

Stelara[®] (ustekinumab)

w leczeniu łuszczycy

***Analiza problemu decyzyjnego
i analiza kliniczna***

Wersja 3.0

Kraków 2012

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

4	11
Wykaz skrótów	15
Streszczenie	18
1 Analiza problemu decyzyjnego	31
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego	32
1.2 Opis problemu zdrowotnego	32
1.2.1 Łuszczycy (ICD-10: L40)	32
1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia	33
1.2.1.3 Objawy	34
1.2.1.4 Stopnie ciężkości łuszczycy	35
1.2.1.5 Leczenie	35
1.2.1.5.1 Leczenie zewnętrzne	36
1.2.1.5.2 Światłolecznictwo	37
1.2.1.5.3 Balneoterapia i inne formy leczenia	37
1.2.1.5.4 Leczenie systemowe	38
1.2.1.5.4.1 Leczenie biologiczne	39
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej	40
1.5 Obecna praktyka kliniczna	42
1.6 Opis ocenianej interwencji – Stelara®	43
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	43
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	43
1.6.3 Kod ATC	43
1.6.4 Dostępne preparaty	43
1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	44
1.6.6 Wskazania	46
1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania	46
1.6.8 Przeciwwskazania	47
1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	47
1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	49
1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	50
1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	50

1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	51
		
		
1.9	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny ustekinumabu.....	58
1.10	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania ustekinumabu podawanego w iniekcji podskórnej w łuszczycy	59
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Stelara®	61
		
		
		
		
2	Analiza kliniczna.....	67
2.1	Cel opracowania	68
2.2	Metodyka	68
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	68
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	68
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	69
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	72
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych.....	74
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	74
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	74
2.2.1.7	Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej	75
2.2.1.8	Ocena bezpieczeństwa	75
2.2.2	Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	75
2.2.2.1	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	75
2.2.2.2	Analiza statystyczna.....	76
2.2.2.3	Analiza wrażliwości.....	79
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	80
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	93
2.5	Ustekinumab vs etanercept (porównanie bezpośrednie) – analiza podstawowa	96
2.5.1	Opis metodyki włączonych badań.....	96
2.5.2	Opis populacji	97
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	97
2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	98

2.5.1	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	100
2.5.2	Skuteczność kliniczna – ustekinumab vs etanercept (porównanie bezpośrednie)	101
2.5.2.1	Poprawa o co najmniej 75% w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 75)	102
2.5.2.2	Poprawa o co najmniej 90% w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 90)	103
2.5.2.3	Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii	104
2.5.2.4	Ustąpienie objawów lub minimalne nasilenie zmian łuszczycowych wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii.....	105
2.5.2.5	Odpowiedź na ustekinumab w grupie chorych nie odpowiadających na etanercept ..	106
2.5.2.6	Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej.....	106
2.5.3	Bezpieczeństwo – ustekinumab vs etanercept (porównanie bezpośrednie).....	107
2.5.3.1	Zgony	107
2.5.3.2	Działania niepożądane ogółem	108
2.5.3.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	108
2.5.3.2	Poszczególne działania niepożądane.....	109
2.5.3.3	Poważne działania niepożądane.....	112
2.5.3.4	Poszczególne poważne działania niepożądane	113
2.5.3.5	Zakażenia ogółem	114
2.5.3.6	Zakażenia wymagające leczenia	114
2.5.3.7	Nowotwory	115
2.5.3.8	Nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych ..	115
2.5.4	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie dalszej fazy badania <i>ACCEPT</i>	116
2.5.4.1	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – ustekinumab 90 mg versus etanercept w schemacie krzyżowym	117
2.5.4.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu 45 mg i 90 mg w okresie 64 tygodni obserwacji	120
2.6	Ustekinumab vs placebo (porównanie bezpośrednie).....	124
2.6.1	Opis metodyki włączonych badań	124
2.6.2	Opis populacji	129
2.6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	129
2.6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	130

2.6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji...	133
2.6.4	Skuteczność kliniczna – ustekinumab vs placebo (porównanie bezpośrednie).....	136
2.6.4.1	Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 50)	137
2.6.4.2	Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 75)	139
2.6.4.3	Przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 90)	142
2.6.4.4	Całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 100)....	145
2.6.4.5	Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii	148
2.6.4.6	Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii	150
2.6.4.7	Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii.....	153
2.6.4.8	Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii	156
2.6.4.9	Ocena łuszczycy paznokci według skali NAPSİ	159
2.6.4.10	Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI) w 12 tygodniu terapii	159
2.6.4.10.1	Klinicznie istotna poprawa wyniku DLQI	162
2.6.4.11	Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta w ocenie z użyciem wskaźnika DLQI	163
2.6.4.12	Ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36.....	166
2.6.4.13	Ocena jakości życia według kwestionariusza PDI	170
2.6.4.14	Ocena lęku i depresji według skali HADS.....	170
2.6.4.15	Ocena produktywności według skali VAS.....	172
2.6.4.16	Odsetek chorych z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy.....	173
2.6.4.17	Ocena ograniczeń zawodowych według kwestionariusza WLQ.....	174
2.6.4.18	Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej (faza II badań)	175
2.6.4.19	Porównanie terapii podtrzymującej i przerywanej – faza III badania PHOENIX 1.....	180
2.6.4.20	Ocena intensyfikacji leczenia u pacjentów z częściową odpowiedzią na klasyczne dawkowanie – faza III badania PHOENIX 2.....	181
2.6.4.21	Trzyletnia ocena skuteczności klinicznej	182
2.6.4.22	Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie danych z badania Krueger 2007	185
2.6.5	Bezpieczeństwo – ustekinumab vs placebo (porównanie bezpośrednie).....	186

