresach oceniono zmianę wskaźników (PASI, BSA, DLQI) w czasie.

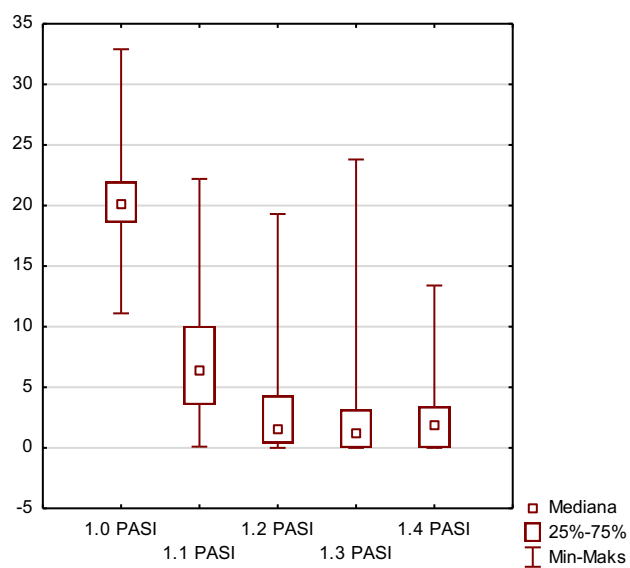
Na osi odciętych przedstawiono dane zmieniające się w czasie. 1.0 - w momencie rozpoczęcia leczenia i 1.1, 1.2, 1.3 i 1.4 kolejno dla poszczególnych punktów kontrolnych.

Na osi rzędnych przedstawiono bezwzględne wartości liczbowe - odpowiednio dla poszczególnych skal - PASI, BSA, DLQI.

W analizie uwzględniono zarówno chorych stosujących lek biologiczny po raz pierwszy jak i tych którzy ponownie zostali zakwalifikowani do leczenia w programie lekowym tym samym lekiem.

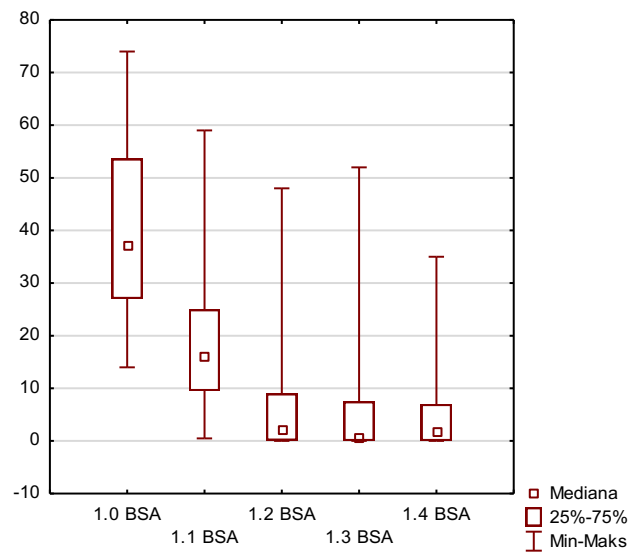
2.1. Adalimumab

PASI



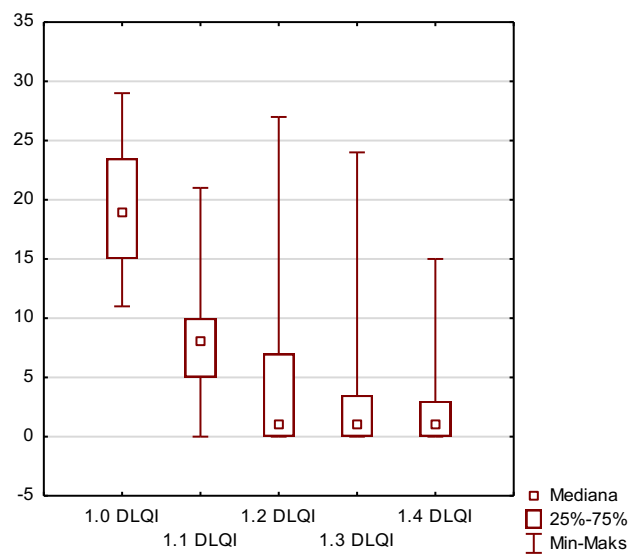
Wykres 8 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania adalimumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

BSA



Wykres 9 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania adalimumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

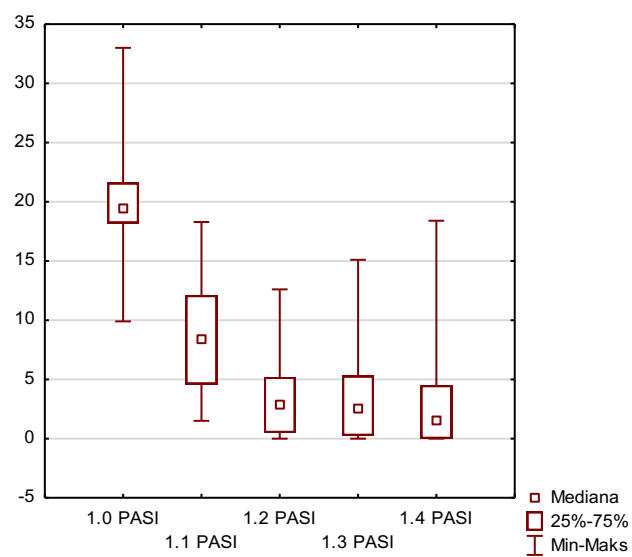
DLQI



Wykres 10 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania adalimumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

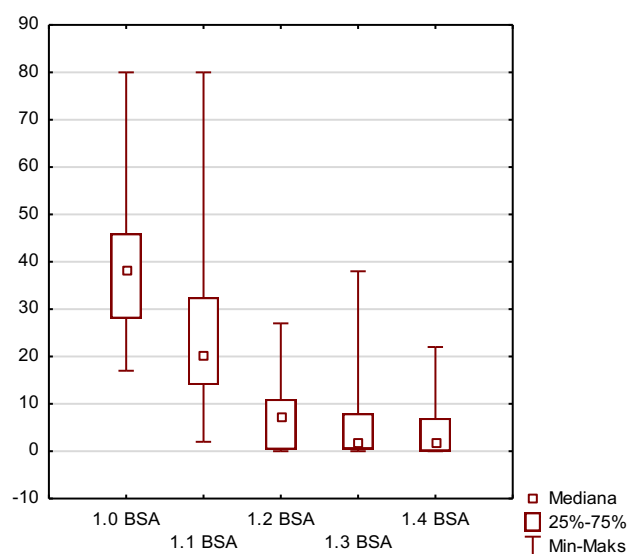
2.2. Ustekinumab

PASI



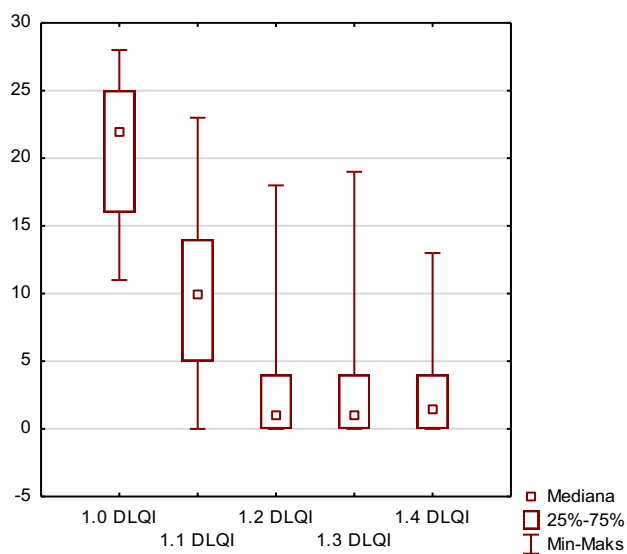
Wykres 11 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania ustekinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

BSA



Wykres 12 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania ustekinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

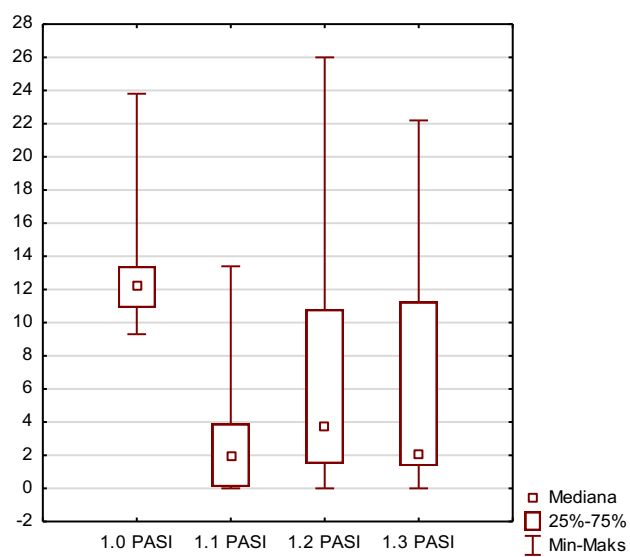
DLQI



Wykres 13 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania ustekinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

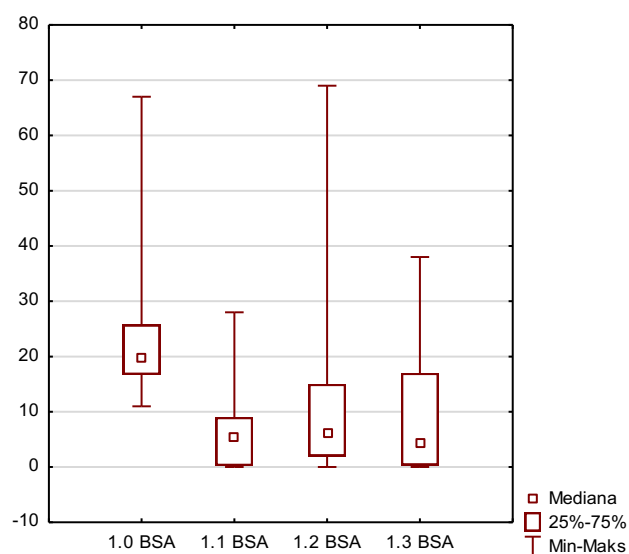
2.3. Infliksymab

PASI



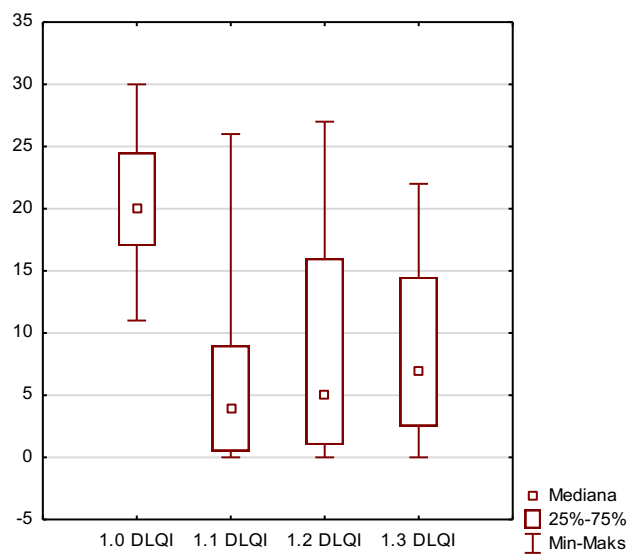
Wykres 14 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania infliksymabu w poszczególnych punktach kontrolnych

BSA



Wykres 15 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania infliksymabu w poszczególnych punktach kontrolnych

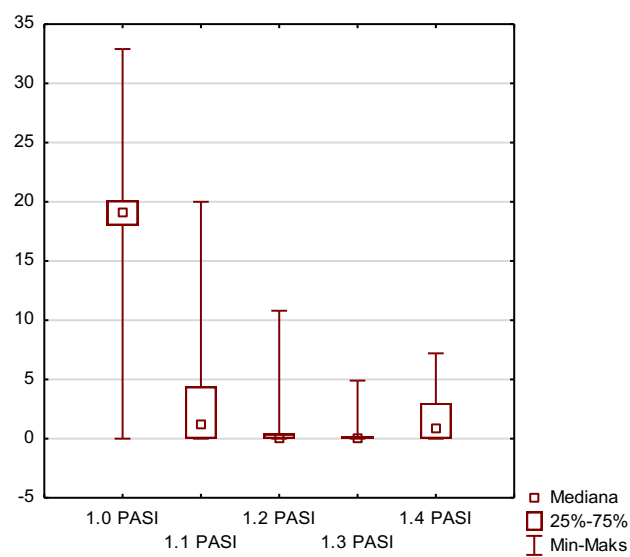
DLQI



Wykres 16 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania infliksymabu w poszczególnych punktach kontrolnych

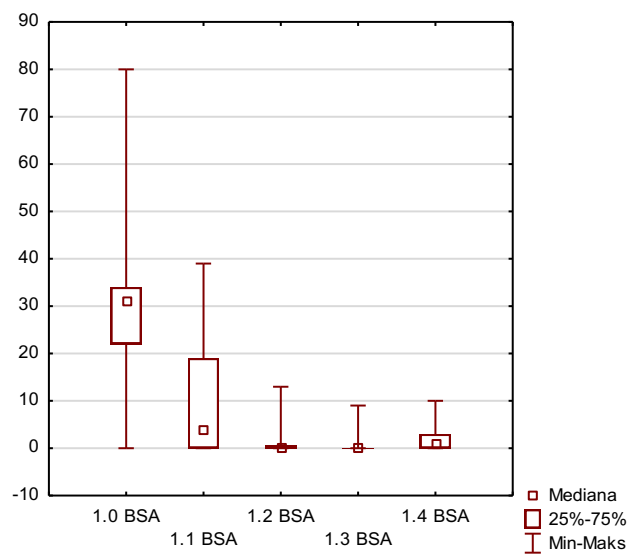
2.4. Sekukinumab

PASI



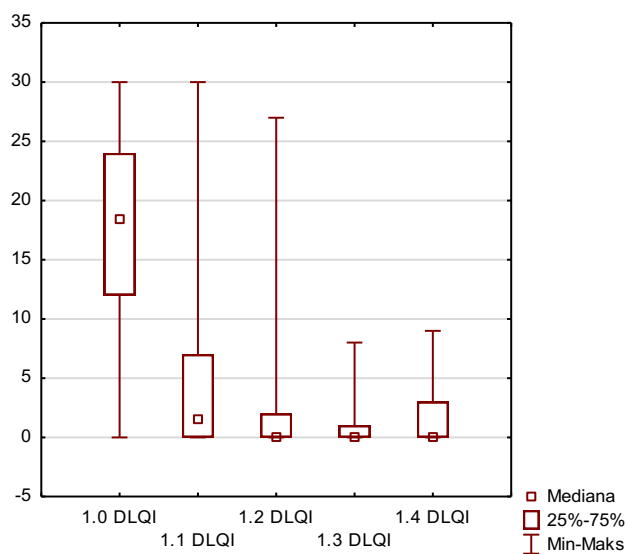
Wykres 17 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania sekukinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

BSA



Wykres 18 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania sekukinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

DLQI

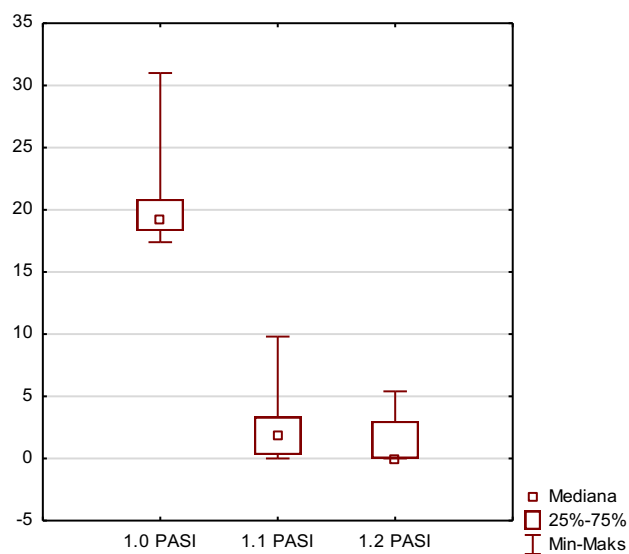


Wykres 19 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania sekukinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

2.5. Iksekizumab

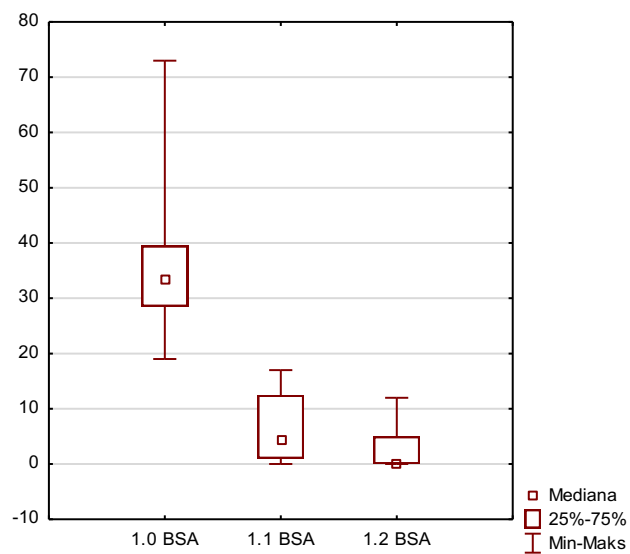
Ze względu na niewielką grupę badaną pacjentów leczonych iksekizumabem u których skuteczność leczenia została oceniona w 1.3. i 1.4. punkcie kontrolnym, nie dokonano u tych pacjentów analizy statystycznej. Oceniono skuteczność iksekizumabu tylko w punktach kontrolnych - 1.1. i 1.2.

PASI



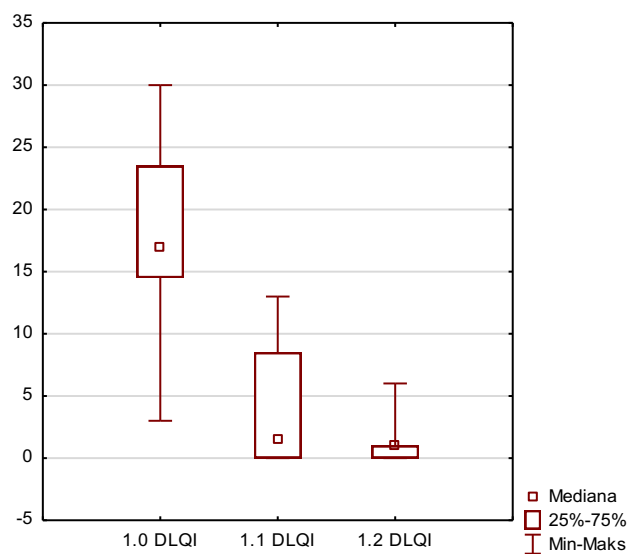
Wykres 20 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania iksekizumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

BSA



Wykres 21 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania iksekizumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

DLQI



Wykres 22 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania iksekizumabu w poszczególnych punktach kontrolnych

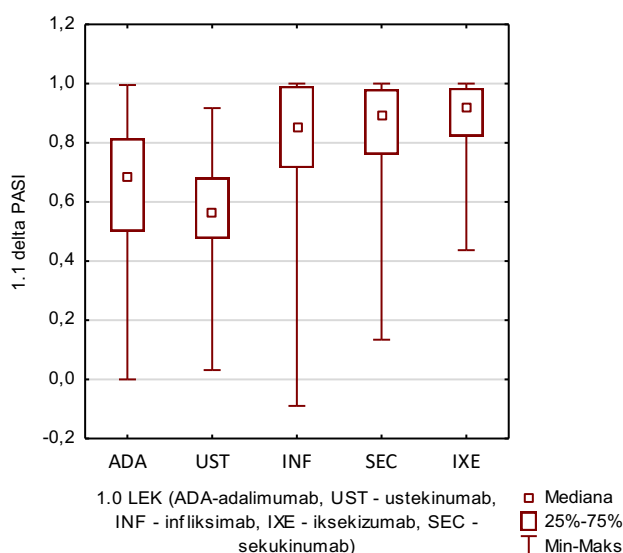
3. Porównanie skuteczności leków pomiędzy sobą w poszczególnych punktach kontrolnych

Na zamieszczonych poniżej wykresach porównano skuteczność poszczególnych leków przy pomocy wskaźnika Δ PASI.

Na osi odciętych przedstawiono poszczególne leki. Ze względu na niewielką grupę badaną pacjentów leczonych iksekizumabem, skuteczność leczenia została oceniona tylko w punktach kontrolnych - pierwszym i drugim.