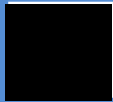
2.6.5.1	Zgon	187
2.6.5.2	Działania niepożądane ogółem	188
2.6.5.3	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	190
2.6.5.4	Poważne działania niepożądane.....	192
2.6.5.5	Bóle stawów	195
2.6.5.6	Kaszel.....	197
2.6.5.7	Bóle głowy	198
2.6.5.8	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	200
2.6.5.9	Zakażenia górnych dróg oddechowych	202
2.6.5.10	Zakażenia ogółem	204
2.6.5.11	Poważne zakażenia	207
2.6.5.12	Nowotwory skóry	209
2.6.5.13	Nowotwory nie dotyczące skóry	210
2.6.5.14	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	211
2.6.5.15	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.....	212
2.6.5.15.1	Rumień w miejscu wstrzyknięcia.....	213
2.6.5.15.2	Częstość reakcji w przeliczeniu na liczbę wkluć	213
2.6.5.16	Pogorszenie objawów łuszczycy.....	214
2.6.5.17	Normalizacja stężenia białka CRP w 12 tygodniu terapii.....	216
2.6.5.18	Nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych.....	216
2.6.5.19	Poszczególne działania niepożądane przedstawione w badaniach PEARL oraz Igarashi 2012	217
2.6.5.20	Psychologiczne działania niepożądane.....	218
2.6.5.21	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie dalszych faz badań z randomizacją.....	219
2.6.5.22	Ocena bezpieczeństwa w 3-letnim okresie obserwacji badania PHOENIX 1	225
2.6.5.23	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania Krueger 2007	228
2.6.5.23.1	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania Krueger 2007	230
2.6.5.24	Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań II oraz III fazy.....	233
2.7	Dodatkowa ocena efektywności klinicznej ustekinumabu na podstawie badań obserwacyjnych.....	243
2.7.1	Opis metodyki, populacji i interwencji – badania obserwacyjne	243
2.7.2	Skuteczność kliniczna – badania obserwacyjne	248

2.7.2.1	Odsetek chorych z określoną poprawą punktacji PASI	249
2.7.2.2	Długość okresu leczenia	251
2.7.2.3	Średnia punktacja lub procentowa redukcja wartości wskaźników PASI lub NAPS125	
2.7.2.4	Jakość życia.....	254
2.7.2.5	Istotna odpowiedź kliniczna	254
2.7.3	Bezpieczeństwo – badania obserwacyjne	255
2.7.3.1	Przedwczesne zakończenie leczenia.....	255
2.7.3.1.1	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	256
2.7.3.2	Działania niepożądane ogółem	256
2.7.3.3	Poważne działania niepożądane.....	256
2.7.3.4	Poszczególne działania niepożądane.....	256
<hr/>		
2.9	Metaanaliza sieciowa oraz porównanie pośrednie ustekinumabu oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy – analiza dodatkowa	260
2.9.1	Zakres analiz	260
2.9.2	Opis badań uwzględnionych w analizie MTC	262
2.9.3	Dane wykorzystane w analizie MTC	277
2.9.4	Wyniki metaanalizy sieciowej oraz porównania pośredniego	284
2.9.4.1	Ocena uzyskania poprawy objawów choroby według PASI	284
2.9.4.2	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	289
2.10	Ocena efektywności praktycznej.....	293
2.10.1	Badania retrospektywne	293
2.10.2	Badania przekrojowe	295
2.11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ustekinumabu na podstawie ChPL Stelara®	300
2.12	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA.....	303
2.13	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA.....	303
2.14	Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL	304
2.15	Badania w toku	305
2.16	Wyniki.....	308
<hr/>		
2.19	Wnioski końcowe	334
3	Piśmiennictwo	335
4	Załączniki.....	344

4.1	Opis komparatorów.....	345
4.1.1	Opis komparatora – Enbrel® (etanercept)	345
4.1.1.1	Zagadnienia rejestracyjne	345
4.1.1.2	Grupa farmakoterapeutyczna	345
4.1.1.3	Kod ATC	345
4.1.1.4	Dostępne preparaty.....	345
4.1.1.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	346
4.1.1.6	Wskazania.....	348
4.1.1.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	349
4.1.1.8	Przeciwwskazania	350
4.1.1.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	350
4.1.1.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	357
4.1.1.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	358
4.1.1.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	359
4.1.2	Opis komparatora – Humira® (adalimumab)	360
4.1.2.1	Zagadnienia rejestracyjne	360
4.1.2.2	Grupa farmakoterapeutyczna	360
4.1.2.3	Kod ATC	360
4.1.2.4	Dostępne preparaty.....	360
4.1.2.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	360
4.1.2.6	Wskazania.....	362
4.1.2.7	Dawkowanie i sposób podawania.....	363
4.1.2.8	Przeciwwskazania	364
4.1.2.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	364
4.1.2.10	Ciąża i laktacja	371
4.1.2.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	372
4.1.2.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	373
4.1.3	Opis komparatora – Remicade® (infliksymab)	374
4.1.3.1	Zagadnienia rejestracyjne	374
4.1.3.2	Grupa farmakoterapeutyczna	374
4.1.3.3	Kod ATC	374
4.1.3.4	Dostępne produkt leczniczy.....	374
4.1.3.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	374
4.1.3.6	Wskazania.....	376

4.1.3.7	Dawkowanie i sposób podawania	377
4.1.3.8	Przeciwwskazania	379
4.1.3.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	379
4.1.3.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	387
4.1.3.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	388
4.1.3.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	388
4.2	Status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu łuszczycy	389
4.3	Opis skal	390
4.3.1	EQ-5D	390
4.3.2	SF-36	390
4.3.3	DLQI (Dermatology Life Quality Index)	390
4.3.4	PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	391
4.3.5	NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)	391
4.3.6	PSSI	391
4.3.7	PDI	392
4.3.8	HADS-A-D	392
4.3.9	VAS	393
4.4	Badania włączone do analizy klinicznej ustekinumabu	394
4.4.1	Badania RCT	394
4.4.2	Badania obserwacyjne	396
4.4.3	Badania oceniające efektywność praktyczną	396
4.4.4	Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim	396
4.4.4.1	Etanercept	396
4.4.4.2	Infliksymab	397
4.4.4.3	Adalimumab	398
4.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	399
4.6	Opis utraty chorych w badaniach oceniających inne leki biologiczne uwzględnione w porównaniu pośrednim	402
4.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend użytych w strategii wyszukiwania	405
4.8	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej	408
4.10	Spis tabel	428
4.11	Spis wykresów	434

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

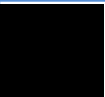
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wykaz skrótów

AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>
ACE	<i>angiotensin-converting-enzyme</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	adalimumab
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i>)
AT	populacja chorych kontynuujących leczenie w danym punkcie czasowym (z ang. <i>as treated</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AZA	azatiopryna
BCG	szczepionka przeciw gruźlicy, <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
BSA	obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
CBM	<i>China Biomedical Literature Database</i>
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CNKI	<i>China Academic Journal Full-text Database</i>
CR	odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete response</i>)
CRP	białko C-reaktywne
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DCERN	<i>Dermatology Clinical Effectiveness Research Network</i>
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EADV	<i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOW	co drugi tydzień (z ang. <i>every other week</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ETN	etanercept
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FHS	<i>The Framingham Heart Study</i>
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HLA	główny układ zgodności tkankowej (z ang. <i>Human leukocyte antigen</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)

HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICP	<i>International Congress on Psoriasis</i>
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IL	interleukina
INF	infliksymab
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
IV	dożylnie (z ang. <i>intravenously</i>)
LB	leczenie biologiczne
LM	leczenie miejscowe (zewnętrzne)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów (z ang. <i>psoriatic arthritis</i>)
MACEs	główne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (z ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MCMC	metoda łańcuchów Markova Monte Carlo
MCS	podskala wymiaru psychicznego (z ang. <i>Mental Component Score</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>mean difference</i>)
MID	minimalna istotna różnica (z ang. <i>minimal important difference</i>)
MOP	<i>methoxypsoralen</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>
NB UVB	fototerapia o wąskim zakresie fali (z ang. <i>narrowband UV-B</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NK	limfocyty typu <i>natural killer</i>
NMSC	nieczerniakowy nowotwór skóry (z ang. <i>nonmelanoma skin cancer</i>)
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBMC	jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (z ang. <i>peripheral blood mononuclear cells</i>)
PBO	placebo
PCS	Podskala wymiaru fizycznego jakości życia (z ang. <i>Physical Component Score</i>)
PDI	<i>Psoriasis Disability Index</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

PUVA	metoda fotochemioterapii (z ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
REMS	<i>Risk Evaluation and Mitigation</i>
RPLS	zespół odwracalnej leukoencefalopatii tylnej (z ang. <i>Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SC	podskórnice (z ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SID	<i>Society for Investigative Dermatology</i>
SLS	standardowe leczenie systemowe
TNF	czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
UST	ustekinumab
UV	promieniowanie ultrafioletowe
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VIP	<i>Chinese Scientific Journals Database</i>
WLQ	<i>Work Limitations Questionnaire</i>
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Stelara® (ustekinumab) w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA, w odniesieniu do innych leków biologicznych i placebo.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny ustekinumabu (uwzględniono tylko aktualne publikacje z dwóch ostatnich lat). Do analizy skuteczności klinicznej włączano wiarygodne badania kliniczne z randomizacją oceniające ustekinumab w porównaniu z lekami biologicznymi rekomendowanymi przez AOTM do leczenia łuszczycy lub placebo. Celem dodatkowej oceny włączano dalsze fazy badań RCT i próby obserwacyjne. Analizę efektywności praktycznej oparto na przeglądzie badań pragmatycznych i rejestrów chorych. Ze względu na konstrukcję prób klinicznych uwzględniano te obejmujące populację z łuszczycą umiarkowaną i ciężką.

Ze względu na brak badań z randomizacją porównujących wszystkie oceniane leki biologiczne ze sobą wykonano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej (model *mixed treatment comparison*, MTC).

Do obliczeń zaadaptowano hierarchiczny model bayesowski, opracowany przez *York Assessment Group*. W obliczeniach wykorzystano uporządkowany model probitowy, z uwagi na charakterystykę analizowanych danych (odpowiedź PASI), które można przedstawić w postaci rozłącznych i uporządkowanych kategorii (na przykład PASI < 50%, PASI 50-74%, PASI 75-89% oraz PASI ≥ 90%). Model efektów losowych (*random effect*) został wykorzystany w głównym wariancie przeprowadzonej analizy, natomiast wyniki modelu efektów stałych (*fixed effect*) przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. W ramach walidacji wyników analizy podstawowej, a także przy analizie bezpieczeństwa wykorzystano standardowy bayesowski model logitowy MTC dla zmiennej binarnej. Wspomniane modele implementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na dalszych fazach badań RCT i innych próbach obserwacyjnych.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 9 badań wtórnych opisujących najnowsze (z lat 2011-2012) przeglądy systematyczne i metaanalizy badań pierwotnych: *Croxtall 2011*, *Laws 2011*, *Lucka 2012*, *Reich 2012*, *Ryan 2011*, *Szepietowski 2011*, *Tan 2011*, *Tzellos 2012* i *Wu 2011*. Badania te potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioski na temat efektywności ocenianych schematów leczenia.

Ustekinumab vs etanercept – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy skuteczności klinicznej włączono 1 wiarygodne badanie z randomizacją *ACCEPT* (opisane w publikacji *Griffiths 2010*) porównujące efektywność kliniczną ustekinumabu z etanerceptem w wysokiej

dawce (2 × 50 mg/tydz.) u 903 chorych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą, u których występowała nieadekwatna odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do co najmniej jednego leczenia systemowego. Ocenę porównawczą między lekami biologicznymi wykonano w okresie 12 tygodni, stosowanie ustekinumabu przedłużając do 64 tygodni u chorych bez oczekiwanej odpowiedzi na leczenie lub z nawrotem objawów. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ustekinumabu z adalimumabem lub inflixymabem.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej w porównaniu do etanerceptu w okresie 12 tygodni obserwacji.

W przypadku ustekinumabu w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI – *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75) było znacznie wyższe i stanowiło 119% tego prawdopodobieństwa w porównaniu do grupy etanerceptu: $RB_{PASI\ 75} = 1,19$ (95% CI: 1,04; 1,35); $NNT_{PASI\ 75} = 10$ (95% CI: 6; 43). Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej ustekinumabu, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%: $RB_{PASI\ 90} = 1,58$ (95% CI: 1,21; 2,05); $NNT_{PASI\ 90} = 8$ (95% CI: 5; 19). Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA (*Physician's Global Assessment*) było prawie 2-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce: $RB = 1,88$ (95% CI: 1,19; 2,97); $NNT = 14$ (95% CI: 8; 49). Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowiło 133% tego prawdopodobieństwa w grupie etanerceptu: $RB = 1,33$ (95% CI: 1,15; 1,54); $NNT = 7$ (95% CI: 5; 14).

Podobne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść ustekinumabu, obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikami PASI 75 i 90 w grupie ustekinumabu 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do etanerceptu i wyniosła:

$RB_{PASI\ 75} = 1,30$ (95% CI: 1,16; 1,46), $NNT_{PASI\ 75} = 6$ (95% CI: 5; 11); $RB_{PASI\ 90} = 1,94$ (95% CI: 1,55; 2,43), $NNT_{PASI\ 90} = 5$ (95% CI: 4; 7). W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie ustekinumabu 90 mg i wynosi odpowiednio: $RB = 3,03$ (95% CI: 2,08; 4,46); $NNT = 6$ (95% CI: 5; 9); oraz $RB = 1,44$ (95% CI: 1,27; 1,64); $NNT = 5$ (95% CI: 4; 7).

Ocena długoterminowa skuteczności klinicznej.