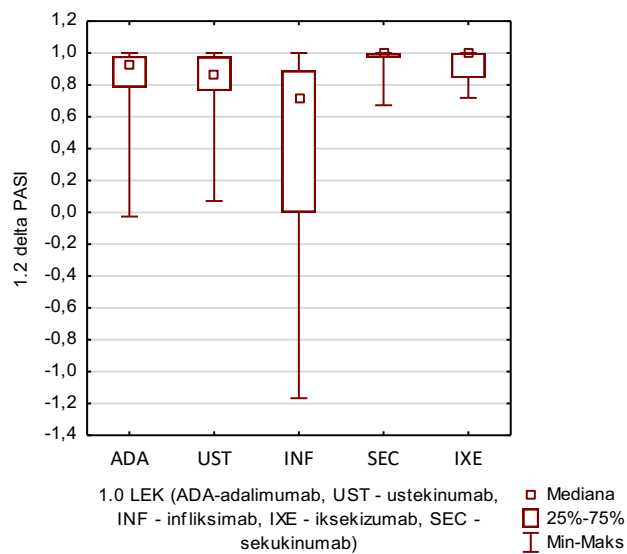
Na osi rzędnych przedstawiono wskaźnik Δ PASI, przyjmując wartość 1,0 jako PASI100 - „czysta skóra”, Δ PASI - 0 - brak poprawy, a wartości ujemne Δ PASI - pogorszenie stanu dermatologicznego.

3.1.W pierwszym punkcie kontrolnym



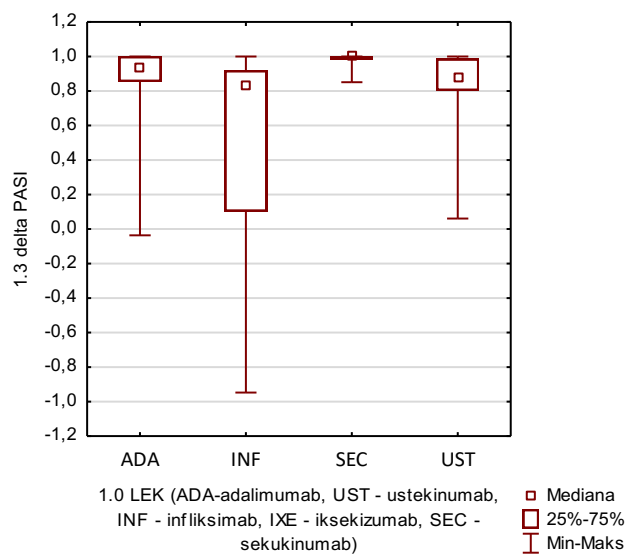
Wykres 23 Porównanie skuteczności poszczególnych leków przy pomocy wskaźnika Δ PASI w pierwszym punkcie kontrolnym

3.2.W drugim punkcie kontrolnym



Wykres 24 Porównanie skuteczności poszczególnych leków przy pomocy wskaźnika Δ PASI w drugim punkcie kontrolnym

3.3.W trzecim punkcie kontrolnym



Wykres 25 Porównanie skuteczności poszczególnych leków przy pomocy wskaźnika Δ PASI w trzecim punkcie kontrolnym

4. Analiza bezpieczeństwa

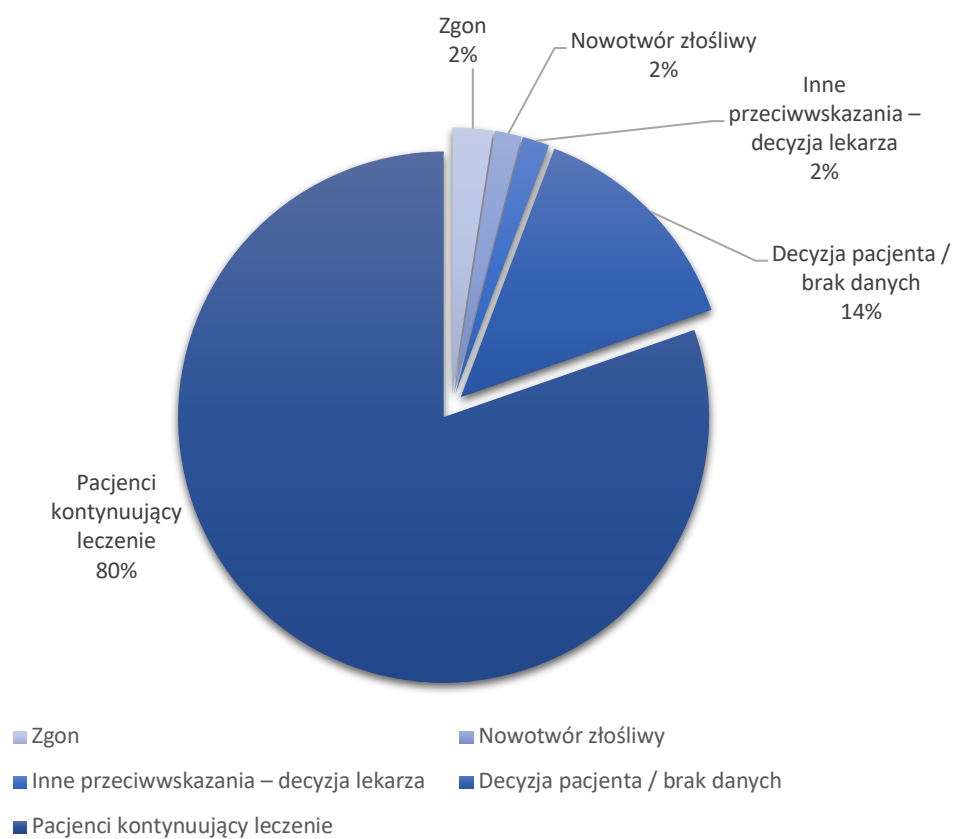
4.1. Przyczyny zaprzestania stosowania terapii biologicznej

Grupa badana stanowiła 122 pacjentów. U 24 z nich (19,67%) zaprzestano stosowania terapii biologicznej. Dane przedstawione w poniższej tabeli to dane uzyskane w trakcie trwania badania. Po zakończeniu badania część pacjentów z grupy – „decyzja pacjenta / brak danych” ponownie została zakwalifikowana do leczenia.

Tab. 9 Przyczyny zaprzestania stosowania terapii biologicznej

Przyczyna	Liczba pacjentów	Procent pacjentów
Zgon	3	2,46%
Nowotwór złośliwy	2	1,64%
Inne przeciwwskazania – decyzja lekarza	2	1,64%
Decyzja pacjenta / brak danych	17	13,93%
Ogółem	24	19,67%

PRZYCZYNY ZAPRZESTANIA STOSOWANIA TERAPII BIOLOGICZNEJ



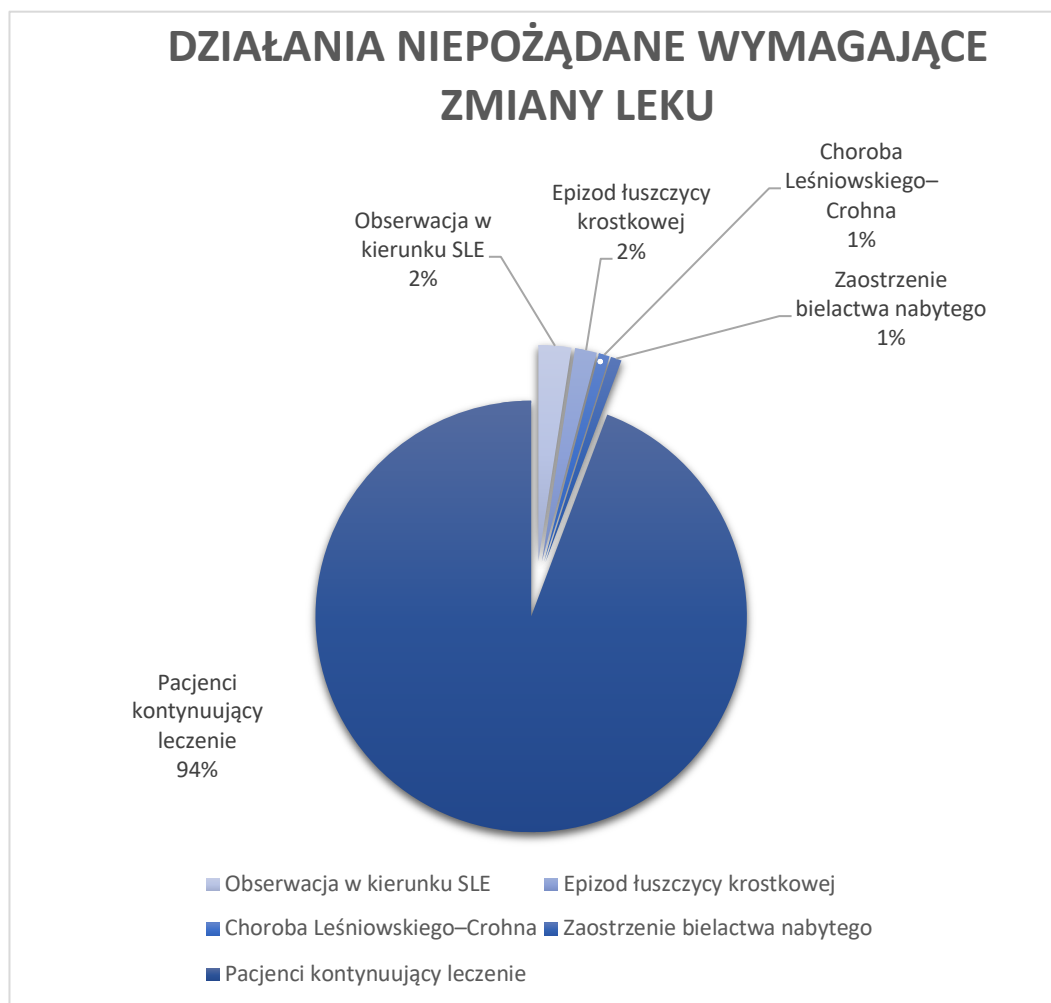
Wykres 26 Przyczyny zaprzestania stosowania terapii biologicznej

4.2.Działania niepożądane wymagające zmiany leku

Grupa badana stanowiła 122 pacjentów. U 7 z nich (5,74%) wystąpiły działania niepożądane co wymagało zmiany leku.

Tab. 10 Działania niepożądane wymagające zmiany leku

Przyczyna	Liczba	Procent
Obserwacja w kierunku SLE	3	2,46%
Epizod łuszczycy krostkowej	2	1,64%
Choroba Leśniowskiego–Crohna	1	0,82%
Zaostrzenie bielactwa nabytego	1	0,82%
Ogółem	7	5,74%



Wykres 27 Działania niepożądane wymagające zmiany leku

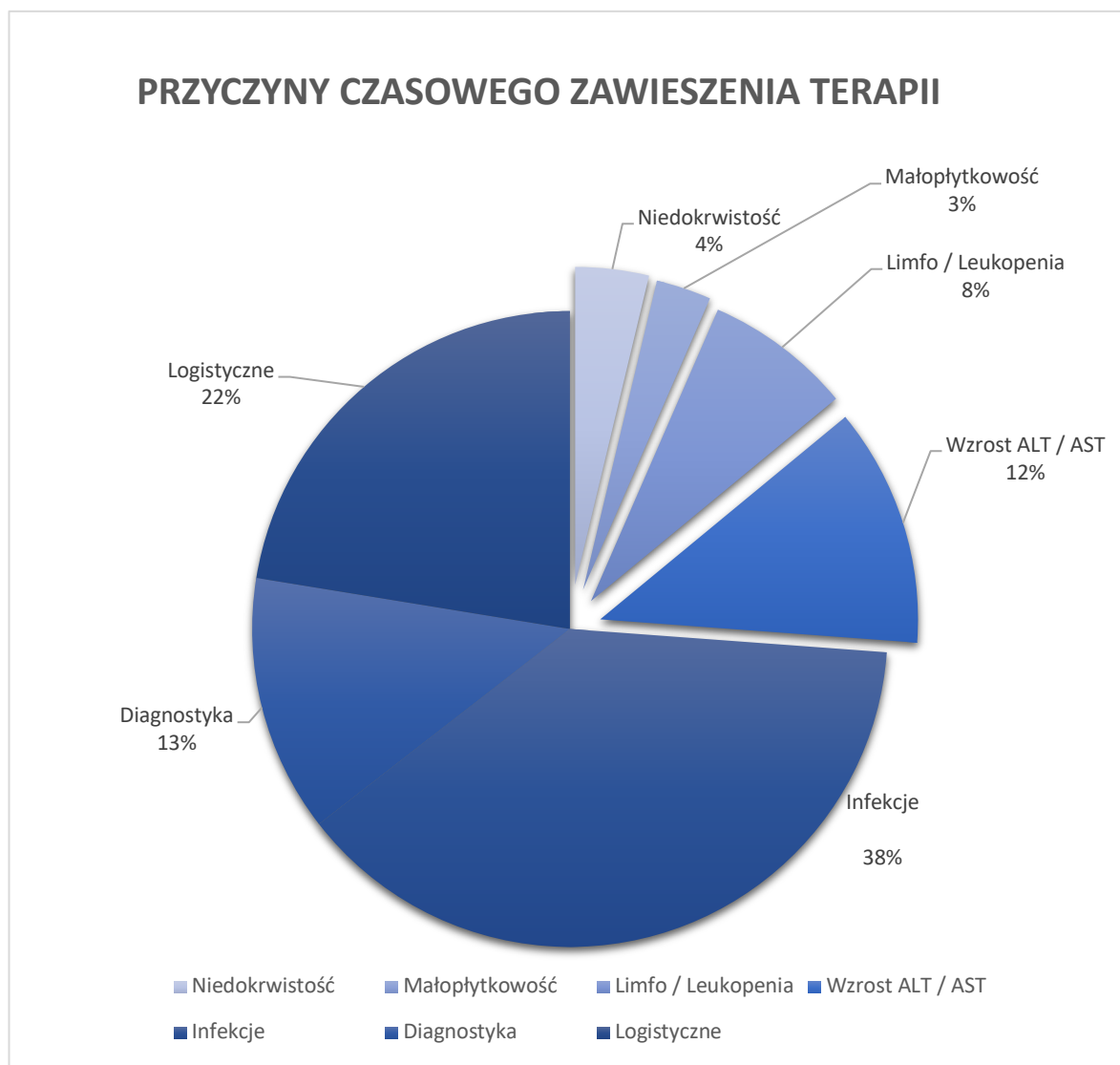
4.3. Przyczyny czasowego zawieszenia terapii

W wynikach uwzględniono liczbę czasowych zawieszeń terapii u wszystkich pacjentów objętych badaniem w latach 2013-2020.

W badanej grupie, u niektórych chorych nie dochodziło do zdarzeń wymagających zawieszenia terapii w ogóle, a u niektórych chorych zdarzenia te powtarzały się kilkukrotnie.

Tab. 11 Przyczyny czasowego zawieszenia terapii

Przyczyna		Liczba zawieszeń	Procent zawieszeń
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych		28	26,17%
	w morfologii krwi:		
	- niedokrwistość	4	3,74%
	- małopłytkowość	3	2,80%
	- limfo / leukopenia	8	7,47%
	ALT / AST przekroczenie 3x górnej granicy normy	13	12,15%
Infekcje		41	38,32%
Diagnostyka		14	13,08%
Przyczyny logistyczne		24	22,43%
Ogółem - liczba zawieszeń		107	100%



Wykres 28 Przyczyny czasowego zawieszenia terapii

A



B



C



D



Ryc. 4 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) infliksymabem

A



B



C



D



Ryc. 5 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) adalimumabem

A



B



C



D



Ryc. 6 Pacjentka przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) ustekinumabem

A



B



C



D



Ryc. 7 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) sekukinumabem

A



B



C



D



Ryc. 8 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) iksekizumabem

DYSKUSJA

Głównym celem pracy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Dane dostępne w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych pozwoliły także częściowo na charakterystykę populacji badanej.

Przeważającą część populacji badanej tj. ponad 76% stanowili mężczyźni. Celem porównania otrzymanych wyników zapoznano się literaturą. W kilku badaniach przeprowadzonych między innymi w Chinach, Wielkiej Brytanii, w Brazylii oraz w Niemczech odnotowano niewielką przewagę mężczyzn w zachorowalności na łuszczycę (40) (41) (42) (43). Jednak na podstawie przeglądu systematycznego opublikowanego w 2020 roku, który bazował na danych z 90 badań z 22 krajów, którego celem było podsumowanie badań populacyjnych dotyczących zmian w częstości występowania i chorobowości łuszczycy wraz z wiekiem i płcią ostateczne wnioski nie pozwoliły na ustalenie specyficznych różnic między płciami w częstości występowania tej choroby (44). Niektóre dane literaturowe, wskazują, że płeć męska może jednak predysponować do cięższego przebiegu łuszczycy, co mogłoby wyjaśniać rozkład płci w obrębie populacji badanej. Wykazano także, iż u pacjentów chorujących na łuszczycę płci męskiej częściej obserwowano podwyższony wskaźnikiem masy ciała, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu (45). Według innego wieloośrodkowego badania wykazano, że wcześniejszy początek choroby i dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów (PsA) częściej obserwowany jest wśród płci żeńskiej. (46)

W badaniu dotyczącym współistnienia łuszczycowego zapalenia stawów u znacznej większości populacji badanej nie stwierdzono objawów PsA. Potwierdzone PsA stwierdzono u 18,85% pacjentów. Według danych literaturowych PsA towarzyszy łuszczycy skóry w 10-40% przypadków (47). W ośrodku, w którym prowadzono badanie prowadzone jest także leczenie w ramach programu lekowego B.35 – Leczenie Aktywnej Postaci Łuszczycowego Zapalenia Stawów – dla pacjentów z PsA z dominującym zajęciem skóry. W przypadku objęcia badaniem całej grupy pacjentów leczonych biologicznie odsetek pacjentów chorujących na PsA byłby wyższy.

Na podstawie badania wieku zachorowania na łuszczycę wśród populacji badanej stwierdzono, że pacjent, u którego najwcześniej pojawiły się objawy łuszczycy miał 3 lata, natomiast najpóźniej w wieku 56 lat. Średni wiek rozpoznania choroby to niecałe 22 lata, a górny kwartył w populacji badanej to niewiele ponad 29 lat. Wyniki te sugerują stosunkowo wczesny początek objawów łuszczycy w populacji badanej. Z dużym prawdopodobieństwem można więc przypuszczać, że zdecydowana większość pacjentów z populacji badanej cierpi na podtyp I łuszczycy. Podtyp I łuszczycy charakteryzuje się wczesnym początkiem objawów. Zwykle do zachorowania dochodzi przed 40 rokiem życia. Według danych literaturowych ten podtyp łuszczycy związany jest zwykle z cięższym przebiegiem choroby. U tych pacjentów także częściej stwierdza się obciążony wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy (4) (48). Już w 1997 opublikowano badania dotyczące analiza haplotypów ludzkiego antygeny leukocytowego (HLA), które udowodniły, że podatność na łuszczycę jest powiązana z głównymi układami zgodności tkankowej klasy I i II na ludzkim chromosomie 6. W łuszczycy o wczesnym początku stwierdza się podwyższone HLACw6, natomiast w łuszczycy o późnym początku - występuje HLA-Cw2 (49). Dostępne są badania, w których oceniano odpowiedź na leczenie biologiczne w zależności od wyniku badania genetycznego. W jednym z nich np. pacjenci z ujemnym HLA-C*06:02 znacznie częściej odpowiadali na adalimumab niż ustekinumab, natomiast pacjenci z dodatnim wynikiem wykazywali znacznie słabszą odpowiedź na adalimumab (50). Wraz z rozwojem badań całego genomu (GWAS) u pacjentów chorujących na łuszczycę, w ciągu ostatnich 10 lat poznano ponad 80 loci związanych z podatnością na zachorowanie na tę chorobę. Zrozumienie podłoża genetycznego w tej jednostce chorobowej, może być ważne nie tylko dla zrozumienia patogenezy choroby, ale także dla jej leczenia w sposób spersonalizowany (51).

W przeprowadzonej analizie, w związku z dostępnością danych takich jak wiek zachorowania pacjenta oraz wiek w momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego zdecydowano także o wyliczeniu średniego czasu trwania choroby do momentu włączenia skutecznego leczenia. Pacjent, aby zostać zakwalifikowanym do leczenia biologicznego musi spełnić kryteria nie tylko klinicznie, ale także przebyć odpowiednie wcześniejsze leczenie konwencjonalne, które w przypadku grupy badanej okazało się nieskuteczne lub udokumentowane zostały działania niepożądane lub przeciwwskazania.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że średni czas trwania choroby do momentu wdrożenia leczenia biologicznego w populacji badanej wynosił niewiele ponad 20 lat. Na podstawie dostępnych danych, nie można stwierdzić, jak przebiegała choroba i leczenie u badanej populacji pacjentów. Można wskazać kilka możliwych przyczyn, dlaczego lek biologiczny zastosowano po stosunkowo długim czasie od momentu rozpoznania łuszczycy. Niewykluczonym jest, że u badanej grupy pacjentów dochodziło do stopniowego nasilania się objawów choroby w czasie. Możliwe jest także, że stosowane wcześniej metody leczenia systemowego były efektywne przez wiele lat. Niepokojącymi natomiast, wydawałyby się przypuszczenia, które mogłyby sugerować, że pacjenci Ci nie uzyskali wcześniej dostępu do skutecznego leczenia. Ilość ośrodków prowadzących leczenie biologiczne łuszczycy w Polsce jest ograniczona. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia dostępnych aktualnie jest 50 placówek w których realizowany jest program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. W województwie wielkopolskim świadczenie to realizowane jest tylko w jednym ośrodku. Ograniczona dostępność do programu lekowego może stanowić istotną przyczynę opóźniania skutecznego leczenia pacjentów chorujących na łuszczycę. Według najnowszych danych literaturowych wczesne włączenie skutecznego leczenia łuszczycy może zmienić przebieg choroby, a także zmniejszyć ryzyko chorób współwystępujących z łuszczycą. (52)

W pracy przeanalizowano także poprzednie metody leczenia systemowego wykorzystywane u pacjentów. Aby zostać zakwalifikowanym do programu lekowego u pacjent powinien wcześniej skorzystać z minimum dwóch metod leczenia systemowego spośród wymienionych: PUVA-terapia, acytretyna, metotreksat, cyklosporyna.

U jednego z pacjentów objętych badaniem uzyskano zgodę na leczenie we wniosku niestandardowym – pacjent ten był uprzednio leczony biologicznie w innym kraju i uzyskał zgodę na kontynuację leczenia w programie lekowym tym samym lekiem.

U pozostałych pacjentów należało wykazać nieskuteczność, działania niepożądane lub przeciwwskazania do zastosowania terapii systemowych. Ponad połowa pacjentów – tj 63,11% odbyła leczenie dwiema metodami systemowymi. Ponad 36% pacjentów z populacji badanej, w przypadku niepowodzenia terapii systemowej dwoma lekami, zostało zakwalifikowanych do kolejnej terapii systemowej, niebiologicznej, mimo spełnienia kryteriów terapeutycznych. Może to wynikać ze stosowania tych terapii

w przeszłości – przed powstaniem programu lekowego, jednak nie można wykluczyć, że dostęp do terapii biologicznej dla tych pacjentów był ograniczony. Bardzo istotna wydaje się być edukacja zarówno pacjentów jak i lekarzy na temat dostępności nowoczesnych metod leczenia łuszczycy.

Wśród stosowanych terapii systemowych, niebiologicznych – najczęściej wybieranym lekiem był metotreksat, który u 56,56 % okazał się nieskuteczny (pierwotny lub wtórny brak skuteczności leku), a u 27,05% /zaobserwowano przeciwwskazania lub działania niepożądane tej terapii. Kolejnym, co do częstości stosowania lekiem była cyklosporyna A – zastosowana aż u 77,05% pacjentów z grupy badanej - nieskuteczna (pierwotny lub wtórny brak skuteczności leku) w 36,89%, a wystąpienie przeciwwskazań lub działania niepożądanych obserwowano u 39,84%. Rzadziej niż powyższe leki stosowano acytretynę - 59,02%, wykazując nieskuteczność pierwotną lub wtórną u 30,33% oraz przeciwwskazania lub działania niepożądane u 28,69%. Najrzadziej – 24,59% - stosowaną metodą leczenia była PUVA-terapia. Może być to spowodowane z trudnościami logistycznymi w prowadzeniu tego typu leczenia oraz tym, że dostępność fototerapii w Polsce, poza dużymi ośrodkami klinicznymi jest ograniczona. Brak skuteczności przy zastosowaniu tej metody stwierdzono u 20,49% pacjentów, działania niepożądane u 4,10%. Wszystkie powyższe dane procentowe odnoszą się do całej populacji badanej (122 pacjentów).

W badanej populacji znaleźli się pacjenci leczeni w przeszłości lekami biologicznymi stosowanymi poza programem lekowym. U 18,85% pacjentów zastosowano wcześniej lek biologiczny – najczęściej w ramach badań klinicznych lub w kilku przypadkach, leczenie było stosowane poza granicami Polski. Na potrzeby badania przyjęto, że wcześniejsze stosowanie leku biologicznego nie wpływa istotnie na skuteczność leczenia. Stosunkowo wysoki odsetek pacjentów, którzy byli leczeni biologicznie w ramach badań klinicznych, także może sugerować utrudniony dostęp do programu lekowego.

Analiza skuteczności stosowanych leków została przeprowadzona wśród 122 badanych pacjentów. U 25 z nich stwierdzono wskazania do zmiany leku biologicznego w trakcie trwania terapii. I tak na przestrzeni prowadzenia obserwacji u 79,51% z pacjentów zastosowano jeden lek biologiczny w programie lekowym. 18,03% wymagało

zmiany terapii na inny lek biologiczny, u 1,64% wymagana była dwukrotna zmiana terapii, a u 1 pacjenta doszło do konieczności aż 3-krotnej zmiany leczenia. Na potrzeby badania przyjęto, że stosowanie wcześniej innych leków biologicznych w programie lekowym nie wpłynęło na skuteczność kolejnego zastosowanego leku.

Lekiem najczęściej stosowanym w populacji badanej był adalimumab – u 60 pacjentów, następnie ustekinumab – u 29 pacjentów, infliksymab u 28 pacjentów, sekukinumab u 22 pacjentów i iksekizumab u 12 pacjentów.

Mimo stosunkowo niewielkiej grupy badanej podjęto się próby oceny skuteczności poszczególnych leków, w określonych punktach kontrolnych wyznaczonych w programie lekowym. Skuteczność oceniono na podstawie skal: PASI, BSA i DLQI.

Badanie skuteczności adalimumabu, ustekinumabu oraz sekukinumabu wykazało, że już w 1. punkcie kontrolnym odnotowano skuteczność leku – istotny spadek wartości parametrów PASI, BSA oraz DLQI. Natomiast skuteczność oceniona w tych parametrach była jeszcze wyższa w 2. punkcie kontrolnym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy punktami 2., 3. i 4.

Badanie skuteczności infliksymabu również wykazało, istotną skuteczność leku w 1. punkcie kontrolnym – spadek wartości parametrów PASI, BSA oraz DLQI. Skuteczność oceniona w tych parametrach w 2. i 3. punkcie kontrolnym zdecydowanie spadała. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy punktem 2. i 3. U niektórych pacjentów doszło do zaostrzenia zmian skórnych w porównaniu do stanu przed leczenia.

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów leczonych iksekizumabem w grupie badanej, oceniono jego skuteczność jako istotną statystycznie tylko dla 2. pierwszych punktów kontrolnych. Badanie to wykazało wysoką skuteczność leku dla wszystkich badanych parametrów – PASI, BSA oraz DLQI.

W literaturze dostępnych jest wiele randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCTs), w tym badań rejestracyjnych w których oceniano skuteczność poszczególnych leków biologicznych. Aktualnie lek uznawany jest za skuteczny u danego pacjenta i można kontynuować terapię, jeśli w trakcie leczenia pacjent osiągnie

PASI75 (zmniejszenie wskaźnika PASI o 75%), lub gdy odpowiedź terapeutyczna wynosi PASI50 (zmniejszenie wskaźnika PASI o 50%), jeśli jednocześnie obserwujemy poprawę jakości życia chorego - jeśli DLQI ≤ 5 (53). Odpowiedź na leczenie PASI75 spełnia oczekiwania terapeutyczne większości pacjentów, jednak wraz z rejestracją nowych, coraz skuteczniejszych leków, cele terapeutyczne wydają się zmieniać. Ostatecznym celem terapii aktualnie wydaje się być poprawa o 90% lub więcej - PASI90 (54). Zaobserwowano także znacząco wyższą jakość życia u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie oceniana była na PASI90 lub PASI100, w porównaniu do chorych z odpowiedzią PASI75 (55).

Poniżej przedstawiono wyniki badań dostępnych w piśmiennictwie oceniające skuteczność dla poszczególnych leków biologicznych. Infliksymab został zarejestrowany 27 września 2006 r. Lek ten był także jednym z pierwszych, stosowanych w ośrodku, w którym prowadzono badanie. W badaniach klinicznych, infliksymab stosowany w dawce 5mg/kg m.c., w 10. tygodniu leczenia wykazał skuteczność PASI75 u 75,5%, a PASI90 u 45,2%, w porównaniu do 0,5% u pacjentów otrzymujących placebo (56), co potwierdza dobrą skuteczność leku i pokrywa się z uzyskanymi wynikami. W badaniu własnym zaobserwowano jednak wtórny brak skuteczności leczenia infliksymabem u części pacjentów. Wtórny brak skuteczności w tym przypadku najprawdopodobniej mógł być spowodowany wysoką immunogennością infliksymabu. W dostępnej literaturze są dane wskazujące na to, że właśnie infliksymab obok adalimumabu, jest lekiem o największym ryzyku powstawania przeciwciał przeciw lekowi - tzw. ADA (57). Dostępne są publikacje, które udowadniają, że, że wydłużenie czasu między infuzjami leku (powyżej 8 tygodni), może zwiększać ryzyko utraty skuteczności, z powodu powstawania przeciwciał przeciwko infliksymabowi. Wnioski te zostały wysunięte na podstawie badań dotyczących pacjentów przyjmujących infliksymab z powodu chorób zapalnych jelit (58) (59) (60), jednak wydaje się, że podobny mechanizm utraty skuteczności mógł pojawić się także w grupie badanej, u pacjentów, u których doszło do utraty odpowiedzi na leczenie.

Wysoka skuteczność pozostałych leków biologicznych zaprezentowana w badaniu własnym, pokrywa się z dostępnymi w literaturze doniesieniami.

Adalimumab, który został zarejestrowany 22 stycznia 2008 r. W badaniu RCT trzeciej fazy REVEAL aż 71% pacjentów w 16. tygodniu terapii adalimumabem

osiągnęło PASI75, a 45% osiągnęło PASI90. Dla placebo wartości te wynosiły odpowiednio 7 i 2% (61) (62). Skuteczność adalimumabu została oceniona u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wielu badaniach – w porównaniu do placebo, metotreksatu i innych leków biologicznych (63) (64) (65) (66) (67). Zarówno wyniki ww. badań jak i badanie własne potwierdza wysoką skuteczność adalimumabu.

Ustekinumab został zarejestrowany 25 września 2009 r. W badaniu RCT PHOENIX 1 - 67,1% pacjentów w 12. tygodniu terapii ustekinumabem w dawce 45mg osiągnęło PASI75, w porównaniu do 3,1% dla placebo. W kolejnym badaniu RCT - PHOENIX 2, uzyskano podobne wartości – tj. PASI75 u 66,7% leczonych ustekinumabem w dawce 45mg i u 3,7% u pacjentów którym podawano placebo (68) (69). Liczne badania wykazały skuteczność ustekinumabu, także w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76), co także potwierdza się w przeprowadzonym badaniu.

Sekukinumab zarejestrowany został 21 stycznia 2015 r. Jego skuteczność została potwierdzona w dwóch badaniach trzeciej fazy RCT. Sekukinumab stosowany w dawce 300mg w badaniu ERASURE w 12. tygodniu leczenia pozwolił na uzyskanie PASI75 u 61,6% pacjentów w porównaniu do placebo 4,5%. W badaniu FIXTURE 77,1% pacjentów uzyskało PASI75 w porównaniu do placebo - 4,9% (77).

Iksekizumab został zarejestrowany 22 marca 2016 r. Dane z badania RCT UNCOVER-3 wykazały, że w 12. tygodniu terapii odsetek pacjentów z PASI75 – 84,2% w porównaniu do placebo – 7,3%, PASI90 – 65,3% w porównaniu do placebo 3,1%. PASI100 uzyskano u 35% pacjentów, natomiast w grupie placebo – PASI100 u 0% pacjentów (78). Skuteczność iksekizumabu została oceniona także w wielu innych badaniach (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85).

W badaniu własnym, na podstawie zgromadzonych danych podjęto także próbę porównania skuteczności poszczególnych leków między sobą, w kolejnych punktach kontrolnych na podstawie badania parametru Δ PASI.

W 1. punkcie kontrolnym osiągnięto poprawę PASI50 u większości pacjentów niezależnie od zastosowanego leku. Najlepszy efekt terapeutyczny w 1. punkcie kontrolnym wykazał iksekizumab, następnie sekukinumab. Porównywalne wyniki osiągnięto także po zastosowaniu infliksymabu, co prawdopodobnie może wynikać ze sposobu dawkowania preparatu – w infuzji – szybki początek działania leku.

Nieco niższą, lecz nadal wysoką skuteczność w 1. punkcie kontrolnym zaobserwowano dla adalimumabu oraz ustekinumabu – mediana $> \Delta$ PASI50.

W 2. punkcie kontrolnym zdecydowanym liderem skuteczności wśród badanych leków biologicznych okazał się sekukinumab. Tu większość pacjentów osiągnęła PASI100 – całkowicie czysta skóra. Również bardzo wysoką skuteczność odnotowano po zastosowaniu iksekizumabu – mediana PASI100. Skuteczność PASI75 lub więcej stwierdzono dla adalimumabu oraz ustekinumabu. Lekiem, który wyróżnia się negatywnie na tle pozostałych jest infliksymab. U wielu pacjentów nie odnotowano poprawy, a u niektórych badanych zaobserwowano nawet pogorszenie stanu skóry – wskaźniki PASI wyższe w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W 3. punkcie kontrolnym porównania skuteczności leków nie uwzględniono iksekizumabu, ze względu na zbyt małą grupę pacjentów, u których zastosowano iksekizumab w 3. punkcie kontrolnym.

Nadal zdecydowanym liderem skuteczności wśród badanych leków biologicznych pozostaje sekukinumab - większość pacjentów PASI100. Skuteczność PASI75 lub więcej stwierdzono dla adalimumabu oraz ustekinumabu. Mediana dla infliksymabu jest wyższa niż PASI75, jednak wielu pacjentów nie uzyskało poprawy po leczeniu.

W związku z wątpliwościami etycznymi badań klinicznych, których komparatorem było placebo, aktualnie przeprowadzane są głównie badania kliniczne porównujące skuteczność leków między sobą (86). Pozwala to na bezpośrednie porównanie skuteczności leczenia poszczególnymi lekami biologicznymi.

W badaniu RCT CLEAR porównano stosowanie sekukinumabu w dawce 300mg z ustekinumabem w standardowej dawce. W 16. tygodniu wskaźnik PASI90 osiągnęło 79% pacjentów leczonych sekukinumabem, w porównaniu do 57,6% u pacjentów leczonych ustekinumabem (87) (88) (89). W badaniu RCT IXORA-S porównano iksekizumab do ustekinumabu otrzymując skuteczność PASI90 w 12. tygodniu u odpowiednio 72,8% i 42,2% pacjentów (90). Oba te badania potwierdzają wyższą skuteczność leków z grupy inhibitorów IL-17 nad inhibitorem IL 12 i 23 - ustekinumabem. Takie same wnioski zaobserwowano w badaniu własnym.

Bezpieczeństwo leków biologicznych w niniejszej pracy przeanalizowano wspólnie dla wszystkich stosowanych leków.

Na przestrzeni kilku lat – w okresie trwania badania, całkowicie zaprzestano terapii biologicznej u 19,67% pacjentów, jednak jedynie u 5,74% zaprzestano leczenia ze względów medycznych. W czasie objętym badaniem tj. w latach 2013-2018 odnotowano 3 zgony (2,64%) wśród pacjentów leczonych biologicznie w programie lekowym. Brak jest danych w przeprowadzonym badaniu, czy zgony pacjentów były powiązane z zastosowaniem leku czy wystąpiły z innych przyczyn. U dwóch pacjentów (1,64%) rozpoznano nowotwór złośliwy – były to: czerniak oraz rak endometrium. Inne przeciwwskazania, które wykluczyły dwóch pacjentów (1,64%) z leczenia w ramach programu lekowego to nawrotowe infekcje – m.in. nawrotowe infekcje powikłane urosepsą w trakcie leczenia biologicznego, u pacjentki z wadą wrodzoną układu moczowego.

W trakcie leczenia wystąpiły także działania niepożądane, które wymagały zmiany leku biologicznego na inny – u 7 (5,74%) pacjentów. U 3 (2,46%) pacjentów wysunięto podejrzenie / obserwację w kier. SLE, u 2 (1,64%) pacjentów wystąpił epizod łuszczycy krostkowej. U 1 pacjenta (0,82%) doszło do nasilenia objawów bielactwa nabytego – ww. przypadki po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów $TNF\alpha$. Wystąpił także 1 przypadek (0,82%) wyindukowania choroby Leśniowskiego-Crohna, po zastosowaniu sekukinumabu. Wszystkie przypadki działań niepożądanych, które wystąpiły w populacji badanej opisywane były w literaturze jako możliwe działania niepożądane leków biologicznych.

W trakcie leczenia biologicznego wielokrotnie zdarzały się sytuacje, w których czasowo zawieszano stosowanie leku biologicznego. Wśród 122 leczonych pacjentów w sumie doszło do 107 sytuacji w których czasowo zawieszono stosowanie leczenia. We wszystkich tych przypadkach po ustąpieniu czynnika powodującego zawieszenie, ponownie zastosowano leki biologiczne. Znaczna część ww. przypadków, bo aż 22,43% wynikała z przyczyn logistycznych. Z przyczyn medycznych, najczęstszą były infekcje - 38,32% – głównie górnych dróg oddechowych oraz układu moczowego. 26,17% przypadków czasowego zawieszenia leczenia wynikało z przemijających odchyłeń w badaniach laboratoryjnych – zaburzenia w morfologii krwi oraz przekroczenie trzykrotności górnej granicy normy dla aminotransferaz. U 13,08% pacjentów czasowo

przerwano leczenie biologiczne ze względu na konieczność diagnostyki lub wdrożenia leczenia z przyczyn niedermatologicznych w innych ośrodkach – hospitalizacje / opieka ambulatoryjna.

W literaturze dostępnych jest wiele danych na temat bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych. Jednym z częstych działań niepożądanych leków biologicznych jest wystąpienie infekcji *Mycobacterium tuberculosis*. Zostało potwierdzone, że zastosowanie leków z grupy inhibitorów TNF α zwiększa ryzyko czynnej gruźlicy (91) (92). W badanej grupie pacjentów nie stwierdzono ww. działania niepożądanego u żadnego z chorych. Najprawdopodobniej jest to związane z szczegółową diagnostyką, która jest rutynowo wykonywana u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Wykonanie zgodnie z rekomendacjami, prześwietlenia klatki piersiowej oraz badania QuantiFERON TB Gold, pozwala na wykluczenie pacjentów z aktywną gruźlicą i wprowadzenie chemioprophylaktyki u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia gruźlicy (93) (94).

Działaniem niepożądanym, które wystąpiło w grupie badanych pacjentów oraz jest szeroko opisywane w literaturze jest wzrost miana przeciwciał przeciwdziałowych ANA oraz anty dsDNA w trakcie leczenia inhibitorami TNF α , zwłaszcza infliksymabem (95). Takie przypadki wystąpiły w grupie badanej. W literaturze opisywane są także przypadki pacjentów, u których leczenie doprowadziło do wyindukowania tocznia układowego (96).

W badanej grupie chorych stwierdzono jeden przypadek wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna. W literaturze dostępne są dane stanowiące o większym ryzyku zachorowania na choroby zapalne jelit, w grupie chorych na łuszczycę w porównaniu do populacji zdrowej. Częściej obserwuje się właśnie chorobę Leśniowskiego-Crohna, rzadziej wrzodziejące zapalenie jelita grubego (97). Zaostrzenie przebiegu choroby zapalnej jelit jest jednak także opisywane jako działanie niepożądane leków z grupy inhibitorów IL-17 – zarówno sekukinumabu (98) jak i iksekizumabu (81).

W dostępnych badaniach potwierdzono podwyższone ryzyko poważnych infekcji u pacjentów w trakcie leczenia biologicznego - ustekinumabem, etanerceptem, adalimumabem oraz infliksymabem. Najczęściej występowały zapalenia płuc oraz tkanki podskórnej (99). Wydaje się, że ryzyko to jest szczególnie podwyższone przy stosowaniu infliksymabu (100) (101).

Badania retrospektywne dotyczące zapadalności na nowotwory złośliwe (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) sugerują, że ryzyko u chorych na łuszczycę może być wyższe, natomiast samo leczenie nie wydaje się zwiększać ryzyka nowotworu złośliwego (102).