Pacjenci z grupy etanerceptu, u których w 12 tygodniu terapii nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź (PGA ≥ 3), byli kwalifikowani do dalszego leczenia otrzymując dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg w 16 i 20 tygodniu. Z kolei pacjenci z obu grup ustekinumabu, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, otrzymywali w 16 tygodniu jednorazowo dodatkowe wstrzyknięcie ustekinumabu zgodnie z wyjściowym dawkowaniem w swojej grupie (45 mg lub 90 mg). U pozostałych pacjentów w każdej z grup, u których w 12 tygodniu wystąpiła odpowiedź na leczenie (PGA ≤ 2) przerywano terapię, aż do momentu nawrotu choroby (PGA ≥ 3). Wówczas ponownie podawano dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w odstępie 4 tygodni w dawce 90 mg lub 45 mg. Okres obserwacji wyniósł łącznie 64 tygodnie.

Autorzy badania zauważyli, że spośród pacjentów z grupy etanerceptu, którzy po 12 tygodniach terapii wyjściowej nie odpowiedzieli na leczenie, u 48,9% oraz 23,4% pacjentów wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 i PASI 90, po rozpoczęciu leczenia ustekinumabem w dawce 90 mg w okresie kolejnych 12 tygodni. Ponadto u 40,4% pacjentów z grupy etanerceptu w tym okresie leczenia wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby (PGA ≤ 2).

Ponadto autorzy podali, że czas jaki upłynął do nawrotu objawów łuszczycy po zaprzestaniu aktywnego leczenia był ponad dwukrotnie dłuższy w przypadku ustekinumabu 45 mg i 90 mg w porównaniu z etanerceptem. Mediana tego czasu wyniosła odpowiednio: 14,4; 18,1; oraz 7,3 tygodnia.

Spośród 633 pacjentów ze wszystkich grup, leczonych ponownie ustekinumabem po wystąpieniu

nawrotu objawów łuszczycy, u 534 (88,6%) wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby (PGA \leq 2) w przeciągu 12 tygodni od ponownego podania ustekinumabu.

Bezpieczeństwo

Porównawcza ocena z etanerceptem (12 tygodni obserwacji). Obie dawki ustekinumabu były podobnie bezpieczne jak etanercept analizując w okresie 12 tygodni częstość występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, męczliwości, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i tych wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych.

W przypadku ustekinumabu 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do etanerceptu: RR = 3,32 (95% CI: 1,40; 7,88); NNH = 22 (95% CI: 12; 73). Natomiast przypadku ustekinumabu 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie ustekinumabu 45 mg i 90 mg, stanowiące odpowiednio 17% i 15% tego ryzyka w grupie etanerceptu: RR = 0,17 (95% CI: 0,09; 0,33); NNT = 5 (95% CI: 4; 7); oraz RR = 0,15 (95% CI: 0,09; 0,26); NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – ustekinumab 90 mg vs etanercept (w schemacie krzyżowym). W okresie leczenia ustekinumabem 90 mg w porównaniu do okresu leczenia etanerceptem obserwowano statystycznie istotnie niższą częstość jakichkolwiek działań niepożądanych oraz wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Znamienne rzadziej występowały także bóle

głowy, męczliwość, świąd, nudności i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – ustekinumab 45 mg i 90 mg w okresie 64 tygodni obserwacji.

Autorzy badania nie odnotowali znamienych różnic pomiędzy grupą wyższej i niższej dawki ustekinumabu w odniesieniu do częstości i rodzaju obserwowanych działań niepożądanych, w całym okresie 64 tygodni obserwacji. Najczęściej obserwowano zakażenia. Łącznie nieczerniakowy nowotwór skóry wystąpił u 9 chorych, a inne nowotwory złośliwe u 5.

Ustekinumab vs placebo – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy skuteczności klinicznej włączono 5 wiarygodnych badań z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną placebo, dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej. W czterech z nich (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*, *Igarashi 2012* i *PEARL* – 2274 uczestników) stosowano schemat podawania leku zalecany w ChPL, jednak nie wprowadzono dawkowania zależnego od masy ciała, tylko podawano dawkę ustaloną w wyniku randomizacji – 45 mg lub 90 mg, natomiast w próbie *Krueger 2007* (320 pacjentów) – chorzy otrzymywali jedną dawkę ustekinumabu lub 4 dawki podawane co tydzień (45 mg lub 90 mg). Z tego względu wyniki badania *Krueger 2007* przedstawiane były oddzielnie i nie były uwzględniane w porównaniu pośrednim.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej w porównaniu do placebo w 12 tygodniu obserwacji. Metaanaliza wyników włączonych badań (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*, *Igarashi 2012* i *PEARL*), wskazuje na istotnie statystycznie wyższą skuteczność kliniczną ustekinumabu w porównaniu do placebo.

W przypadku ustekinumabu w dawce 45 mg prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej co najmniej 75% poprawą kliniczną ocenianą wskaźnikiem PASI – *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75) było blisko 18-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo: $RB_{PASI75} = 17,76$ (95% CI: 12,33; 25,59); $NNT_{PASI75} = 2$ (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$. Statystycznie zna-

mienne wyniki obserwowano także w przypadku pozostałych parametrów, czyli poprawy o co najmniej 50%: $RB_{PASI\ 50} = 7,97$ (95% CI: 6,45; 9,84); $NNT_{PASI\ 50} = 2$ (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$; oraz o co najmniej 90%: $RB_{PASI\ 90} = 31,17$ (95% CI: 16,85; 57,65); $NNT_{PASI\ 90} = 3$ (95% CI: 3; 3); $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo całkowitej poprawy klinicznej (PASI 100) było prawie 75-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu w porównaniu do placebo: $RB_{PASI\ 100} = 74,86$ (95% CI: 15,02; 372,97); $NNT_{PASI\ 100} = 7$ (95% CI: 6; 8); $p < 0,0001$. Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości początkowej wynosi 70,49 (95% CI: 67,43; 73,55); $p < 0,0001$; co oznacza, że redukcja punktacji PASI była o blisko 71 punktów procentowych większa w grupie ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z placebo.