Niniejsza praca ma charakter retrospektywny, a badaniem objęci zostali chorzy leczeni infliksymabem, adalimumabem, ustekinumabem, sekukinumabem oraz iksekizumabem. Obecnie w Poradni Leczenia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii w Klinice Dermatologii w Poznaniu, stosowane jest także leczenie najnowszymi, zarejestrowanymi w łuszczycy plackowatej lekami – inhibitorami interleukiny 23, które na podstawie zarówno danych literaturowych, jak i obserwacji klinicznych wydają się wykazywać bardzo wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa. W aktualnym programie lekowym obowiązującym od 01.01.2021 r. doszło do korzystnych zmian – umożliwiono leczenie trzema kolejnymi lekami biologicznymi – guselkumabem, ryzankizumabem oraz certolizumabem. Zmniejszono także ilość badań niezbędnych do zakwalifikowania pacjenta do leczenia. Najistotniejszą zmianą wydaje się być wydłużenie czasu terapii (decyzja lekarza o zakończeniu leczenia) u pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz certolizumabem, a także wydłużenie czasu terapii do 96 tygodni pozostałymi lekami i możliwość wydłużenia tego czasu w przypadkach uzasadnionych, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

WNIOSKI

1. Leki biologiczne są skuteczne – w większości przypadków zmniejszają lub całkowicie niwelują objawy łuszczycy. Badanie grupy chorych na łuszczycę o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego wykazało, że najskuteczniejsze wydają się być leki z grupy inhibitorów IL-17 - sekukinumab oraz iksekizumab, natomiast infliksymab - należący do leków z grupy inhibitorów TNF α , był najmniej skutecznym lekiem z zastosowanych w przeprowadzonym badaniu.
2. W ocenianej grupie chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stwierdzono dobry profil bezpieczeństwa stosowanych leków biologicznych. Działania niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach i są zgodne z danymi przedstawionymi w piśmiennictwie.
3. W grupie badanych chorych stwierdzono długi okres oczekiwania (średnio 20 lat) od momentu rozpoznania choroby do zastosowania leczenia biologicznego. U niektórych chorych, przed zakwalifikowaniem do programu lekowego zastosowano więcej niż dwie metody terapii, co także może sugerować ograniczoną dostępność do leczenia biologicznego.
4. Wysokie koszty leczenia chorych na łuszczycę plackowatą, zarówno lekami biologicznymi oryginalnymi jak i biosymilarami, spowodowały zastosowanie programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia. System taki powoduje ograniczenie dostępności leczenia i zwiększa czas oczekiwania na terapię.

STRESZCZENIE

WSTĘP

Łuszczyca jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób skóry. Jest to choroba zapalna mediowana immunologicznie, w której leczeniu stosowane są między innymi leki biologiczne - cząsteczki, które w sposób bardziej selektywny niż klasyczne leki systemowe oddziałują na konkretny etap reakcji immunologicznej. W powyższej pracy przedstawiono wyniki analizy stosowania leków biologicznych - z grupy inhibitorów TNF α : infliksymabu i adalimumabu, inhibitora interleukiny 12 i 23 - ustekinumabu oraz inhibitorów interleukiny 17: sekukinumabu i iksekizumabu u pacjentów z rozpoznaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, leczonych w programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia w Poradni Leczenia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii w Klinice Dermatologii w Poznaniu, w latach 2013 - 2020.

CEL

Celem pracy jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi, stosowanymi w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

METODYKA

Praca ma charakter retrospektywny – została opracowana na podstawie danych zgromadzonych w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). Skuteczność poszczególnych leków została oceniona w oparciu o skale: PASI, BSA, DLQI w interwałach czasowych – tzw. punktach kontrolnych – dla infliksymabu co 16 tygodni, dla adalimumabu, ustekinumabu, iksekizumabu i sekukinumabu – co 12 tygodni. Bezpieczeństwo leczenia biologicznego oceniono wspólnie dla wszystkich leków. Przeanalizowano częstość występowania działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia biologicznego, częstość występowania wskazań do zmiany terapii oraz występowanie przejściowych działań niepożądanych, które wymagały czasowego wstrzymania leczenia, do czasu ich ustąpienia.

WNIOSKI

Leki biologiczne w większości przypadków zmniejszają lub całkowicie niwelują objawy łuszczycy. Badanie wykazało, że najskuteczniejsze wydają się być leki z grupy inhibitorów IL-17 - sekukinumab oraz iksekizumab, natomiast infliksymab - należący do leków z grupy inhibitorów $TNF\alpha$, był najmniej skutecznym lekiem z zastosowanych w przeprowadzonym badaniu. W ocenianej grupie chorych stwierdzono dobry profil bezpieczeństwa stosowanych leków, a działania niepożądane wystąpiły w pojedynczych przypadkach i są zgodne z danymi przedstawionymi w piśmiennictwie. Wysokie koszty leczenia powodują, że leczenie to jest realizowane w ramach programów terapeutycznych, co może powodować ograniczenie dostępności i zwiększać czas oczekiwania na terapię.

SUMMARY

INTRODUCTION

Psoriasis is one of the most common chronic skin disorders. It is an immune-mediated disease, where the biologics are a treatment option. Biologic drugs are molecules which affect a particular stage of the immune reaction in more specific way than other systemic treatment for psoriasis. The treatment with following biologics: TNF α inhibitors: infliximab and adalimumab, interleukin 12 and 23 inhibitor-ustekinumab and interleukin 17 inhibitors: secukinumab and ixekizumab was analyzed in the group of moderate to severe plaque psoriasis patients, who were treated in the National Health System Drug Program. The study has been conducted in the Outpatient Clinic of Psoriasis Treatment and Modern Therapies in Dermatology at the Department of Dermatology in Poznań, in 2013-2020.

OBJECTIVE

The aim of the study is to evaluate the efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis patients.

METHODOLOGY

It is a retrospective study - based on the data collected in the Therapeutic Program Monitoring System. The effectiveness of individual drugs was assessed with the following scales: PASI, BSA, DLQI in time intervals - for infliximab every 16 weeks, for adalimumab, ustekinumab, ixekizumab, and secukinumab - every 12 weeks. Safety of the treatment has been evaluated for all medications together. The frequency of severe adverse events which required stopping or switching the treatment method as well as short-time side effects were analyzed.

CONCLUSIONS

The treatment with biologics can reduce or eliminate the symptoms of psoriasis. The study shows that IL-17 inhibitors - secukinumab and ixekizumab seem to be the most effective of the analyzed treatment methods. Infliximab seems to be less effective than others. The study revealed a good safety profile of analyzed therapies. The adverse events occurred in isolated cases and are consistent with data reported in the literature. Due to the high costs, the treatment is provided within therapeutic programs, which may limit availability and increase waiting time for therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Michalek IM Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017, Tomy 31:205-212.
2. Parisi R Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020, Tom 369:1590.
3. Kamiya K Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci. Int J Mol Sci*. 2019, Tom 20:4347.
4. Lee EB Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*. 2018, Tomy 102:18-20.
5. Langley RG Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005, Tomy 64:18-23;.
6. Queiro R Torre JC, González S, López-Larrea C, Tinturé T, López-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2003, Tomy 30:505-7.
7. Lonnberg AS Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. . *Br. J. Dermatol*. . 2013, Tomy 169: 412-416.
8. Huang YH Kuo CF, Huang LH, Hsieh MY. Familial aggregation of psoriasis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families. *J. Clin. Med*. . 2019, Tom 8.
9. Griffiths CE Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. . *Lancet*. 2007, Tomy 370: 263-271.
10. Allen MH Ameen H, Veal C i wsp. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J. Invest. Dermatol*. 2005, Tomy 124: 103-106.
11. Nair RP Stuart PE, Nistor I i wsp. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am. J. Hum. Genet*. 2006, Tomy 78: 827-851.
12. Osmola-Mańkowska A Teresiak-Mikołajczak E, Skrzypczak-Zielińska M, Adamski Z. Genetic polymorphism in psoriasis and its meaning for the treatment efficacy in the future. . *Postepy Dermatol Alergol*. 2018, Tomy 35:331-337.
13. Hugh JM Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. . 2018 Nov;102(5S):6-12. PMID: 30566550., Tomy 102:6-12.
14. Lowes MA Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. . *Annu Rev Immunol*. 2014, Tomy 32:227-55.

15. Grän F Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020, Tomy 27;93:97-110.
16. Rauschenberger T Schmitt V, Azeem M i wsp. T Cells Control Chemokine Secretion by Keratinocytes. *Front Immunol*. 2019, Tom 10:1917.
17. Desplat-Jégo S Burkly L, Putterman C. Targeting TNF and its family members in autoimmune/inflammatory disease. . *Mediators Inflamm*. 2014, Tom 2014:628748.
18. Ten Bergen LL Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. *Scand J Immunol*. . 2020, Tom 92:12946.
19. Rajguru JP Maya D, Kumar D, Suri P, Bhardwaj S, Patel ND. Update on psoriasis: A review. . *J Family Med Prim Care*. 2020, Tomy 28;9:20-24.
20. Naldi L Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007, Tomy 25:510-8.
21. Brandon A Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. . *Adv Skin Wound Care*. . 2019, Tomy 32:58-69.
22. Micali G Verzi AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. . *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019, Tomy 31:953-959.
23. Weigle N McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013, Tomy 87:626-33.
24. H. Bachelez. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*. 2020, Tom 30;100:adv00034.
25. Manhart R Rich P. *Clin Exp Rheumatol*. 2015, Tomy 33:S7-13.
26. Coates LC Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017, Tomy 17:65-70.
27. Bożek A Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017, Tomy 26:851-856.
28. Reich A Adamski Z, Chodorowska G i wsp. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2018, Tomy 105:225-243.
29. Reich A Szepietowski J, Adamski Z i wsp. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. . *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2018, Tomy 105:329-357.
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade.
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel.

32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara.
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx.
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz.
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya.
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi.
38. Puig L López-Ferrer A. Biosimilars for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019, Tomy 19:993-1000.
39. Hsu L Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. . *Expert Rev Clin Immunol.* 2013, Tomy 9:949-58.
40. Ding XL Wang TL, Shen YW i wsp. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities. *Eur J Dermatol.* 2012, Tomy 22:663–7.
41. Gelfand JM Weinstein R, Porter SB i wsp. Prevalence and treatment of psoriasis in the UK: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005, Tomy 141:1537–41.
42. Romiti R Amone M, Menter A i wsp. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *Int J Dermatol.* 2017, Tomy 56:167–8.
43. Schafer I Rustenbach SJ, Radtke M i wsp. Epidemiology of psoriasis in Germany – analysis of secondary health insurance data. *Gesundheitswesen.* 2011, Tomy 73:308–13.
44. Iskandar IYK Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Psoriasis Atlas. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. . *Br J Dermatol.* 2021, Tomy 184:243-258.
45. Napolitano M Mastroeni S, Fania L i wsp. Sex- and gender-associated clinical and psychosocial characteristics of patients with psoriasis. . *Clin Exp Dermatol.* acteristics of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Aug;45(6):705-711., Tomy 45:705-711.
46. Solmaz D Bakirci S, Kimyon G i wsp. Impact of Having Family History of Psoriasis or Psoriatic Arthritis on Psoriatic Disease. *Arthritis Care Res.* 2020 , Tomy 72:63-68.
47. Napolitano M Caso F, Scarpa R i wsp. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2016, Tomy 35:1893-1901.
48. Chen L Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. . *Br J Dermatol.* 2018, Tomy 178:854-862.
49. T. Henseler. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* . 1997 , Tomy 37:1-11.
50. Dand N Duckworth M, Baudry i wsp. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jun;143(6):2120-2130. *J Allergy Clin Immunol.* . 2019 , Tomy 143:2120-2130.

51. Ogawa K Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. . *J Dermatol Sci.* 2020, Tomy 99:2-8.
52. NJ. Korman. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020 , Tomy 182:840-848.
53. Mrowietz U Kragballe K, Reich K i wsp. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011, Tomy 303:1-10.
54. L. Puig. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* . 2015 , Tomy 29:645-8.
55. Revicki DA Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* . 2008, Tomy 216:260-70.
56. Menter A Feldman SR, Weinstein GD i wsp. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderateto-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007, Tomy 56:31 e31-15.
57. Gorovits B Baltrukonis DJ, Bhattacharya I i wsp. Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. . *Clin Exp Immunol.* . 2018 , Tomy 192:348-365.
58. Duron C Goutte M, Pereira B, Bommelaer G, Buisson A. Factors influencing acute infusion reactions in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab in the era of scheduled maintenance therapy. . *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015, Tomy 27:705-711.
59. Steenholdt C Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OO, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* . 2011, Tomy 34:51-58.
60. Lee LY Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012, Tomy 24:1078-1085.
61. Menter A Tying SK, Gordon K i wsp. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008, Tomy 58:106-115.
62. Gordon K Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Longterm efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3

years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012, Tomy 66:241-251.

63. Strober BE Bissonnette R, Fiorentino D, i wsp. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016, Tomy 74:851-861.

64. Gordon KB Langley RG, Leonardi C, i wsp. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006, Tomy 55:598-606.

65. Asahina A Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab MSG. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol*. 2010, Tomy 37:299-310.

66. Gordon KB Duffin KC, Bissonnette R, i wsp. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2015, Tomy 373:136-144.

67. Saurat JH Stingl G, Dubertret L, i wsp. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008, Tomy 158:558-566.

68. Leonardi CL Kimball AB, Papp KA i wsp. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008, Tomy 371:1665-1674.

69. Papp KA Langley RG, Lebwohl M i wsp. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008, Tomy 371:1675-1684.

70. Kauffman CL Aria N, Toichi E i wsp. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2004, Tomy 123:1037-1044.

71. Krueger GG Langley RG, Leonardi C i wsp. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007, Tomy 356:580-592.

72. Griffiths CE Strober BE, van de Kerkhof P i wsp. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. . 2010, Tomy 362:118-128.

73. Tsai TF Ho JC, Song M i wsp. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011, Tomy 63:154-163.
74. Garashi A Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaquetype psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012, Tomy 39:242-252.
75. Zhu X Zheng M, Song M i wsp. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol*. 2013, Tomy 12:166-174.
76. Lebwohl M Strober B, Menter A i wsp. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015, Tomy 373:1318-1328.
77. Langley RG Elewski BE, Lebwohl M i wsp. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014, Tomy 371:326-338.
78. Griffiths CE Reich K, Lebwohl M i wsp. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. . 2015, Tomy 386:541-551.
79. de Carvalho AV Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of immunobiologic and small molecule inhibitor drugs for psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D*. 2017 , Tomy 17:29-51. .
80. Gordon KB Leonardi CL, Lebwohl M i wsp. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014, Tomy 71:1176-1182.
81. Gordon KB Blauvelt A, Papp KA i wsp. Phase 3 Trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2016, Tomy 375:345-356.
82. Leonardi C Matheson R, Zachariae C i wsp. Anti-interleukin17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012, Tomy 366:1190-1199.
83. Saeki H Nakagawa H, Ishii T i wsp. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, Tomy 29:1148-1155.
84. Saeki H Nakagawa H, Nakajo K i wsp. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis

and generalized pustular psoriasis: results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol*. 2017, Tomy 44:355-362.

85. Blauvelt A Gooderham M, Iversen L i wsp. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017, Tomy 77:855-862.

86. Vieta E Cruz N. Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials. . *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 , Tomy 22:800-803. .

87. Blauvelt A Reich K, Tsai TF i wsp. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017, Tomy 76: 60-69.

88. Thaci D Blauvelt A, Reich K i wsp. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015, Tomy 73:400-409.

89. Papp KA Leonardi CL, Blauvelt A i wsp. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*. 2018, Tomy 178:674-681.

90. Reich K Pinter A, Lacour JP i wsp. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017, Tomy 177:1014-102.

91. Keane J Gershon S, Wise RP i wsp. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001, Tomy 345: 1098–1104.

92. Gomez-Reino JJ Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. . *Arthritis Rheum*. 2003, Tomy 48: 2122–2127.

93. Sivamani RK Goodarzi H, Garcia MS i wsp. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin Rev Allergy Immunol* . 2013, Tomy 44: 121–140.

94. Amerio P Amoruso G, Bardazzi F i wsp. Detection and management of latent tuberculosis infections before biologic therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013, Tomy 24: 305–311.

95. Vaz JL Fernandes V, Nogueira F, Arnobio A, Levy RA. Infliximab induced autoantibodies: a multicenter study. . *Clin Rheumatol*. 2016, Tomy 35: 325–332.
96. Momen SE Kirkham B, Barker JN, Smith CH. Tumour necrosis factor antagonist-induced lupus: a Critically Appraised Topic. . *Br J Dermatol*. 2017, Tomy 177:1519-1526.
97. Cohen AD Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2009, Tomy 23: 561–565.
98. van de Kerkhof PC Griffiths CE, Reich K i wsp. Secukinumab longterm safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. . *J Am Acad Dermatol*. 2016, Tomy 75: 83–98.
99. Kalb RE Fiorentino DF, Lebwohl MG i wsp. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015, Tomy 151: 961–969.
100. Menter A Feldman SR, Weinstein GD i wsp. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007, Tomy 56: 31.e1–15.
101. Torii H Nakagawa H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* . 2010, Tomy 59: 40–49.
102. Kimball AB Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in the United States. . *Br J Dermatol* . 2015, Tomy 173: 1183–1190.

SPIS TABEL

Tab. 1 Podział populacji ze względu na płeć	27
Tab. 2 Współistnienie łuszczycowego zapalenia stawów	28
Tab. 3 Wiek rozpoznania i czas trwania choroby do momentu włączenia leczenia biologicznego w programie lekowym	29
Tab. 4 Ilość terapii systemowych, konwencjonalnych przed włączeniem leczenia biologicznego	30
Tab. 5 Przyczyna niepowodzenia wcześniej stosowanej terapii systemowej, konwencjonalnej.....	31
Tab. 6 Stosowanie uprzednio leków biologicznych poza programem lekowym	33
Tab. 7 Ilość leków zastosowanych w terapii u jednego pacjenta w programie lekowym	34
Tab. 8 Częstość zastosowania poszczególnych leków u pacjentów	35
Tab. 9 Przyczyny zaprzestania stosowania terapii biologicznej	49
Tab. 10 Działania niepożądane wymagające zmiany leku	51
Tab. 11 Przyczyny czasowego zawieszenia terapii	52

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Wykres przedstawiający podział populacji ze względu na płeć	27
Wykres 2 Współistnienie łuszczycowego zapalenia stawów	28
Wykres 3 Ilość terapii systemowych, konwencjonalnych przed włączeniem leczenia biologicznego	30
Wykres 4 Przyczyna niepowodzenia wcześniej stosowanej terapii systemowej, konwencjonalnej.....	32
Wykres 5 Stosowanie uprzednio leków biologicznych poza programem lekowym.....	33
Wykres 6 Ilość zastosowanych leków w programie lekowym u jednego pacjenta.....	34
Wykres 7 Częstość zastosowania poszczególnych leków u pacjentów	35
Wykres 8 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania adalimumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	37
Wykres 9 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania adalimumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	38
Wykres 10 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania adalimumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	38
Wykres 11 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania ustekinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	39
Wykres 12 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania ustekinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	40
Wykres 13 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania ustekinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	40
Wykres 14 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania infliksymabu w poszczególnych punktach kontrolnych	41
Wykres 15 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania infliksymabu w poszczególnych punktach kontrolnych	42
Wykres 16 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania infliksymabu w poszczególnych punktach kontrolnych	42
Wykres 17 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania sekukinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	43
Wykres 18 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania sekukinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	44

Wykres 19 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania sekukinumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	44
Wykres 20 Zmiany wartości wskaźnika PASI w trakcie stosowania iksekizumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	45
Wykres 21 Zmiany wartości wskaźnika BSA w trakcie stosowania iksekizumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	46
Wykres 22 Zmiany wartości wskaźnika DLQI w trakcie stosowania iksekizumabu w poszczególnych punktach kontrolnych	46
Wykres 23 Porównanie skuteczności poszczególnych leków przy pomocy wskaźnika Δ PASI w pierwszym punkcie kontrolnym	47
Wykres 24 Porównanie skuteczności poszczególnych leków przy pomocy wskaźnika Δ PASI w drugim punkcie kontrolnym	48
Wykres 25 Porównanie skuteczności poszczególnych leków przy pomocy wskaźnika Δ PASI w trzecim punkcie kontrolnym.....	48
Wykres 26 Przyczyny zaprzestania stosowania terapii biologicznej	50
Wykres 27 Działania niepożądane wymagające zmiany leku.....	51
Wykres 28 Przyczyny czasowego zawieszenia terapii.....	53

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Kwestionariusz oceny zaawansowania łuszczycy - PASI _____	11
Ryc. 2 Kwestionariusz oceny zaawansowania łuszczycy - BSA _____	12
Ryc. 3 Kwestionariusz oceny zaawansowania łuszczycy - DLQI _____	13
Ryc. 4 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) infliksymabem _____	54
Ryc. 5 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) adalimumabem _____	55
Ryc. 6 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) ustekinumabem _____	56
Ryc. 7 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) sekukinumabem _____	57
Ryc. 8 Pacjent przed rozpoczęciem (A i B) oraz w trakcie leczenia (C i D) iksekizumabem _____	58

ZAŁĄCZNIKI

Opis szczegółowy programu lekowego Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej – stan na 11.2018 r.

LECZENIE UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY

PLACKOWATEJ (ICD-10 L 40.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
B. Kryteria kwalifikacji: 5. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu	A. Dawkowanie: 1. Dorośli: Infliksymab: Dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni. Adalimumab: Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Etanercept: Dawkę 25 mg podawać dwa razy	A. Badania przy kwalifikacji: 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test QuantiFERON; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);

Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.	w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie	9. EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego);
6. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:	kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.	10. obecność antygenu HBS;
1) pacjenci w wieku:	Sekukinumab:	11. przeciwciała anty-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową);
a) 18 lat i powyżej albo	Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu	12. przeciwciała anty-HIV;
b) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem;	podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.	13. przeciwciała przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i>;
2) pacjenci:	Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.	14. USG jamy brzusznej;
a) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo		15. ASO;
b) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem,		16. przeciwciała ANA;
-którzy przestali reagować na leczenie lub mają		17. VDRL;
		18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna);
		19. wykluczenie ciąży;
		20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-

przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: a) PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, sekukinumabem ustekinumabem lub iksekizumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem oraz b) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz c) BSA większym niż 10; 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej	Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórną, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Iksekizumab: zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.	plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP. B. Monitorowanie leczenia: 1. Monitorowanie terapii infliksymabem - po 6 tygodniach (+/- 7dni) oraz po 14 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania infliksymabu, a następnie co 16 tygodni (+/-7dni) należy wykonać: 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny i
--	--	--

metody klasycznej terapii ogólnej: a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień (w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień), oceniane po trzech miesiącach, b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia) - lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod	2. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat: Etanercept: Dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 50 mg podawać raz w tygodniu.	mocznika w surowicy, 7) poziom bilirubiny, 8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 14, 46, 94 tygodniu od podania pierwszej dawki infliksymabu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 14 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz
---	---	--

terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej, - lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie. 7. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem lub iksekizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. 8. W przypadku kobiet i miesiączkujących		prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 2. Monitorowanie terapii sekukinumabem albo ustekinumabem albo adalimumabem - po 4 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP,
---	--	---

dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez: 1) 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo 2) 10 tygodni od podania ostatniej dawki iksekizumabu albo 3) 20 tygodni od podania ostatniej dawki sekukinumabu albo 4) 5 miesięcy od podania ostatniej dawki adalimumabu, albo 5) 6 miesięcy od podania ostatniej dawki etanerceptu lub infliksymabu.		4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny w surowicy, 7) ocenę nasilenia zmian łuszczykowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu albo sekukinumabu a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u
C. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie: 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i		

HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (z wyjątkiem infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); W przypadku utajonego zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi standardami. 4. toczeń rumieniowaty układowy; nie dotyczy kwalifikacji do terapii sekukinumabem lub iksekizumabem 5. choroba demielinizacyjna; nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem 6. ciężka niewydolności układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem 7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której		pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem w 28, a następnie 40 tygodniu albo adalimumabem lub sekukinumabem w 16, a następnie 28 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, 8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych
---	--	---

leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry); 8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna. D. Kryteria i warunki zmiany terapii: 1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź; 2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach: 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub		działań niepożądanych; 3. Monitorowanie terapii etanerceptem - po 4 tygodniach (+/-7dni) oraz po 12 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni) należy wykonać: 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową ALAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, 7) poziom bilirubiny, 8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI (ew. CDLQI) i BSA. Ponadto, w 12 i 24 tygodniu
---	--	---

substancje pomocnicze lub 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. 4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18. 5. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa. E. Kryteria zakończenia udziału w programie:		od podania pierwszej dawki etanerceptu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 12 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;
--	--	---

1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy: a) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz b) BSA większy niż 10, oraz c) DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10, lub		9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 4. Monitorowanie terapii iksekizumabem - po 4 oraz 16 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) CRP, 3) aminotransferazę alaninową AlAT, 4) aminotransferazę asparaginową AspAT, 5) stężenie kreatyniny w surowicy, 6) ocenę nasilenia zmian łuszczykowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 16 tygodniu od podania pierwszej dawki iksekizumabu do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy
--	--	--

3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładek wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie. F. Określenie czasu leczenia w programie:		kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź w 16 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, 7) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 5. co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon; 6. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał
---	--	--

9. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż: 1) do 96 tygodni – w przypadku terapii infliksymabem lub sekukinumabem lub iksekizumabem 2) do 48 tygodni – w przypadku terapii lub ustekinumabem lub adalimumabem 3) do 24 tygodni – w przypadku terapii etanerceptem. 10. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej:		anty-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową. C. Monitorowanie programu: 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do
--	--	--

a) 96 tygodni - w przypadku terapii infliksymabem lub sekukinumabem lub iksekizumabem albo b) 48 tygodni - w przypadku terapii ustekinumabem lub adalimumabem, albo c) 24 tygodni - w przypadku terapii etanerceptem, -przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. 11. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie: 1) po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo 2) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu lub sekukinumabu, albo 3) po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu, albo		NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

4) po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infliksymabu, albo 5) po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu. Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. G. Kryteria ponownego włączenia do programu: 1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono		
---	--	--

nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. 2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu: 1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo 2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół		
--	--	--

Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.		
--	--	--

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

[illegible]

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski

Wyniki opracowania statystycznego

Zbadanie zmian w czasie na skutek stosowania leku

ADA

PASI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA"				
	N	maks D	Lillief. p	W	p
1.0 PASI	60	0,174008	p < ,01	0,894969	0,000087
1.1 PASI	60	0,127228	p < ,05	0,937861	0,004350
1.2 PASI	57	0,229706	p < ,01	0,731730	0,000000
1.3 PASI	48	0,288122	p < ,01	0,592094	0,000000
1.4 PASI	42	0,211070	p < ,01	0,795687	0,000004

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test analizy wariancji dla prób powiązanych.

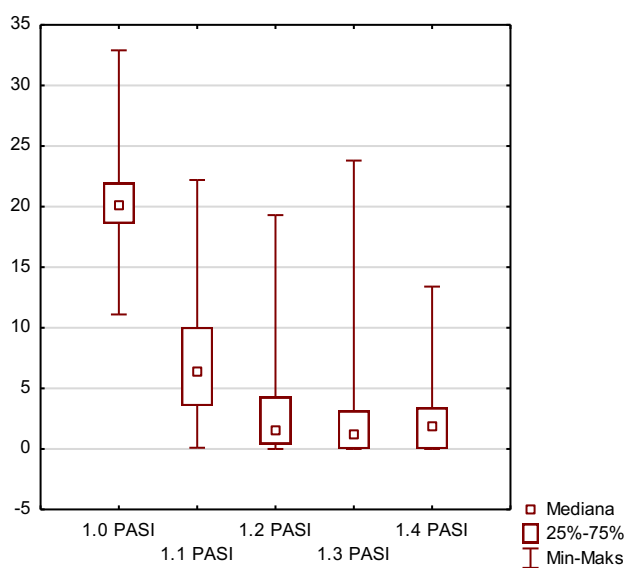
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 42, df = 4) = 122,5682 p = 0,00000 Współczynnik zgodności= ,72957 r śred. rang = ,72298 Warunek uwzględniania: v61="ADA"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 PASI	5,000000	210,0000	21,25476	3,314506
1.1 PASI	3,678571	154,5000	7,13333	4,541283
1.2 PASI	2,190476	92,0000	2,11667	2,328081
1.3 PASI	1,869048	78,5000	1,82381	2,266706
1.4 PASI	2,261905	95,0000	2,52143	3,034640

Zmiany są istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 PASI	1.1 PASI	1.2 PASI	1.3 PASI	1.4 PASI
1.0 PASI		0,001282	<0,000001	<0,000001	<0,000001
1.1 PASI	0,001282		0,000161	0,000002	0,000403
1.2 PASI	<0,000001	0,000161		1	1
1.3 PASI	<0,000001	0,000002	1		1
1.4 PASI	<0,000001	0,000403	1	1	

Różnią się pomiary 0 i 1 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA" and v63<>"" and v66<>"" and v73<>"" and v80<>"" and v87<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.
1.0 PASI	42	21,25476	20,30000	18,10000	32,90000	18,60000	22,40000
1.1 PASI	42	7,13333	6,15000	0,10000	17,70000	3,50000	9,50000
1.2 PASI	42	2,11667	1,35000	0,00000	8,60000	0,00000	3,60000
1.3 PASI	42	1,82381	1,20000	0,00000	8,50000	0,00000	2,70000
1.4 PASI	42	2,52143	1,80000	0,00000	13,40000	0,00000	3,40000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA" and v63<>" and v66<>" and v73<>" and v80<>" and v87<>"
	Odch.std
1.0 PASI	3,314506
1.1 PASI	4,541283
1.2 PASI	2,328081
1.3 PASI	2,266706
1.4 PASI	3,034640

DLQI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA"		
	N	W	p
1.0 DLQI	60	0,924536	0,001174
1.1 DLQI	60	0,955043	0,027052
1.2 DLQI	57	0,763815	0,000000
1.3 DLQI	48	0,637180	0,000000
1.4 DLQI	42	0,708245	0,000000

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 42, df = 4) = 116,9141 p=0,00000 Współczynnik zgodności= ,69592 r śred. rang = ,68850 Warunek uwzględniania: v61="ADA"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 DLQI	5,000000	210,0000	19,45238	5,747544

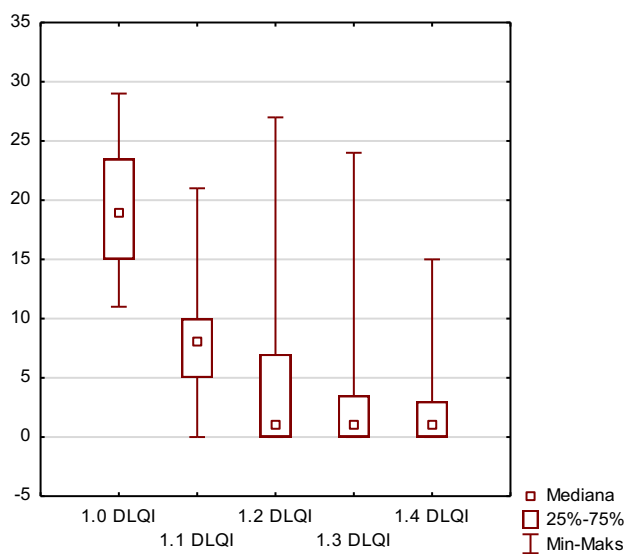
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 42, df = 4) = 116,9141 p = 0,00000 Współczynnik zgodności= ,69592 r śred. rang = ,68850 Warunek uwzględniania: v61="ADA"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.1 DLQI	3,464286	145,5000	7,19048	4,522238
1.2 DLQI	2,321429	97,5000	2,69048	3,530274
1.3 DLQI	2,130952	89,5000	1,97619	2,958972
1.4 DLQI	2,083333	87,5000	2,33333	3,496805

Zmiana istotna. Musimy sprawdzić, która.

Wartość p	1.0 DLQI	1.1 DLQI	1.2 DLQI	1.3 DLQI	1.4 DLQI
1.0 DLQI		0,000086	<0,000001	<0,000001	<0,000001
1.1 DLQI	0,000086		0,009253	0,001114	0,000627
1.2 DLQI	<0,000001	0,009253		1	1
1.3 DLQI	<0,000001	0,001114	1		1
1.4 DLQI	<0,000001	0,000627	1	1	

Różni się moment 0 i 1 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA" and v64<>" and v68<>" and v75<>" and v82<>" and v89<>"						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 DLQI	42	19,45238	19,00000	11,00000	29,00000	14,00000	24,00000
1.1 DLQI	42	7,19048	7,00000	0,00000	20,00000	5,00000	9,00000
1.2 DLQI	42	2,69048	1,00000	0,00000	12,00000	0,00000	5,00000
1.3 DLQI	42	1,97619	1,00000	0,00000	11,00000	0,00000	3,00000
1.4 DLQI	42	2,33333	1,00000	0,00000	15,00000	0,00000	3,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA" and v64<>" and v68<>" and v75<>" and v82<>" and v89<>"	
	Odch.std	
1.0 DLQI	5,747544	
1.1 DLQI	4,522238	
1.2 DLQI	3,530274	
1.3 DLQI	2,958972	
1.4 DLQI	3,496805	

BSA

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA"		
	N	W	p
1.0 BSA	60	0,946304	0,010476
1.1 BSA	60	0,931168	0,002227
1.2 BSA	57	0,711680	0,000000
1.3 BSA	48	0,625904	0,000000
1.4 BSA	42	0,698050	0,000000

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normlanym – test Friedmana.

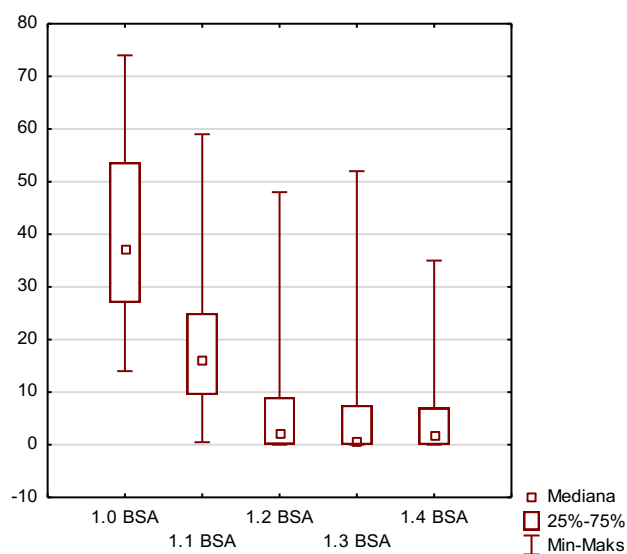
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 42, df = 4) = 120,8319 p = 0,00000 Współczynnik zgodności = ,71924 r śred. rang = ,71239 Warunek uwzględniania: v61="ADA"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 BSA	4,904762	206,0000	42,91190	15,18750
1.1 BSA	3,821429	160,5000	19,75000	13,36180
1.2 BSA	2,261905	95,0000	4,25238	5,89933
1.3 BSA	1,845238	77,5000	4,10714	6,12251
1.4 BSA	2,166667	91,0000	5,10476	7,78203

Zmiana istotna. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 BSA	1.1 BSA	1.2 BSA	1.3 BSA	1.4 BSA
1.0 BSA		0,016906	<0,000001	<0,000001	<0,000001
1.1 BSA	0,016906		0,000062	<0,000001	0,000016
1.2 BSA	<0,000001	0,000062		1	1
1.3 BSA	<0,000001	<0,000001	1		1
1.4 BSA	<0,000001	0,000016	1	1	

Różni się chwila 0 i 1 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA" and v65<>" and v70<>" and v77<>" and v84<>" and v91<>"						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 BSA	42	42,91190	40,50000	20,00000	74,00000	31,00000	54,00000
1.1 BSA	42	19,75000	16,25000	0,50000	59,00000	11,00000	25,00000
1.2 BSA	42	4,25238	2,00000	0,00000	24,00000	0,00000	7,00000
1.3 BSA	42	4,10714	0,60000	0,00000	22,50000	0,00000	6,00000
1.4 BSA	42	5,10476	1,80000	0,00000	35,00000	0,00000	7,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="ADA" and v65<>" and v70<>" and v77<>" and v84<>" and v91<>"	
	Odch.std	
1.0 BSA	15,18750	
1.1 BSA	13,36180	
1.2 BSA	5,89933	
1.3 BSA	6,12251	
1.4 BSA	7,78203	

UST

PASI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST"		
	N	W	p
1.0 PASI	29	0,887901	0,005089

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST"		
	N	W	p
1.1 PASI	29	0,931763	0,061116
1.2 PASI	28	0,847310	0,000825
1.3 PASI	28	0,819907	0,000245
1.4 PASI	26	0,731698	0,000015

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

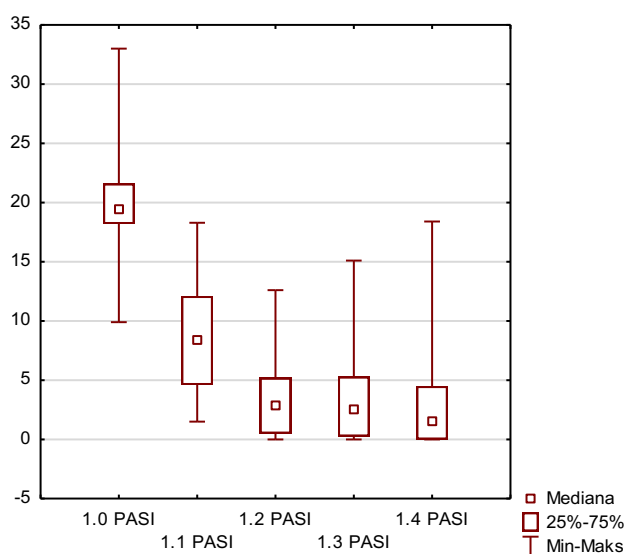
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 26, df = 4) = 72,83168 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,70030 r śred. rang = ,68832 Warunek uwzględniania: v61="UST"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 PASI	4,961538	129,0000	20,44615	4,008314
1.1 PASI	3,730769	97,0000	8,95385	4,596715
1.2 PASI	2,115385	55,0000	3,27308	3,523244
1.3 PASI	2,057692	53,5000	2,45385	2,517337
1.4 PASI	2,134615	55,5000	3,01923	4,007295

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 PASI	1.1 PASI	1.2 PASI	1.3 PASI	1.4 PASI
1.0 PASI		0,05007	<0,000001	<0,000001	<0,000001
1.1 PASI	0,05007		0,002299	0,001361	0,002729
1.2 PASI	<0,000001	0,002299		1	1
1.3 PASI	<0,000001	0,001361	1		1
1.4 PASI	<0,000001	0,002729	1	1	

Różni się chwila 0 i 1 od pozostałych (z wyjątkiem chwili 0 od 1).

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST" and v63<>" and v66<>" and v73<>" and v80<>" and v87<>"						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.
1.0 PASI	26	20,44615	19,75000	9,900000	33,00000	18,40000	21,60000
1.1 PASI	26	8,95385	8,45000	1,500000	18,30000	5,40000	12,10000
1.2 PASI	26	3,27308	2,75000	0,000000	11,30000	0,40000	4,30000
1.3 PASI	26	2,45385	1,95000	0,000000	9,00000	0,20000	4,60000
1.4 PASI	26	3,01923	1,55000	0,000000	18,40000	0,00000	4,50000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST" and v63<>" and v66<>" and v73<>" and v80<>" and v87<>"	
	Odch.std	
1.0 PASI	4,008314	
1.1 PASI	4,596715	
1.2 PASI	3,523244	
1.3 PASI	2,517337	
1.4 PASI	4,007295	

DLQI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST"		
	N	W	p
1.0 DLQI	29	0,930607	0,057038
1.1 DLQI	29	0,966412	0,466963
1.2 DLQI	28	0,716711	0,000005
1.3 DLQI	28	0,692730	0,000002
1.4 DLQI	26	0,761684	0,000042

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

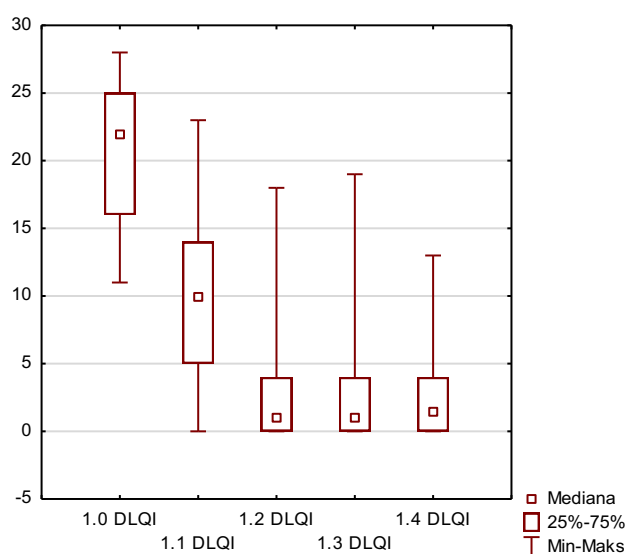
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 26, df = 4) = 78,08439 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,75081 r śred. rang = ,74084 Warunek uwzględniania: v61="UST"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 DLQI	4,884615	127,0000	21,07692	4,890179
1.1 DLQI	3,865385	100,5000	10,07692	5,932440
1.2 DLQI	2,134615	55,5000	2,65385	4,307596
1.3 DLQI	1,961538	51,0000	2,03846	3,039484
1.4 DLQI	2,153846	56,0000	2,61538	3,589729

Zmiana istotna. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 DLQI	1.1 DLQI	1.2 DLQI	1.3 DLQI	1.4 DLQI
1.0 DLQI		0,201146	<0,000001	<0,000001	<0,000001
1.1 DLQI	0,201146		0,000792	0,000142	0,00095
1.2 DLQI	<0,000001	0,000792		1	1
1.3 DLQI	<0,000001	0,000142	1		1
1.4 DLQI	<0,000001	0,00095	1	1	

Różni się chwila 0 i 1 od pozostałych (z wyjątkiem chwili 0 od 1).