W przypadku ogólnej oceny lekarza (PGA) u znamiennej większości pacjentów w grupie ustekinumabu doszło do całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w porównaniu do placebo: $RB = 78,85$ (95% CI: 19,64; 316,47); $NNT = 5$ (95% CI: 5; 6); $p < 0,0001$. Także prawdopodobieństwa ustąpienia lub występowania jedynie minimalnych objawów było prawie 13-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w odniesieniu do placebo: $RB = 12,78$ (95% CI: 9,35; 17,46); $NNT = 2$ (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$. Z kolei ryzyko wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby było istotnie mniejsze w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowiło 8% tego ryzyka w grupie placebo: $RR = 0,08$ (95% CI: 0,05; 0,12); $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4); $p < 0,0001$. Nie odnotowano natomiast znamiennych różnic w ocenie stopnia zaawansowania łuszczycy paznokci według NAPSI, choć w grupie ustekinumabu obserwowano złagodzenie, a w grupie placebo pogorszenie zmian łuszczycowych, $MD = -10,6$ (95% CI: -56,78; 35,58) dla dawki 45 mg oraz $MD = -12,9$ (95% CI: -45,61; 19,81) dla dawki 90 mg ($p = 0,6541$ oraz $p = 0,4395$).

Ocena wpływu choroby na jakość życia określana kwestionariuszem DLQI wskazuje na znamienne większą poprawę w grupie ustekinumabu w porównaniu z placebo. Średnia ważona różnica zmian względem wartości wyjściowej wynosi -8,47 (95% CI: -9,67; -7,27); $p < 0,0001$; co oznacza w grupie leczonej ustekinumabem w dawce 45 mg większą o 8,47 punktu poprawę jakości życia pacjenta

w porównaniu z placebo. Także prawdopodobieństwo oceny przez pacjenta braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia jest ponad 12-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu: $RB = 12,65$ (95% CI: 8,80; 18,19); $NNT = 3$ (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$. Wartości różnicy zmian punktacji kwestionariusza PDI wyniosły -8,7 (95% CI: -12,24; -5,16), $p < 0,0001$, co oznacza, że lek znamiennej bardziej redukuje wpływ choroby na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo. W przypadku oceny jakości życia z użyciem kwestionariusza SF-36 w grupie chorych z mniejszą dawką ustekinumabu obserwowano istotnie większą poprawę jakości życia odnośnie stanu psychicznego pacjenta w porównaniu do grupy kontrolnej ($WMD = 3,82$ [95% CI: 2,04; 4,73]; $p < 0,0001$), z kolei różnice między tymi grupami w ocenie stanu fizycznego nie były znamienne, $WMD = 5,15$ (95% CI: -0,89; 11,20); $p = 0,0946$.

W ocenie wpływu leczenia na stopień ciężkości lęku i depresji odnotowano, że lek istotnie skuteczniej redukuje nasilenie tych objawów w porównaniu do placebo (dla obu porównań $p < 0,001$). Ponadto dane wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowej punktacji podskali HADS-A i HADS-D było istotnie wyższe dla ustekinumabu w dawce 45 mg niż w grupie placebo – odpowiednio $RB = 1,29$ (95% CI: 1,16; 1,43) i $RB = 1,19$ (95% CI: 1,11; 1,28).

W analizie wpływu stosowania ustekinumabu na produktywność chorych odnotowano istotnie większą medianę procentowej poprawy produktywności według skali VAS w grupie leku w porównaniu do grupy kontrolnej – zarówno w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, jak i pacjentów, u których w ciągu 4 tygodni przed początkiem badania stwierdzono przynajmniej 1 dzień absencji w pracy, odpowiednio 72,6% vs 0% oraz 81,6% vs 10,6%; dla obu $p < 0,001$. Również ryzyko wystąpienia co najmniej jednego dnia absencji w pracy było o 76% niższe dla ustekinumabu niż w grupie kontrolnej – $RR = 0,24$ (95% CI: 0,10; 0,56), $p < 0,001$, $NNT = 17$ (95% CI: 10; 35). Średnia poprawa ograniczeń zawodowych w grupie chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg była istotnie większa niż w grupie placebo we wszystkich domenach kwestionariusza WLQ ($p < 0,001$).

Podobne, statystycznie istotne wyniki, obserwowano w przypadku oceny **ustekinumabu w dawce 90 mg vs placebo**. Odpowiedź kliniczna oceniana poszczególnym wskaźnikiem PASI w grupie aktywnej interwencji była wielokrotnie wyższa w porównaniu do placebo i wyniosła: $RB_{PASI\ 75} = 19,78$ (95% CI: 13,45; 29,09), $NNT_{PASI\ 75} = 2$ (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; $RB_{PASI\ 50} = 8,57$ (95% CI: 6,86; 10,70), $NNT_{PASI\ 50} = 2$ (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; $RB_{PASI\ 90} = 34,30$ (95% CI: 17,93; 65, 60), $NNT_{PASI\ 90} = 3$ (95% CI: 3; 3), $p < 0,0001$; $RB_{PASI\ 100} = 103,69$ (95% CI: 14,51; 740,87), $NNT_{PASI\ 100} = 7$ (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$. Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości początkowej dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo wynosi 72,24 punktów procentowych (95% CI: 65,69; 80,68); $p < 0,0001$.

W ogólnej ocenie lekarza prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy, a także ich ustąpienia lub występowania objawów minimalnych jest wielokrotnie wyższe w grupie ustekinumabu, odpowiednio: $RB = 106,67$ (95% CI: 21,44; 530,64); $NNT = 5$ (95% CI: 4; 5); $p < 0,0001$ oraz $RB = 14,33$ (95% CI: 10,26; 20,03); $NNT = 2$ (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$. Istotnie mniejsze w przypadku ustekinumabu 90 mg jest ryzyko wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby w porównaniu do placebo: $RR = 0,09$ (95% CI: 0,06; 0,14); $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4); $p < 0,0001$. Nie odnotowano natomiast znamienych różnic w ocenie stopnia zaawansowania łuszczycy paznokci według NAPSI, choć w grupie ustekinumabu obserwowano złagodzenie, a w grupie placebo pogorszenie zmian łuszczycowych, $MD = -12,9$ (95% CI: -45,21; 19,41).

Redukcja względem wartości wyjściowych wpływu choroby na jakość życia według DLQI była o 8,53 punktu większa w grupie ustekinumabu niż w grupie placebo (95% CI: 7,24; 9,82); $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo wystąpienia w ocenie pacjenta braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia było istotnie statystycznie wyższe w grupie ustekinumabu niż grupie kontrolnej: $RB = 12,66$ (95% CI: 8,81; 18,21), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$. Wartości różnicy zmian punktacji kwestionariusza PDI wyniosły -12,1 (95% CI: -16,40; -7,80), $p < 0,0001$, co oznacza, że lek znamienne bardziej redukuje wpływ choroby na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo.

W przypadku oceny jakości życia z użyciem kwestionariusza SF-36 w grupie chorych z większą dawką ustekinumabu obserwowano istotnie większą poprawę jakości życia w obu podskalach kwestionariusza SF-36: fizycznej (WMD = 3,89 [95% CI: 2,63; 5,15] i psychicznej (WMD = 3,80 [95% CI: 2,43; 5,17]), dla obu $p < 0,0001$.