Wykres:



Opisówka:

	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST" and v64<>"" and v68<>"" and v75<>"" and v82<>"" and v89<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.
1.0 DLQI	26	21,07692	22,50000	13,00000	28,00000	16,00000	25,00000
1.1 DLQI	26	10,07692	10,50000	0,00000	23,00000	5,00000	14,00000
1.2 DLQI	26	2,65385	1,00000	0,00000	18,00000	0,00000	4,00000
1.3 DLQI	26	2,03846	1,00000	0,00000	13,00000	0,00000	4,00000
1.4 DLQI	26	2,61538	1,50000	0,00000	13,00000	0,00000	4,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST" and v64<>"" and v68<>"" and v75<>"" and v82<>"" and v89<>""	
	Odch.std	
1.0 DLQI	4,890179	
1.1 DLQI	5,932440	
1.2 DLQI	4,307596	
1.3 DLQI	3,039484	

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST" and v64<>"" and v68<>"" and v75<>"" and v82<>"" and v89<>""
	Odch.std
1.4 DLQI	3,589729

BSA

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST"		
	N	W	p
1.0 BSA	29	0,928010	0,048869
1.1 BSA	29	0,888946	0,005380
1.2 BSA	28	0,853375	0,001094
1.3 BSA	28	0,648212	0,000001
1.4 BSA	26	0,760925	0,000041

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 26, df = 4) = 77,07143 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,74107 r śred. rang = ,73071 Warunek uwzględniania: v61="UST"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 BSA	4,846154	126,0000	39,19231	15,85754
1.1 BSA	4,000000	104,0000	23,67308	17,02515
1.2 BSA	2,269231	59,0000	6,21154	6,47909
1.3 BSA	1,903846	49,5000	3,45000	3,65866

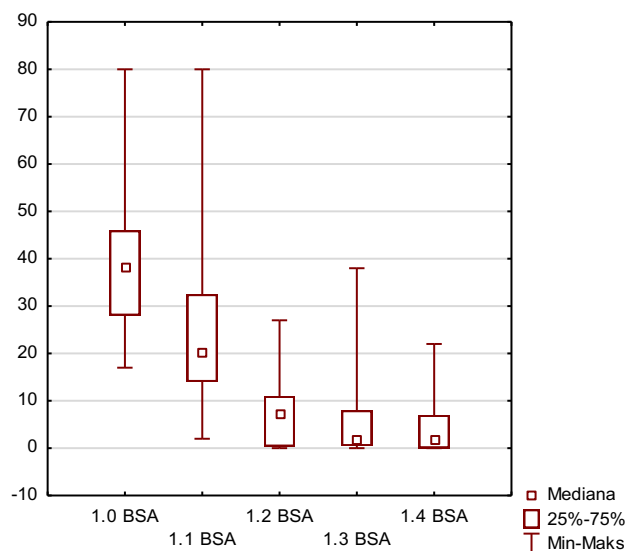
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 26, df = 4) = 77,07143 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,74107 r śred. rang = ,73071 Warunek uwzględniania: v61="UST"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.4 BSA	1,980769	51,5000	3,97692	5,39417

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 BSA	1.1 BSA	1.2 BSA	1.3 BSA	1.4 BSA
1.0 BSA		0,536654	<0,000001	<0,000001	<0,000001
1.1 BSA	0,536654		0,000792	0,000018	0,000041
1.2 BSA	<0,000001	0,000792		1	1
1.3 BSA	<0,000001	0,000018	1		1
1.4 BSA	<0,000001	0,000041	1	1	

Różni się chwila 0 i 1 od pozostałych (z wyjątkiem chwili 0 od 1).

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST" and v65<>" and v70<>" and v77<>" and v84<>" and v91<>"						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 BSA	26	39,19231	37,00000	17,00000	80,00000	28,00000	46,00000
1.1 BSA	26	23,67308	19,75000	2,00000	80,00000	13,00000	32,50000
1.2 BSA	26	6,21154	5,50000	0,00000	23,00000	0,30000	10,50000
1.3 BSA	26	3,45000	1,35000	0,00000	10,50000	0,40000	7,00000
1.4 BSA	26	3,97692	1,75000	0,00000	22,00000	0,00000	7,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="UST" and v65<>" and v70<>" and v77<>" and v84<>" and v91<>"	
	Odch.std	
1.0 BSA	15,85754	
1.1 BSA	17,02515	
1.2 BSA	6,47909	
1.3 BSA	3,65866	
1.4 BSA	5,39417	

INF

PASI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF"		
	N	W	p
1.0 PASI	28	0,745248	0,000013
1.1 PASI	28	0,772126	0,000036
1.2 PASI	25	0,828671	0,000712

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF"		
	N	W	p
1.3 PASI	16	0,719736	0,000281
1.4 PASI	0		

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

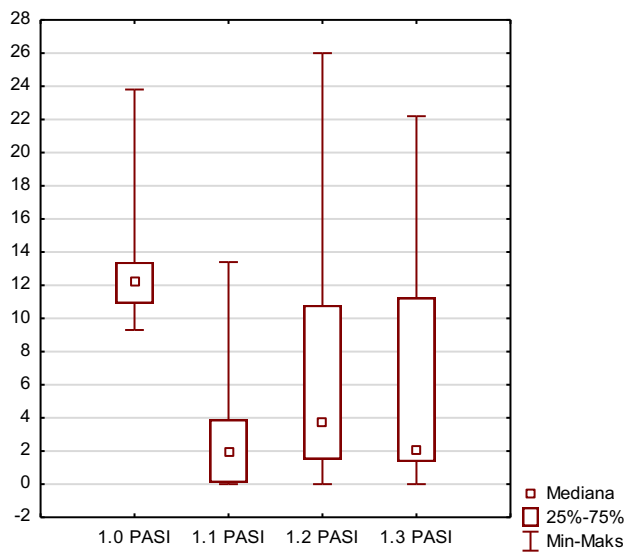
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 16, df = 3) = 23,82353 p = ,00003 Współczynnik zgodności= ,49632 r śred. rang = ,46275 Warunek uwzględniania: v61="INF"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 PASI	3,656250	58,50000	12,78750	3,334441
1.1 PASI	1,500000	24,00000	1,51250	1,641087
1.2 PASI	2,312500	37,00000	3,99375	3,999911
1.3 PASI	2,531250	40,50000	6,28750	8,074146

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 PASI	1.1 PASI	1.2 PASI	1.3 PASI
1.0 PASI		0,000014	0,019439	0,082265
1.1 PASI	0,000014		0,450359	0,143168
1.2 PASI	0,019439	0,450359		1
1.3 PASI	0,082265	0,143168	1	

Różni się tylko chwila 0 od 1 i 2.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF" and v63<>"" and v66<>"" and v73<>"" and v80<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.
1.0 PASI	16	12,78750	11,70000	10,30000	23,80000	10,70000	13,65000
1.1 PASI	16	1,51250	1,25000	0,00000	5,20000	0,00000	2,65000
1.2 PASI	16	3,99375	2,95000	0,00000	13,80000	0,60000	5,80000
1.3 PASI	16	6,28750	2,10000	0,00000	22,20000	1,35000	11,25000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF" and v63<>"" and v66<>"" and v73<>"" and v80<>""	
	Odch.std	
1.0 PASI	3,334441	
1.1 PASI	1,641087	
1.2 PASI	3,999911	
1.3 PASI	8,074146	

DLQI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF"		
	N	W	p
1.0 DLQI	28	0,965007	0,454799
1.1 DLQI	28	0,840344	0,000600
1.2 DLQI	25	0,793424	0,000177
1.3 DLQI	16	0,898758	0,076774
1.4 DLQI	0		

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

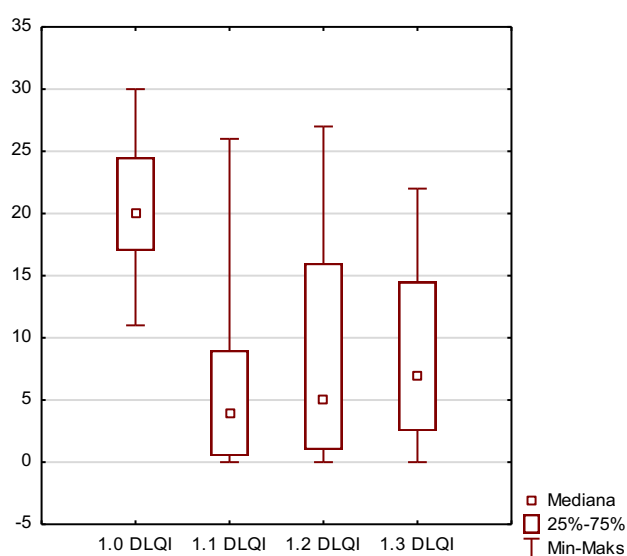
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 16, df = 3) = 29,89865 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,62289 r śred. rang = ,59775 Warunek uwzględniania: v61="INF"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 DLQI	3,875000	62,00000	21,12500	4,349329
1.1 DLQI	1,593750	25,50000	4,00000	4,427189
1.2 DLQI	2,093750	33,50000	6,00000	7,456541
1.3 DLQI	2,437500	39,00000	8,87500	7,561966

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 DLQI	1.1 DLQI	1.2 DLQI	1.3 DLQI
1.0 DLQI		0,000003	0,000571	0,009816
1.1 DLQI	0,000003		1	0,387125
1.2 DLQI	0,000571	1		1
1.3 DLQI	0,009816	0,387125	1	

Różni się chwila 0 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF" and v64<>"" and v68<>"" and v75<>"" and v82<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 DLQI	16	21,12500	20,50000	15,00000	30,00000	17,50000	24,00000
1.1 DLQI	16	4,00000	2,50000	0,00000	14,00000	0,00000	7,50000
1.2 DLQI	16	6,00000	2,00000	0,00000	25,00000	0,50000	9,50000
1.3 DLQI	16	8,87500	7,00000	0,00000	22,00000	2,50000	14,50000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF" and v64<>"" and v68<>"" and v75<>"" and v82<>""	
	Odch.std	
1.0 DLQI	4,349329	
1.1 DLQI	4,427189	
1.2 DLQI	7,456541	
1.3 DLQI	7,561966	

BSA

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF"		
	N	W	p
1.0 BSA	28	0,772265	0,000036
1.1 BSA	28	0,824921	0,000303
1.2 BSA	25	0,762456	0,000057
1.3 BSA	16	0,813454	0,004133
1.4 BSA	0		

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

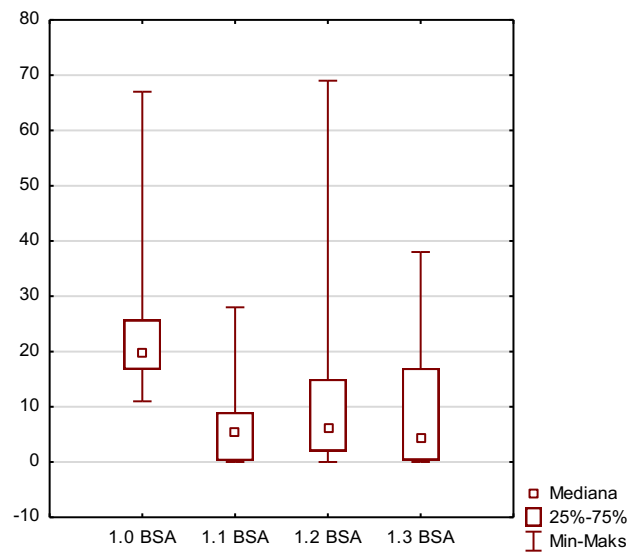
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 16, df = 3) = 23,13423 p = ,00004 Współczynnik zgodności= ,48196 r śred. rang = ,44743 Warunek uwzględniania: v61="INF"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 BSA	3,687500	59,00000	24,56250	13,54483
1.1 BSA	1,812500	29,00000	5,09375	6,55037
1.2 BSA	1,906250	30,50000	6,70000	6,91279
1.3 BSA	2,593750	41,50000	10,66875	12,54627

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 BSA	1.1 BSA	1.2 BSA	1.3 BSA
1.0 BSA		0,00024	0,000571	0,099373
1.1 BSA	0,00024		1	0,521786
1.2 BSA	0,000571	1		0,792038
1.3 BSA	0,099373	0,521786	0,792038	

Różni się chwila 0 od 1 i 2.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF" and v65<>"" and v70<>"" and v77<>"" and v84<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.
1.0 BSA	16	24,56250	20,50000	11,00000	67,00000	17,00000	30,00000
1.1 BSA	16	5,09375	3,00000	0,00000	24,00000	0,00000	8,50000
1.2 BSA	16	6,70000	3,50000	0,00000	23,00000	1,50000	12,00000
1.3 BSA	16	10,66875	4,50000	0,00000	38,00000	0,35000	17,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="INF" and v65<>"" and v70<>"" and v77<>"" and v84<>""	
	Odch.std	
1.0 BSA	13,54483	
1.1 BSA	6,55037	
1.2 BSA	6,91279	
1.3 BSA	12,54627	

SEC

PASI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC"		
	N	W	p
1.0 PASI	22	0,798022	0,000466
1.1 PASI	22	0,703496	0,000022
1.2 PASI	21	0,422156	0,000000
1.3 PASI	20	0,449560	0,000000
1.4 PASI	18	0,829748	0,004126

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

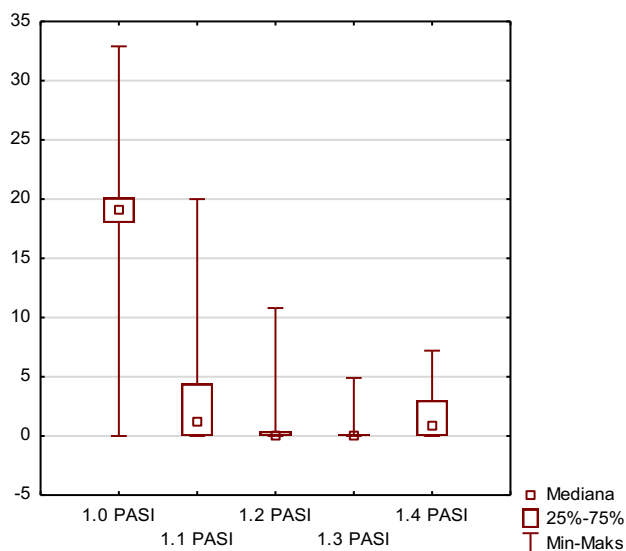
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 18, df = 4) = 46,99355 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,65269 r śred. rang = ,63226 Warunek uwzględniania: v61="SEC"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 PASI	4,861111	87,50000	18,83333	6,450262
1.1 PASI	3,250000	58,50000	3,52778	5,105799
1.2 PASI	2,111111	38,00000	1,02778	2,611244
1.3 PASI	1,861111	33,50000	0,49444	1,226891
1.4 PASI	2,916667	52,50000	1,75556	2,007698

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 PASI	1.1 PASI	1.2 PASI	1.3 PASI	1.4 PASI
1.0 PASI		0,022366	0,000002	<0,000001	0,002249
1.1 PASI	0,022366		0,307039	0,08408	1
1.2 PASI	0,000002	0,307039		1	1
1.3 PASI	<0,000001	0,08408	1		0,452014
1.4 PASI	0,002249	1	1	0,452014	

Różni się moment 0 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC" and v63<>"" and v66<>"" and v73<>"" and v80<>"" and v87<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 PASI	18	18,83333	19,20000	0,00	32,90000	18,00000	20,30000
1.1 PASI	18	3,52778	1,20000	0,00	20,00000	0,40000	4,40000
1.2 PASI	18	1,02778	0,00000	0,00	10,80000	0,00000	0,70000
1.3 PASI	18	0,49444	0,00000	0,00	4,90000	0,00000	0,30000
1.4 PASI	18	1,75556	0,90000	0,00	7,20000	0,00000	3,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC" and v63<>" and v66<>" and v73<>" and v80<>" and v87<>"
	Odch.std
1.0 PASI	6,450262
1.1 PASI	5,105799
1.2 PASI	2,611244
1.3 PASI	1,226891
1.4 PASI	2,007698

DLQI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC"		
	N	W	p
1.0 DLQI	22	0,967447	0,652056
1.1 DLQI	22	0,683457	0,000012
1.2 DLQI	21	0,511393	0,000000
1.3 DLQI	20	0,584298	0,000002
1.4 DLQI	18	0,666276	0,000033

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

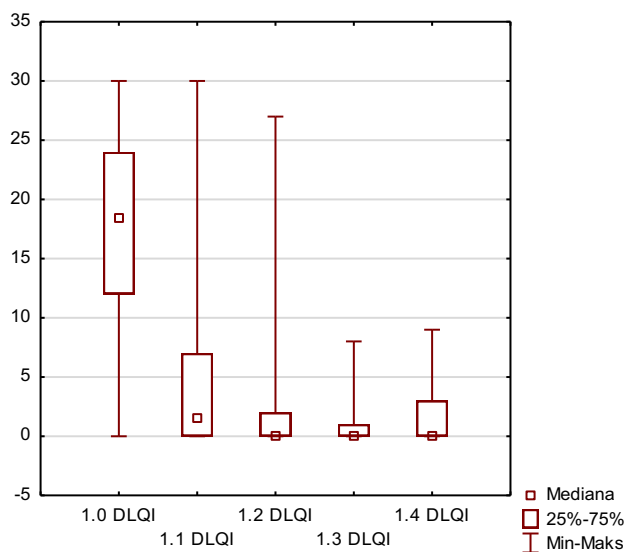
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 18, df = 4) = 44,65455 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,62020 r śred. rang = ,59786 Warunek uwzględniania: v61="SEC"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 DLQI	4,805556	86,50000	17,27778	8,064487
1.1 DLQI	3,250000	58,50000	4,88889	7,078459
1.2 DLQI	2,333333	42,00000	2,94444	6,751664
1.3 DLQI	2,250000	40,50000	1,22222	2,533437
1.4 DLQI	2,361111	42,50000	1,50000	2,572479

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 DLQI	1.1 DLQI	1.2 DLQI	1.3 DLQI	1.4 DLQI
1.0 DLQI		0,031628	0,000027	0,000012	0,000035
1.1 DLQI	0,031628		0,819903	0,577796	0,916903
1.2 DLQI	0,000027	0,819903		1	1
1.3 DLQI	0,000012	0,577796	1		1
1.4 DLQI	0,000035	0,916903	1	1	

Różni się chwila 0 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC" and v64<>"" and v68<>"" and v75<>"" and v82<>"" and v89<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.
1.0 DLQI	18	17,27778	19,00000	0,00	30,00000	12,00000	24,00000
1.1 DLQI	18	4,88889	3,50000	0,00	30,00000	0,00000	7,00000
1.2 DLQI	18	2,94444	0,00000	0,00	27,00000	0,00000	2,00000
1.3 DLQI	18	1,22222	0,00000	0,00	8,00000	0,00000	1,00000
1.4 DLQI	18	1,50000	0,00000	0,00	9,00000	0,00000	3,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC" and v64<>"" and v68<>"" and v75<>"" and v82<>"" and v89<>""	
	Odch.std	
1.0 DLQI	8,064487	
1.1 DLQI	7,078459	
1.2 DLQI	6,751664	
1.3 DLQI	2,533437	
1.4 DLQI	2,572479	

BSA

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC"		
	N	W	p
1.0 BSA	22	0,894978	0,023617
1.1 BSA	22	0,790166	0,000352
1.2 BSA	21	0,481465	0,000000
1.3 BSA	20	0,391319	0,000000
1.4 BSA	18	0,682722	0,000051

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

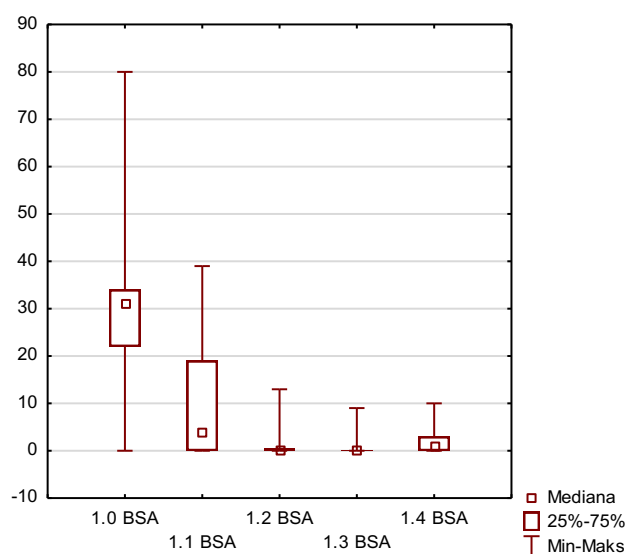
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 18, df = 4) = 49,17799 p = ,00000 Współczynnik zgodności= ,68303 r śred. rang = ,66438 Warunek uwzględniania: v61="SEC"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 BSA	4,805556	86,50000	32,56111	18,36035
1.1 BSA	3,555556	64,00000	9,50000	12,23784
1.2 BSA	2,111111	38,00000	1,50000	3,40415
1.3 BSA	1,805556	32,50000	0,77222	2,19111
1.4 BSA	2,722222	49,00000	2,08889	3,16969

Zmiany istotne. Musimy sprawdzić, które.