W ocenie wpływu leczenia na stopień ciężkości lęku i depresji odnotowano, że lek w dawce 90 mg istotnie skuteczniej redukuje nasilenie tych objawów w porównaniu do placebo (dla obu porównań $p < 0,001$). Ponadto dane wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowej punktacji podskali HADS-A i HADS-D było istotnie wyższe dla ustekinumabu w dawce 90 mg niż w grupie placebo – odpowiednio $RB = 1,26$ (95% CI: 1,14; 1,40) i $RB = 1,20$ (95% CI: 1,12; 1,29).

W analizie wpływu stosowania ustekinumabu na produktywność chorych odnotowano istotnie większą medianę procentowej poprawy produktywności według skali VAS w grupie leku w porównaniu do grupy kontrolnej – zarówno w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, jak i pacjentów, u których w ciągu 4 tygodni przed początkiem badania stwierdzono przynajmniej 1 dzień absencji w pracy – odpowiednio 71,4% vs 0% oraz 78,4% vs 10,6%; dla obu $p < 0,001$. Również ryzyko wystąpienia konieczności co najmniej jednodniowej absencji w pracy było o 76% niższe dla ustekinumabu w dawce 90 mg niż w grupie kontrolnej – $RR = 0,24$ (95% CI: 0,10; 0,56), $p < 0,001$, $NNT = 17$ (95% CI: 10; 35). Średnia poprawa ograniczeń zawodowych w przypadku chorych przyjmujących lek w dawce 90 mg była znamienna większa niż u chorych otrzymujących placebo w trzech analizowanych domenach ($p < 0,001$), z wyjątkiem domeny ograniczeń fizycznych.

Ocena długoterminowa skuteczności klinicznej. We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie (*Igarashi 2012*, *PEARL*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*) po 12 tygodniu wszyscy pacjenci otrzymywali lek badany (randomizacja grupy placebo do ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg). Faza II, dotycząca długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku, trwała od 12 tygodnia do 16 (*PEARL*), do 28 (*PHOENIX 2*; u części pacjentów

z PASI 75, którzy nie zostali w tym badaniu włączeni do III fazy – 52 tygodnie), do 40 (*PHOENIX 1*) lub do 64 tygodnia (*Igarashi 2012*).

Autorzy wszystkich badań zauważyli, że skuteczność kliniczna ustekinumabu utrzymywała się w II fazie badania, wykazując tendencję wzrostową, osiągając maksymalną skuteczność w 20-24 tygodniu (odpowiednio: *PHOENIX 2* oraz *PHOENIX 1*, *Igarashi 2012* i *PEARL*). W 28 tygodniu analizowanych prób w grupie ustekinumabu 45 mg odsetek pacjentów z PASI 75 mieścił się w przedziale 69-73%; z PASI 50: 85-93%; z PASI 90: 42-60%; natomiast z PASI 100: 19-21%. W przypadku grupy ustekinumabu 90 mg wartości te wyniosły – PASI 75: 71-79%; PASI 50: 95-96%; PASI 90: 54-58%; PASI 100: 29-30%. U pacjentów wyjściowo otrzymujących placebo i w 12 tygodniu terapii włączonych do grup aktywnego leczenia, w 28 tygodniu wyniki były porównywalne z chorymi od początku leczonymi ustekinumabem. W badaniu *PHOENIX 1* obserwowane w 28 tygodniu wartości dotyczące odpowiedzi utrzymywały się do 40 tygodnia, gdy chorzy przeszli do fazy III badania. Podobnie w badaniu *PHOENIX 2*, u pacjentów, u których zaobserwowano poprawę kliniczną PASI 75 w 28 tygodniu terapii i którzy kontynuowali leczenie otrzymując ustekinumab co 12 tygodni, skuteczność kliniczna utrzymywała się na stałym poziomie do końca 52 tygodniowego okresu obserwacji. Również w badaniu *Igarashi 2012* stwierdzono, że wartości odpowiedzi utrzymywały się na stałym poziomie od 28 do 64 tygodnia próby, kiedy to chorzy rozpoczęli III etap badania polegający wyłącznie na ocenie bezpieczeństwa.

Porównanie terapii podtrzymującej i przerywanej.

W ramach fazy III w badaniu *PHOENIX 1* porównywano leczenie podtrzymujące ustekinumabem z leczeniem przerywanym. W 40 tygodniu pacjenci z wyjściowych grup ustekinumabu, z odpowiedzią na leczenie PASI 75 w okresie 28 i 40 tygodnia byli ponownie randomizowani do leczenia podtrzymującego lub przerywania terapii (podawanie placebo). Okres obserwacji trwał do 76 tygodnia. W grupie leczenia podtrzymującego skuteczność kliniczna mierzona wskaźnikami PASI 50, 75, 90 i PGA, a także mediana procentowej poprawy punktacji wskaźnika PASI oraz poprawa jakości życia DLQI utrzymywały się na stałym poziomie przez okres

przynajmniej 76 tygodni. Natomiast w grupie, w której przerwano leczenie doszło do pogorszenia objawów łuszczycy w przypadku oceny PASI ($p < 0,0001$), jak również pozostałych wskaźników. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku oceny jakości życia wg podskali fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 – w grupie chorych kontynuujących leczenie ustekinumabem wartości obserwowane w 12 tygodniu utrzymywały się do 52 tygodnia badania, podczas gdy w grupie chorych, którzy przegrali leczenie w 40 tygodniu terapii, uległy pogorszeniu.

Ocena intensyfikacji dawkowania u pacjentów z częściową odpowiedzią vs klasyczne dawkowanie.

W 28 tygodniu terapii chorzy z PASI od 50 do < 75 byli randomizowani do kontynuacji leczenia w schemacie co 12 tygodni lub intensyfikacji częstości dawkowania co 8 tygodni – III faza badania *PHOENIX 2* służąca ocenie intensyfikacji dawki. W 52 tygodniu terapii w przypadku grupy otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg statystycznie istotnie więcej pacjentów z grupy otrzymującej lek co 8 tygodni osiągnęło poprawę kliniczną PASI 75 w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek co 12 tygodni (odpowiednio 68,8% i 33,3%; $p = 0,004$). Podobne wyniki obserwowano również w przypadku wartości wskaźników PASI 50, PASI 90 oraz PGA. Zintensyfikowanie dawkowania u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie ustekinumabu 45 mg nie przyniosło efektu klinicznego w postaci wyższej skuteczności terapii.

Trzyletnia ocena skuteczności klinicznej.

Zarówno w populacji chorych wyjściowo odpowiadających na leczenie ustekinumabem, jak i populacji pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg w grupie ustekinumabu 45 mg lub > 100 kg w grupie ustekinumabu 90 mg, odnotowano, że kliniczna odpowiedź na leczenie ustekinumabem była trwała i generalnie utrzymała się na wysokim i stałym poziomie aż do 148 tygodnia terapii, podczas gdy u chorych przerywających leczenie obserwowano zmniejszenie odsetka odpowiedzi. Podobnie w przypadku oceny jakości życia odnotowano, że wśród pacjentów odpowiadających na leczenie w 40 tygodniu badania i kontynuujących leczenie ustekinumabem, klinicznie istotna poprawa jakości życia utrzymywała się na stałym poziomie aż do 3 roku terapii.

Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej na podstawie danych z badania Krueger 2007. We wszystkich analizowanych w 12 tygodniu badania punktach końcowych (średnia zmiana PASI, PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100, PGA = 0 lub 1, PGA = 0, średnia zmiana DLQI, DLQI = 0) w większości (wyjątek stanowi porównanie grupy chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg raz w tygodniu z placebo pod względem PASI 100 oraz PGA = 0) porównań zaobserwowano istotnie większą skuteczność ustekinumabu bez względu na schemat podawania w porównaniu do placebo (dla każdego z istotnych porównań $p < 0,001$).

Bezpieczeństwo

Porównawcza ocena z placebo (12 tygodni obserwacji). Zarówno w przypadku ustekinumabu 45 mg, jak i 90 mg ryzyko wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego nie było statystycznie różne w porównaniu do placebo. Natomiast pod względem przedwczesnego wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie niższe w grupie leczonej ustekinumabem 45 mg w odniesieniu do grupy kontrolnej: RR = 0,136 (95% CI: 0,041; 0,455); NNT = 44 (95% CI: 29; 95); $p = 0,0012$. W przypadku ustekinumabu 90 mg różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły statystycznej. Obie dawki ustekinumabu były równie bezpieczne jak placebo w okresie 12 tygodni także w przypadku poważnych działań niepożądanych, bólu stawów, kaszlu, bólu głowy, zapalenia nosa i gardła, zakażeń górnych dróg oddechowych, zakażeń ogółem, poważnych zakażeń, nowotworów (dotyczących i nie dotyczących skóry), zdarzeń sercowo-naczyniowych, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych (wzrost stężenia trójglicerydów we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatyninowej i wzrost aktywności ALT), hiperglikemii, eozynofilii, niedokrwistości, wyprysków, nieprawidłowej funkcji wątroby i łuszczycowych zmian stawów. Brak statystycznie różnic obserwowano także dla zestawienia ustekinumabu w dawce 90 mg i placebo pod względem częstości normalizacji stężenia białka CRP. Natomiast w przypadku pogorszenia objawów łuszczycy oraz świądu odnotowano, że ryzyko występowania tych działań niepożądanych jest

o odpowiednio 84% i 69% niższe wśród chorych leczonych ustekinumabem 45 mg niż chorych z grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,50); NNT = 8 (95% CI: 5; 19); $p = 0,0017$ oraz RR = 0,31 (95% CI: 0,12; 0,75); NNT = 6 (95% CI: 4; 20). W grupie leku w dawce 45 mg odnotowano także większe prawdopodobieństwo uzyskania normalizacji stężenia białka CRP w porównaniu do placebo: RB = 1,85 (95% CI: 1,14; 3,06), NNT = 6 (95% CI: 4; 25). Dla porównania dawki 90 mg ustekinumabu i placebo obliczone ryzyko względne wskazywało na mniejszą częstość świądu w przypadku aktywnej interwencji – RR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,63); NNT = 5 (95% CI: 3; 17). Z kolei metaanaliza liczby wstrzyknięć, po których wystąpiła reakcja miejscowa, wskazuje na statystycznie wyższe ryzyko w grupie ustekinumabu łącznie w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 2,59 (95% CI: 1,96; 3,42); NNH = 191 (95% CI: 142; 293); $p < 0,0001$.

Odnotowano jeden zgon w grupie badania *PHOENIX 2* otrzymującej ustekinumab 90 mg i żadnego w grupie placebo. Nie stwierdzono jednak statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 2,99 (95% CI: 0,25; 36,36). W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji na temat zgonów.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa w badaniach z randomizacją. Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w okresie obserwacji 76 tygodni w badaniu *PHOENIX 1*, 72 tygodni w próbie *Igarashi 2012*, 52 tygodni w badaniu *PHOENIX 2* oraz 36 tygodni w badaniu *PEARL*. Częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych wśród pacjentów kolejnych faz badania *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* i *PEARL* były podobne w obrębie grup, a także porównywalne do częstości zdarzeń niepożądanych obserwowanych w fazie porównania z placebo – z wyjątkiem zwiększenia częstości nieprawidłowych funkcji wątroby w próbie *PEARL*. W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* zaobserwowano, że całkowita częstość działań niepożądanych różniła się w kolejnych fazach badania, zgodnie z różnym czasem trwania okresu obserwacji. W próbach tych nie zanotowano wpływu wyższej dawki ustekinumabu na częstość działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do wycofania pacjenta z badania. Również dane w badaniu *Iga-*

rashi 2012 wskazują na to, że częstość większości działań niepożądanych nie różniła się znacznie między mniejszą i większą dawką ustekinumabu. W próbie tej obserwowano natomiast zwiększenie częstości występowania następujących działań niepożądanych w porównaniu do fazy badania z grupą placebo: działań niepożądanych ogółem, zapalenia nosogardzieli, zwiększonego stężenia trójglicerydów i aktywności fosfatazy kreatyninowej we krwi, a także alergii sezonowej, wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, grzybicy oraz zakażeń.

Ocena bezpieczeństwa w 3 letnim okresie obserwacji badania PHOENIX 1. Dane na temat wyników oceny bezpieczeństwa po 3 latach badania PHOENIX 1 przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych: *Gordon 2011*, *Kimball 2010* oraz *Bissonnette 2010*. W pierwszym z tych doniesień przedstawiono ocenę w grupie chorych odpowiadających na leczenie, natomiast w drugim – w podgrupie wyróżnionej ze względu na adekwatność interwencji do masy ciała, w ostatnim doniesieniu przedstawiono dodatkowe wyniki oceny parametrów laboratoryjnych w trzyletnim okresie obserwacji.