Wartość p	1.0 BSA	1.1 BSA	1.2 BSA	1.3 BSA	1.4 BSA
1.0 BSA		0,177061	0,000003	<0,000001	0,000772
1.1 BSA	0,177061		0,06132	0,008989	1
1.2 BSA	0,000003	0,06132		1	1
1.3 BSA	<0,000001	0,008989	1		0,819903
1.4 BSA	0,000772	1	1	0,819903	

Różni się pomiar 0 od 2, 3 i 4 oraz pomiar 1 od 3.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC" and v65<>"" and v70<>"" and v77<>"" and v84<>"" and v91<>""						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.
1.0 BSA	18	32,5611 1	32,00000	0,00	80,00000	22,0000 0	34,00000
1.1 BSA	18	9,50000	4,00000	0,00	39,00000	1,50000	10,00000
1.2 BSA	18	1,50000	0,00000	0,00	13,00000	0,00000	1,00000
1.3 BSA	18	0,77222	0,00000	0,00	9,00000	0,00000	0,10000
1.4 BSA	18	2,08889	1,00000	0,00	10,00000	0,00000	3,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="SEC" and v65<>" and v70<>" and v77<>" and v84<>" and v91<>"
	Odch.std
1.0 BSA	18,36035
1.1 BSA	12,23784
1.2 BSA	3,40415
1.3 BSA	2,19111
1.4 BSA	3,16969

IXE

PASI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE"		
	N	W	p
1.0 PASI	12	0,674966	0,000489
1.1 PASI	12	0,807574	0,011438
1.2 PASI	11	0,693229	0,000383
1.3 PASI	1		
1.4 PASI	0		

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

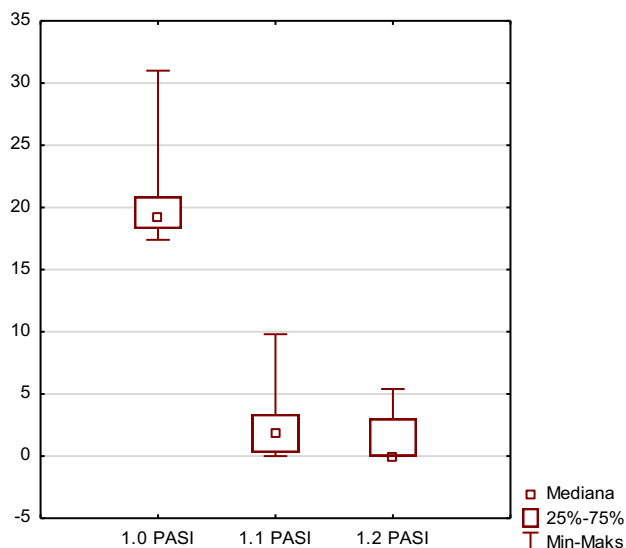
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane)			
	Chi kwad. ANOVA(N = 11, df = 2) = 17,71429 p = ,00014 Współczynnik zgodności= ,80519 r śred. rang = ,78571 Warunek uwzględniania: v61="IXE"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 PASI	3,000000	33,00000	20,88182	4,746329
1.1 PASI	1,636364	18,00000	2,65455	2,913542
1.2 PASI	1,363636	15,00000	1,50000	2,232935

Zmiana istotna. Musimy sprawdzić, która.

Wartość p	1.0 PASI	1.1 PASI	1.2 PASI
1.0 PASI		0,004151	0,000373
1.1 PASI	0,004151		1
1.2 PASI	0,000373	1	

Różni się chwila 0 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE" and v63<>" and v66<>" and v73<>"						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 PASI	11	20,88182	19,20000	17,40000	31,00000	18,30000	20,20000
1.1 PASI	11	2,65455	2,10000	0,00000	9,80000	0,60000	4,40000
1.2 PASI	11	1,50000	0,00000	0,00000	5,40000	0,00000	3,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE" and v63<>" and v66<>" and v73<>"
	Odch.std
1.0 PASI	4,746329
1.1 PASI	2,913542
1.2 PASI	2,232935

DLQI

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE"		
	N	W	p
1.0 DLQI	12	0,962185	0,814514
1.1 DLQI	12	0,755241	0,003033
1.2 DLQI	11	0,644191	0,000091

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

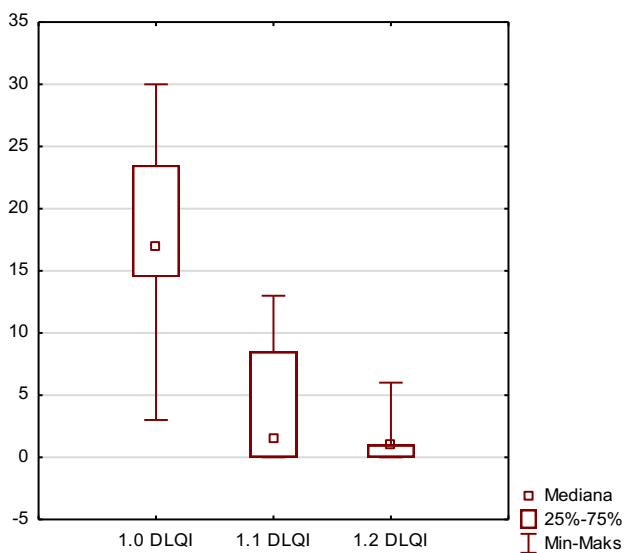
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 11, df = 2) = 18,20000 p = ,00011 Współczynnik zgodności= ,82727 r śred. rang = ,81000 Warunek uwzględniania: v61="IXE"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 DLQI	2,909091	32,00000	17,63636	7,352180
1.1 DLQI	1,909091	21,00000	4,63636	5,408747
1.2 DLQI	1,181818	13,00000	1,09091	1,758098

Zmiana istotna. Musimy sprawdzić, która.

Wartość p	1.0 DLQI	1.1 DLQI	1.2 DLQI
1.0 DLQI		0,057049	0,000153
1.1 DLQI	0,057049		0,264245
1.2 DLQI	0,000153	0,264245	

Różni się chwila 0 od 3.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE" and v64<>" and v68<>" and v75<>"						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 DLQI	11	17,63636	16,00000	3,000000	30,00000	14,00000	23,00000
1.1 DLQI	11	4,63636	2,00000	0,000000	13,00000	0,00000	12,00000
1.2 DLQI	11	1,09091	1,00000	0,000000	6,00000	0,00000	1,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE" and v64<>" and v68<>" and v75<>"
	Odch.std
1.0 DLQI	7,352180
1.1 DLQI	5,408747
1.2 DLQI	1,758098

BSA

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	Testy normalności (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE"		
	N	W	p
1.0 BSA	12	0,868209	0,062022
1.1 BSA	12	0,864074	0,054999
1.2 BSA	11	0,709370	0,000618

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Friedmana.

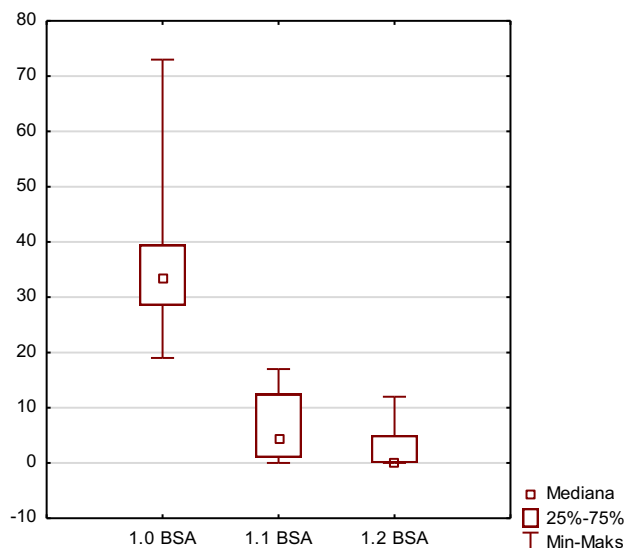
Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla (dane) Chi kwad. ANOVA(N = 11, df = 2) = 19,61905 p = ,00005 Współczynnik zgodności= ,89177 r śred. rang = ,88095 Warunek uwzględniania: v61="IXE"			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	Odch.std
1.0 BSA	3,000000	33,00000	36,18182	15,17773
1.1 BSA	1,818182	20,00000	7,45455	6,57820
1.2 BSA	1,181818	13,00000	2,54545	4,03395

Zmiana istotna. Musimy sprawdzić, która.

Wartość p	1.0 BSA	1.1 BSA	1.2 BSA
1.0 BSA		0,016734	0,00006
1.1 BSA	0,016734		0,406779
1.2 BSA	0,00006	0,406779	

Różni się chwila 0 od pozostałych.

Wykres:



Opisówka:

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE" and v65<>" and v70<>" and v77<>"						
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.
1.0 BSA	11	36,18182	32,00000	19,00000	73,00000	27,00000	42,00000
1.1 BSA	11	7,45455	5,00000	0,00000	17,00000	2,00000	14,00000
1.2 BSA	11	2,54545	0,00000	0,00000	12,00000	0,00000	5,00000

Zmienna	Statystyki opisowe (dane)Warunek uwzględniania: v61="IXE" and v65<>" and v70<>" and v77<>"	
	Odch.std	
1.0 BSA	15,17773	
1.1 BSA	6,57820	
1.2 BSA	4,03395	

Porównanie działania między lekami

Chwila 1

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADATesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.1?PASI	60	0,942104	0,006734
1.1 delta DLQI	60	0,980758	0,461439
1.1 delta BSA	60	0,972431	0,191631

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.1?PASI	29	0,965234	0,438787
1.1 delta DLQI	29	0,984587	0,936297
1.1 delta BSA	29	0,944933	0,135016

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.1?PASI	28	0,746591	0,000014
1.1 delta DLQI	28	0,980011	0,850665
1.1 delta BSA	28	0,877698	0,003574

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.1?PASI	21	0,765831	0,000206
1.1 delta DLQI	22	0,956211	0,416683
1.1 delta BSA	22	0,963959	0,573173

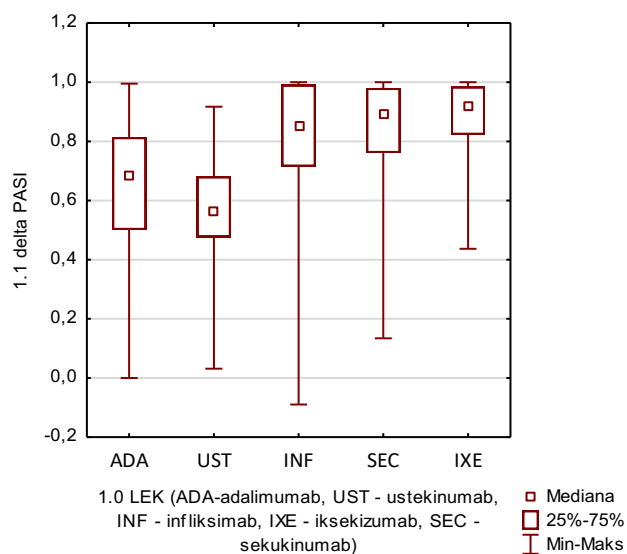
Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXETesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.1?PASI	12	0,774761	0,004908
1.1 delta DLQI	12	0,983253	0,993462
1.1 delta BSA	12	0,907639	0,198968

Dla delty PASI i delty BSA, ponieważ brak zgodności z rozkładem normlanym – test Kruskala-Wallisa.

Zależna: 1.1?PASI	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.1?PASI (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: H (4, N= 150) =37,68247 p =,0000				
	ADA R:63,142	UST R:48,379	INF R:94,446	SEC R:103,24	IXE R:110,08
ADA		1,000000	0,016421	0,002726	0,006337
UST	1,000000		0,000628	0,000105	0,000351
INF	0,016421	0,000628		1,000000	1,000000
SEC	0,002726	0,000105	1,000000		1,000000
IXE	0,006337	0,000351	1,000000	1,000000	

Różnia się ADA i UST od pozostałych.

Wykres:



Zależna: 1.1 delta BSA	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.1 delta BSA (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: $H(4, N=151) = 8,782729$ $p = 0,0668$				
	ADA R:79,433	UST R:62,207	INF R:66,393	SEC R:84,432	IXE R:99,125
ADA		0,815735	1,000000	1,000000	1,000000
UST	0,815735		1,000000	0,722714	0,139195
INF	1,000000	1,000000		1,000000	0,300695
SEC	1,000000	0,722714	1,000000		1,000000
IXE	1,000000	0,139195	0,300695	1,000000	

Nie ma różnic.

Dla delty DLQI, ponieważ rozkład zgodny z normalnym i równe wariancje – test analizy wariancji dla prób niepowiązanych.

Zmienna	Analiza wariancji (dane)						
	Zaznaczone efekty są istotne z $p < ,05000$						
	SS Efekt	df Efekt	MS Efekt	SS Błąd	df Błąd	MS Błąd	F
1.1 delta DLQI	276,8934	4	69,22334	7353,054	146	50,36338	1,374478

Zmienna	Analiza wariancji (dane) Zaznaczo ne efekty są istotne z $p < ,05000$
	p
1.1 delta DLQI	0,245624

Nie ma różnic.

Opisówka:

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.1?PASI	60	0,63975	0,68121	0,0000	0,99519	0,501293
1.1 delta DLQI	60	11,78333	11,50000	-1,0000	28,00000	8,000000
1.1 delta BSA	60	21,27000	17,25000	-14,1000	62,50000	8,750000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.1?PASI	0,81359	0,23418
1.1 delta DLQI	15,00000	5,89482
1.1 delta BSA	35,00000	18,15119

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.1?PASI	29	0,56344	0,56716	0,0317	0,91713	0,476744
1.1 delta DLQI	29	10,68966	12,00000	-9,0000	28,00000	6,000000
1.1 delta BSA	29	14,91379	11,00000	-25,0000	56,00000	3,000000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.1?PASI	0,68095	0,21254
1.1 delta DLQI	16,00000	8,17270
1.1 delta BSA	25,00000	18,55759

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.1?PASI	28	0,77848	0,84914	-0,08943	1,00000	0,71530
1.1 delta DLQI	28	14,64286	14,00000	0,00000	30,00000	10,50000
1.1 delta BSA	28	16,14286	15,00000	-9,00000	67,00000	8,75000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.1?PASI	0,99074	0,27068
1.1 delta DLQI	18,50000	7,42475

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.1 delta BSA	21,75000	13,91499

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.1?PASI	21	0,83200	0,89189	0,1342	1,00000	0,76087
1.1 delta DLQI	22	12,59091	13,50000	0,0000	24,00000	7,00000
1.1 delta BSA	22	22,65000	24,00000	-14,9000	65,00000	14,00000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.1?PASI	0,98010	0,21667
1.1 delta DLQI	17,00000	7,00108
1.1 delta BSA	30,00000	18,68365

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXEStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.1?PASI	12	0,87125	0,92221	0,43678	1,00000	0,82258
1.1 delta DLQI	12	13,91667	14,00000	-2,00000	30,00000	9,00000
1.1 delta BSA	12	29,33333	26,50000	10,00000	69,00000	17,50000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXEStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.1?PASI	0,98421	0,16364
1.1 delta DLQI	20,50000	9,11999
1.1 delta BSA	36,50000	17,29074

Chwila 2

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADATesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.2?PASI	57	0,736433	0,000000
1.2 delta DLQI	57	0,983530	0,627740
1.2 delta BSA	57	0,986428	0,770892

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.2?PASI	28	0,789751	0,000071
1.2 delta DLQI	28	0,904721	0,014784
1.2 delta BSA	28	0,959464	0,338588

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.2?PASI	25	0,825385	0,000622

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.2 delta DLQI	25	0,950393	0,255887
1.2 delta BSA	25	0,887636	0,009970

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.2?PASI	20	0,499313	0,000000
1.2 delta DLQI	21	0,936676	0,187190
1.2 delta BSA	21	0,934106	0,166340

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXETesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.2?PASI	11	0,700885	0,000480
1.2 delta DLQI	11	0,940481	0,526169

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXETesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.2 delta BSA	11	0,900296	0,186397

Ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym – test Kruskala-Wallisa.

Zależna: 1.2?PASI	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.2?PASI (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: $H(4, N=141) = 30,87398$ p =,0000				
	ADA R:70,412	UST R:64,054	INF R:42,860	SEC R:105,25	IXE R:93,409
ADA		1,000000	0,049255	0,010320	0,873477
UST	1,000000		0,593474	0,005714	0,434228
INF	0,049255	0,593474		0,000004	0,006255
SEC	0,010320	0,005714	0,000004		1,000000
IXE	0,873477	0,434228	0,006255	1,000000	

Są różnice tam, gdzie podświetlono na czerwono.

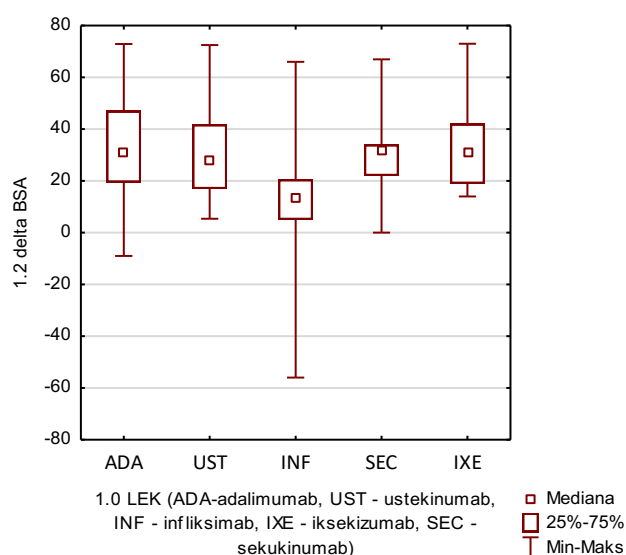
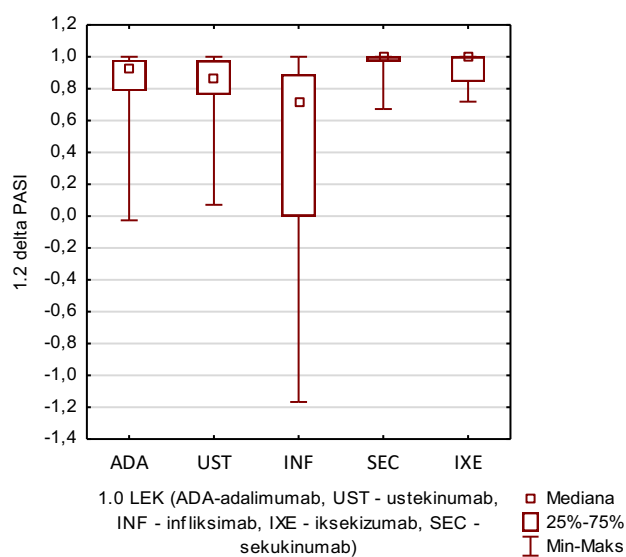
Zależna: 1.2 delta DLQI	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.2 delta DLQI (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: H (4, N= 142) =5,334721 p =,2546				
	ADA R:70,842	UST R:84,643	INF R:59,420	SEC R:67,833	IXE R:75,909
ADA		1,000000	1,000000	1,000000	1,000000
UST	1,000000		0,258571	1,000000	1,000000
INF	1,000000	0,258571		1,000000	1,000000
SEC	1,000000	1,000000	1,000000		1,000000
IXE	1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	

Nie ma różnic.

Zależna: 1.2 delta BSA	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.2 delta BSA (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: H (4, N= 142) =23,90252 p =,0001				
	ADA R:80,982	UST R:75,500	INF R:35,300	SEC R:78,024	IXE R:82,000
ADA		1,000000	0,000037	1,000000	1,000000
UST	1,000000		0,003830	1,000000	1,000000
INF	0,000037	0,003830		0,004503	0,017028
SEC	1,000000	1,000000	0,004503		1,000000
IXE	1,000000	1,000000	0,017028	1,000000	

Są różnice tam, gdzie podświetlono na czerwono.

Wykresy:



Opisówka:

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.
1.2?PASI	57	0,81271	0,92793	-0,02688	1,00000	0,78534
1.2 delta DLQI	57	15,42105	15,00000	-5,00000	29,00000	11,00000
1.2 delta BSA	57	33,31930	31,00000	-9,00000	72,90000	19,50000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.2?PASI	0,98020	0,25423
1.2 delta DLQI	20,00000	6,92549
1.2 delta BSA	47,00000	19,57239

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.2?PASI	28	0,78934	0,85920	0,07071	1,00000	0,76241
1.2 delta DLQI	28	17,21429	20,50000	-4,00000	28,00000	13,00000
1.2 delta BSA	28	31,24643	28,25000	5,40000	72,50000	16,95000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.2?PASI	0,97586	0,25260
1.2 delta DLQI	23,00000	8,29260
1.2 delta BSA	41,75000	17,28154

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.2?PASI	25	0,43865	0,71429	-1,1667	1,00000	0,000000
1.2 delta DLQI	25	11,16000	14,00000	-13,0000	30,00000	1,000000
1.2 delta BSA	25	10,63200	13,50000	-56,0000	66,00000	5,000000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.2?PASI	0,88889	0,61670

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.2 delta DLQI	20,00000	11,53863
1.2 delta BSA	20,50000	21,87022

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.2?PASI	20	0,96651	1,00000	0,671733	1,00000	0,97289
1.2 delta DLQI	21	14,71429	17,00000	0,000000	24,00000	12,00000
1.2 delta BSA	21	31,20476	31,50000	0,000000	67,00000	22,00000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.2?PASI	1,00000	0,07942
1.2 delta DLQI	19,00000	6,63433

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.2 delta BSA	34,00000	16,27678

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXEStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.2?PASI	11	0,92314	1,00000	0,71875	1,00000	0,84375
1.2 delta DLQI	11	16,54545	15,00000	3,00000	30,00000	13,00000
1.2 delta BSA	11	33,63636	31,00000	14,00000	73,00000	19,00000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXEStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.2?PASI	1,00000	0,11392
1.2 delta DLQI	19,00000	7,11848
1.2 delta BSA	42,00000	17,04273

Chwila 3

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADATesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.3?PASI	48	0,606256	0,000000
1.3 delta DLQI	48	0,956295	0,071520
1.3 delta BSA	48	0,984683	0,778191

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.3?PASI	28	0,668017	0,000001
1.3 delta DLQI	28	0,879952	0,004006
1.3 delta BSA	28	0,987112	0,973986

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.3?PASI	16	0,721259	0,000292
1.3 delta DLQI	16	0,969254	0,826381
1.3 delta BSA	16	0,924442	0,198796

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.3?PASI	19	0,521348	0,000001
1.3 delta DLQI	20	0,969370	0,741510
1.3 delta BSA	20	0,913878	0,075587

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXETesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.3?PASI	1		
1.3 delta DLQI	1		

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=IXETesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.3 delta BSA	1		

Ze względu na to, że jest tylko 1 pomiar lek IXE pomijamy w analizach.

Dla delty PASI i delty DLQI, ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym, test Kruskala-Wallisa.

Zależna: 1.3?PASI	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.3?PASI (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: H (3, N= 111) =21,88726 p =,0001			
	ADA R:58,458	INF R:35,125	SEC R:81,000	UST R:46,750
ADA		0,072186	0,058624	0,756537
INF	0,072186		0,000160	1,000000
SEC	0,058624	0,000160		0,002061
UST	0,756537	1,000000	0,002061	

Są różnice. Różnią się miejsca zaznaczone na czerwono.

Zależna: 1.3 delta DLQI	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.3 delta DLQI (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: H (3, N= 112) =4,903608 p =,1790			
	ADA R:57,344	INF R:41,344	SEC R:56,525	UST R:63,696
ADA		0,527285	1,000000	1,000000
INF	0,527285		0,980424	0,168438
SEC	1,000000	0,980424		1,000000
UST	1,000000	0,168438	1,000000	

Nie ma różnic.

Dla delta BSA, ponieważ rozkład zgodny z normlanym i równe wariancje – test analizy wariancji dla prób niepowiązanych.

Zmienna	Analiza wariancji (dane)						
	Zaznaczone efekty są istotne z $p < ,05000$						
	SS Efekt	df Efekt	MS Efekt	SS Błąd	df Błąd	MS Błąd	F
1.3 delta BSA	6105,155	3	2035,052	36831,50	108	341,0324	5,967327

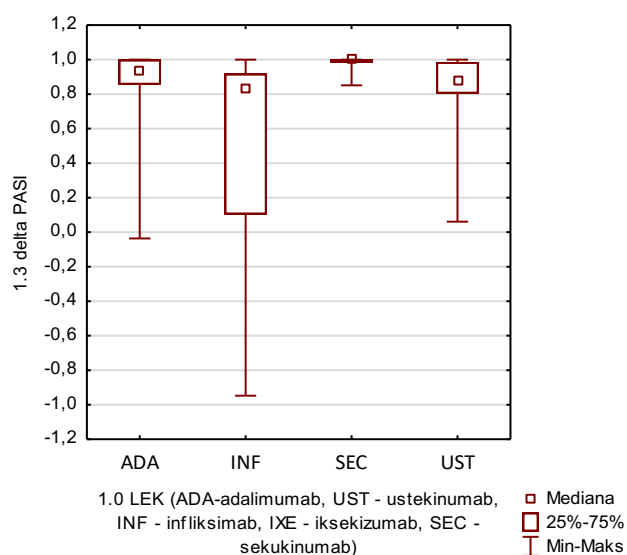
Zmienna	Analiza wariancji (dane) Zaznaczo ne efekty są istotne z $p < ,05000$
	p
1.3 delta BSA	0,000838

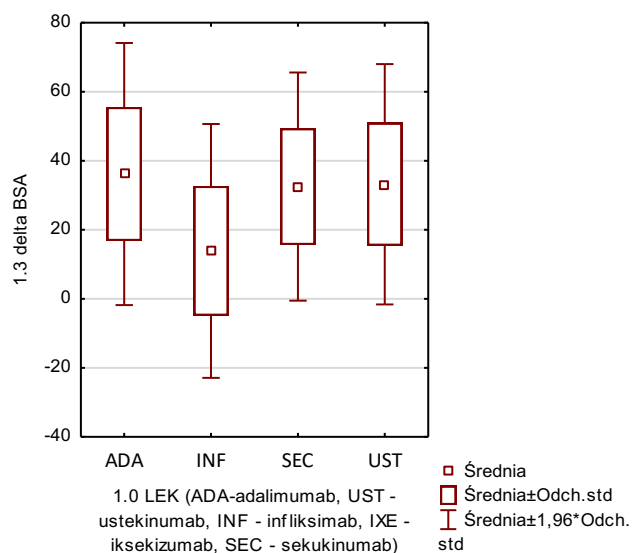
Są istotne różnice. Musimy sprawdzić, które.

1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)		Test RIR Tukeya; zmienna: 1.3 delta BSA (dane)			
		Zaznaczone różnice są istotne z $p < ,05000$			
		1	2	3	4
		M=36,165	M=13,894	M=32,510	M=33,207
ADA	1		0,000461	0,879289	0,906995
INF	2	0,000461		0,017213	0,006380
SEC	3	0,879289	0,017213		0,999298
UST	4	0,906995	0,006380	0,999298	

Są różnice w miejscach podświetlonych na czerwono.

Wykresy:





Opisówka:

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.3?PASI	48	0,86440	0,94059	-0,0361	1,00000	0,85483
1.3 delta DLQI	48	16,58333	16,00000	-1,0000	29,00000	13,00000
1.3 delta BSA	48	36,16458	38,80000	-16,0000	73,00000	21,00000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.3?PASI	1,00000	0,23714

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.3 delta DLQI	22,50000	7,66543
1.3 delta BSA	50,00000	19,36660

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.3?PASI	28	0,81119	0,88467	0,06061	1,00000	0,80299
1.3 delta DLQI	28	17,64286	20,00000	-1,00000	28,00000	12,50000
1.3 delta BSA	28	33,20714	32,25000	-0,50000	72,00000	22,00000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.3?PASI	0,98669	0,27014
1.3 delta DLQI	23,00000	7,96852
1.3 delta BSA	43,75000	17,76238

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.3?PASI	16	0,46761	0,83103	-0,9474	1,00000	0,102506
1.3 delta DLQI	16	12,25000	13,00000	-1,0000	30,00000	5,000000
1.3 delta BSA	16	13,89375	13,25000	-11,0000	63,00000	1,250000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=INFStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.3?PASI	0,91849	0,70420
1.3 delta DLQI	18,50000	8,61394
1.3 delta BSA	21,15000	18,76790

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.3?PASI	19	0,98263	1,00000	0,851064	1,00000	0,98429
1.3 delta DLQI	20	16,30000	18,00000	0,000000	29,00000	12,50000
1.3 delta BSA	20	32,51000	32,00000	0,000000	71,00000	22,50000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.3?PASI	1,00000	0,03951

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECSta tystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.3 delta DLQI	21,50000	7,29888
1.3 delta BSA	36,00000	16,86066

Chwila 4

Sprawdzenie normalności rozkładu

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADATesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.4?PASI	42	0,748139	0,000000
1.4 delta DLQI	42	0,946253	0,047468
1.4 delta BSA	42	0,985230	0,854603

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.4?PASI	26	0,440432	0,000000
1.4 delta DLQI	26	0,921087	0,047681
1.4 delta BSA	26	0,986976	0,978520

Zmienna	1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECTesty normalności (dane)		
	N	W	p
1.4?PASI	17	0,840372	0,007674
1.4 delta DLQI	18	0,936974	0,257045
1.4 delta BSA	18	0,917932	0,118817

Dla delty PASI i delty DLQI, ponieważ brak zgodności z rozkładem normalnym, test Kruskala-Wallisa.

Zależna: 1.4?PASI	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.4?PASI (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: $H(2, N=85) = 8,250524$ $p = 0,6620$		
	ADA R:43,226	SEC R:46,941	UST R:40,058
ADA		1,000000	1,000000
SEC	1,000000		1,000000
UST	1,000000	1,000000	

Nie ma różnic.

Zależna: 1.4 delta DLQI	Wartość p dla porównań wielokrotnych (dwustronnych); 1.4 delta DLQI (dane) Zmienna niezależna (grupująca): 1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab) Test Kruskala-Wallisa: $H(2, N=86) = 1,558620$ $p = 0,4587$		
	ADA R:41,643	SEC R:40,528	UST R:48,558
ADA		1,000000	0,801336
SEC	1,000000		0,882822
UST	0,801336	0,882822	

Nie ma różnic.

Dla delta BSA, ponieważ rozkład zgodny z normlanym i równe wariancje – test analizy wariancji dla prób niepowiązanych.

Zmienna	Analiza wariancji (dane)						
	Zaznaczone efekty są istotne z $p < ,05000$						
	SS Efekt	df Efekt	MS Efekt	SS Błąd	df Błąd	MS Błąd	F
1.4 delta BSA	680,6706	2	340,3353	22841,26	83	275,1959	1,236702

Zmienna	Analiza wariancji (dane) Zaznaczone efekty są istotne z $p < ,05000$
	p
1.4 delta BSA	0,295634

Nie ma różnic.

Opisówka:

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.
1.4?PASI	42	0,87865	0,92893	0,25967	1,00000	0,85075
1.4 delta DLQI	42	17,11905	15,00000	4,00000	29,00000	12,00000
1.4 delta BSA	42	37,80714	39,85000	-4,00000	70,00000	24,70000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=ADASTatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.4?PASI	1,00000	0,15798
1.4 delta DLQI	23,00000	6,23993
1.4 delta BSA	50,00000	17,19032

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.
1.4?PASI	26	0,82379	0,91636	-0,858586	1,00000	0,77612
1.4 delta DLQI	26	18,46154	20,00000	1,000000	28,00000	14,00000
1.4 delta BSA	26	35,21538	35,45000	1,000000	70,80000	23,00000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=USTStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartyl.	Odch.std
1.4?PASI	1,00000	0,35824
1.4 delta DLQI	23,00000	6,46363
1.4 delta BSA	45,50000	16,06055

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)					
	Nważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.
1.4?PASI	17	0,91511	0,92793	0,78116	1,00000	0,84080
1.4 delta DLQI	18	15,77778	18,00000	-4,00000	30,00000	12,00000
1.4 delta BSA	18	30,47222	31,50000	-0,20000	70,00000	22,00000

Zmienna	1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)=SECStatystyki opisowe (dane)	
	Górny Kwartył.	Odch.std
1.4?PASI	1,00000	0,08075
1.4 delta DLQI	21,00000	8,69453
1.4 delta BSA	34,00000	15,86141

Zbadanie, czy skuteczność leków różni się w różnych punktach pomiarowych

W chwili 1

1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudziela: częstości obserwowane (dane)		
	skuteczność 1.1: T (delta PASI $\geq$ 0,75)/N T	skuteczność 1.1: T (delta PASI $\geq$ 0,75)/N N	Wiersz Razem
ADA	25	35	60
%wiersza	41,67%	58,33%	
UST	6	23	29

1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (dane)		
	skuteczność 1.1: T (delta PASI $\geq$ 0,75)/N T	skuteczność 1.1: T (delta PASI $\geq$ 0,75)/N N	Wiersz Razem
%wiersza	20,69%	79,31%	
INF	18	9	27
%wiersza	66,67%	33,33%	
SEC	17	5	22
%wiersza	77,27%	22,73%	
IXE	10	2	12
%wiersza	83,33%	16,67%	
Ogół	76	74	150

statystyka	Statystyka: 1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)(5) x skuteczność 1.1: T (delta PASI $\geq$ 0,75)/N(2) (dane)		
	Chi-kwadr.	df	p
Chi ² Pearsona	26,48901	df=4	p=,00003
Chi ² NW	28,07751	df=4	p=,00001
Fi	,4202302		
Wsp. kontyngencji	,3874129		
V Craméra	,4202302		

Jest zależność.

Stosujemy poprawkę Bonferroniego: $\alpha=0,05/10=0,005$

ADA vs UST $p=0.0607$

ADA vs INF $p=0.0384$

ADA vs SEC $p=0.0058$

ADA vs IXE $p=0.0111$

UST vs INF $p=0.0010$

UST vs SEC $p< 0.0001$

UST vs IXE $p=0.0003$

SEC vs IXE $p<1$

SEC vs INF $p=0.5304$,

IXE vs INF $p=0.4463$,

W chwili 2

1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (dane)		
	skuteczność 1.2: T (delta PASI $\geq 0,75$)/N N	skuteczność 1.2: T (delta PASI $\geq 0,75$)/N T	Wiersz Razem
ADA	13	44	57
%wiersza	22,81%	77,19%	
UST	6	22	28
%wiersza	21,43%	78,57%	
INF	15	10	25
%wiersza	60,00%	40,00%	
SEC	1	19	20
%wiersza	5,00%	95,00%	
IXE	2	9	11
%wiersza	18,18%	81,82%	
Ogół	37	104	141

Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.0006218$, jest zależność.

Stosujemy poprawkę Bonferroniego: $\alpha=0,05/10=0,005$

ADA vs UST $p<1$

ADA vs INF $p= 0.0020$

ADA vs SEC $p= 0.0982$

ADA vs IXE $p<1$

UST vs INF $p= 0.0055$

UST vs SEC $p= 0.2138$

UST vs IXE $p<1$

SEC vs IXE $p= 0.2814$

SEC vs INF $p= 0.0001$

IXE vs INF $p= 0.0312$

Chwila 3

1.0 LEK (ADA-adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (dane)Warunek uwzględniania: $v61 \neq \text{"IXE"}$		
	skuteczność 1.3: T (delta $\text{PASI} \geq 0,75$)/N T	skuteczność 1.3: T (delta $\text{PASI} \geq 0,75$)/N N	Wiersz Razem
ADA	40	8	48
%wiersza	83,33%	16,67%	
UST	22	6	28
%wiersza	78,57%	21,43%	
INF	10	6	16
%wiersza	62,50%	37,50%	
SEC	19	0	19
%wiersza	100,00%	0,00%	
Ogół	91	20	111

Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.02334$, jest zależność.

Stosujemy poprawkę Bonferroniego $\alpha=0,05/6=0,0083$

ADA vs UST $p=0.7602$

ADA vs INF $p=0.0946$

ADA vs SEC $p=0.0938$

UST vs INF $p=0.3032$

UST vs SEC $p=0.0679$

INF vs SEC $p=0.0049$

Chwila 4

1.0 LEK (ADA - adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielną: częstości obserwowane (dane)Warunek uwzględniania: $v61 \diamond "IXE"$ and $v61 \diamond "INF"$		
	skuteczność 1.4: T (delta PASI $\geq 0,75$)/N N	skuteczność 1.4: T (delta PASI $\geq 0,75$)/N T	Wiersz Razem
ADA	7	35	42
%wiersza	16,67%	83,33%	
UST	3	23	26
%wiersza	11,54%	88,46%	
SEC	0	17	17
%wiersza	0,00%	100,00%	
Ogół	10	75	85

Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.1972$, nie ma zależności.

Zbadanie czy skuteczność (podzielona na 4 przedziały) zależy od leku w każdym punkcie pomiarowym

Chwila 1

1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (dane)				
	skuteczność 1.1 przedziały ponizej 50	skuteczność 1.1 przedziały od 50 do 75	skuteczność 1.1 przedziały od 75 do 90	skuteczność 1.1 przedziały powyzej 90	Wiersz Razem
ADA	15	20	19	6	60
%wiersza	25,00%	33,33%	31,67%	10,00%	
UST	8	15	5	1	29
%wiersza	27,59%	51,72%	17,24%	3,45%	
INF	2	8	8	10	28
%wiersza	7,14%	28,57%	28,57%	35,71%	
SEC	1	4	6	10	21
%wiersza	4,76%	19,05%	28,57%	47,62%	
IXE	1	1	4	6	12
%wiersza	8,33%	8,33%	33,33%	50,00%	
Ogół	27	48	42	33	150

Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.000284$, jest zależność.

Chwila 2

1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (dane)				
	skuteczność 1.2 przedziały ponizej 50	skuteczność 1.2 przedziały od 50 do 75	skuteczność 1.2 przedziały od 75 do 90	skuteczność 1.2 przedziały powyzej 90	Wiersz Razem
ADA	6	7	11	33	57
%wiersza	10,53%	12,28%	19,30%	57,89%	
UST	6	0	9	13	28
%wiersza	21,43%	0,00%	32,14%	46,43%	
INF	8	7	4	6	25
%wiersza	32,00%	28,00%	16,00%	24,00%	
SEC	0	1	1	18	20
%wiersza	0,00%	5,00%	5,00%	90,00%	
IXE	0	2	2	7	11
%wiersza	0,00%	18,18%	18,18%	63,64%	
Ogół	20	17	27	77	141

Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.0007075$, jest zależność.

Chwila 3

1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (dane)				
	skuteczność ć 1.3 przedziały ponizej 50	skuteczność 1.3 przedziały od 50 do 75	skuteczność 1.3 przedziały od 75 do 90	skuteczność 1.3 przedziały powyzej 90	Wiersz Razem
ADA	3	5	8	32	48
%wiersza	6,25%	10,42%	16,67%	66,67%	
UST	3	3	9	13	28
%wiersza	10,71%	10,71%	32,14%	46,43%	
INF	4	2	6	4	16
%wiersza	25,00%	12,50%	37,50%	25,00%	
SEC	0	0	1	18	19
%wiersza	0,00%	0,00%	5,26%	94,74%	
Ogół	10	10	25	67	111

Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.008159$, jest zależność.

Chwila 4

1.0 LEK (ADA- adalimumab, UST - ustekinumab, INF - infliksimab, IXE - iksekizumab, SEC - sekukinumab)	Podsumowująca tabela dwudzielcza: częstości obserwowane (dane)				
	skuteczność 1.4 przedziały ponizej 50	skuteczność 1.4 przedziały od 50 do 75	skuteczność 1.4 przedziały od 75 do 90	skuteczność 1.4 przedziały powyzej 90	Wiersz Razem
ADA	2	5	8	27	42
%wiersza	4,76%	11,90%	19,05%	64,29%	
UST	1	2	9	14	26
%wiersza	3,85%	7,69%	34,62%	53,85%	
SEC	0	0	8	9	17
%wiersza	0,00%	0,00%	47,06%	52,94%	
Ogół	3	7	25	50	85

Test Fishera-Freemana-Haltona $p=0.344$, nie ma zaleznosci.