W doniesieniu *Gordon 2011* zaznaczono, że długoterminowe leczenie ustekinumabem było dobrze tolerowane. Po ponownej randomizacji, 87% oraz 83% chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg oraz 90 mg w grupie kontynuującej leczenie, doświadczyło przynajmniej jednego działania niepożądanego, w porównaniu do 93% oraz 92% u chorych przerywających terapię. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 3,9% oraz 3,6% chorych kontynuujących leczenie, oraz u 5,5% oraz 10,3% chorych przerywających leczenie (45 mg oraz 90 mg, odpowiednio), natomiast zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – u 5,2% chorych oraz 4,8% chorych z grupy 45 mg oraz 90 mg kontynuujących terapię, oraz u 5,5% i 3,4% z grupy przerywającej leczenie.

Z kolei w doniesieniu *Kimball 2010* zaznaczono, że ogółem u chorych częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 89,2% w grupie chorych kontynuujących leczenie, oraz 95,1% w grupie chorych przerywających leczenie; działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia 6,0%

oraz 7,4%, natomiast częstości poważnych działań niepożądanych – odpowiednio 2,4% oraz 9,9%.

W doniesieniu *Bissonnette 2010* przedstawiono dodatkowe wyniki oceny parametrów laboratoryjnych w okresie obserwacji do 3 lat. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w rozpatrywanych parametrach laboratoryjnych podczas trzyletniego okresu obserwacji.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań II oraz III fazy. Ogólna częstość zakażeń (*Kimball 2012a*) w okresie obserwacji do 4 lat wyniosła 101,66 oraz 95,53 zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla dawek 45 mg oraz 90 mg ustekinumabu. Poważne zakażenia występowały z częstością 0,80 (95% CI: 0,51; 1,21) oraz 1,32 (95% CI: 0,99; 1,73) zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla grup ustekinumabu 45 mg oraz 90 mg. Częstość występowania nowotworów skóry innych niż czerniaki (*Papp 2012*) w okresie obserwacji do 4 lat wynosiła 0,70 (95% CI: 0,43; 1,09) oraz 0,53 (95% CI: 0,33; 0,82) zdarzeń na 100 pacjento-lat. Częstość występowania pozostałych nowotworów wyniosła 0,63 (95% CI: 0,37; 1,00) oraz 0,61 (95% CI: 0,39; 0,91) zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla leku w dawce 45 mg oraz 90 mg i była podobna do oczekiwanej w populacji ogólnej: standaryzowany stosunek częstości wyniósł 1,06 (95% CI: 0,76; 1,43).

W okresie do 4 lat (*Reich 2012a*) ogółem działania niepożądane występowały z częstością 273,4 i 258,1 na 100 pacjento-lat dla ustekinumabu 45 i 90 mg. Częstość działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia była podobna dla obu tych dawek (2,8 i 2,7 na 100 pacjento-lat), podobnie częstość zakażeń w ocenie badaczy (101,7 i 95,5 na 100 pacjento-lat), z wyjątkiem półpaśca, który występował rzadziej u chorych otrzymujących mniejszą dawkę leku, 0,21 (95% CI: 0,08; 0,46) vs 0,66 (95% CI: 0,43; 0,97) na 100 pacjento-lat. Poważne działania niepożądane odnotowano z częstością 6,7 (95% CI: 5,8; 7,7) i 8,0 (95% CI: 7,2; 9,0) na 100 pacjento-lat dla ustekinumabu w dawce 45 i 90 mg. Stwierdzono 16 zgonów, ogółem ich częstość wyniosła 0,24 (95% CI: 0,13; 0,38) na 100 pacjento-lat. Częstość występowania nowotworów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazywała zmienność pomiędzy latami, jednak nie

zaobserwowano trendu zwiększenia jej w czasie. Częstość nowotworów innych niż czerniak u chorych stosujących ustekinumab w dawce 45 i 90 mg wyniosła odpowiednio 0,70 i 0,53 na 100 pacjento-lat, a innych nowotworów odpowiednio 0,63 i 0,61 na 100 pacjento-lat i była ona zbliżona do oczekiwanej częstości w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na łuszczycę: stosunek częstości wyniósł 1,06 (95% CI: 0,76; 1,43). Zaburzenia sercowo-naczyniowe raportowano odpowiednio z częstością 0,56 i 0,46 na 100 pacjento-lat. Zawał serca oraz udar mózgu występowały z mniejszą częstością niż oczekiwana w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na łuszczycę u chorych otrzymujących ustekinumab (bez względu na dawkę): stosunek częstości występowania tych zdarzeń w obu populacjach wyniósł 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81) przy oszacowaniu populacji ogólnej i chorych na łuszczycę na podstawie badania FHS, oraz 0,37 (95% CI: 0,24; 0,54), gdy oszacowanie to wykonano na podstawie bazy danych GPRD.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania Krueger 2007. Przynajmniej jedno działanie niepożądane odnotowano u podobnego odsetka chorych leczonych ustekinumabem (bez względu na schemat podawania) lub otrzymujących placebo (79% vs 72%). Cztery i trzy procent chorych stosujących odpowiednio ustekinumab (bez względu na schemat podawania) lub placebo zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu działań niepożądanych. W obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Różnic takich nie wykazano także odnośnie częstości poważnych działań niepożądanych (ogółem oraz dla każdego AE oddzielnie).

W większości obserwowanych działań niepożądanych nie wykazano znamienych różnic między analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku zaostrzenia łuszczycy oraz zaostrzenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów ryzyko występowania tych działań niepożądanych w grupie ustekinumabu bez względu na schemat podawania było o odpowiednio 80% i 89% mniejsze niż w grupie placebo – RR = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,78); NNT = 21 (95% CI: 8; 153) i RR = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,47); NNT = 15 (95% CI: 7; 47).

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania Krueger 2007. W badaniu Krueger 2007 częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po 20 tygodniu terapii, kiedy to pacjenci z grupy placebo otrzymali dodatkowe podanie ustekinumabu w dawce 90 mg, były porównywalne do zdarzeń obserwowanych w fazie porównania z placebo. Nie zanotowano związku pomiędzy wyższymi dawkami ustekinumabu i wyższą częstością działań niepożądanych lub zakażeń.

Ustekinumab – badania obserwacyjne

Dodatkową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą przeprowadzono na podstawie 5 badań obserwacyjnych typu pretest/posttest: *Laws 2012*, *Loo 2011*, *Patsatsi 2011*, *Rigopoulos 2011* i *Ruiz Salas 2012*, oraz jednej próby retrospektywnej na podstawie duńskiego rejestru leków biologicznych DERMBIO, z wyróżnioną grupą kontrolą, w której chorzy otrzymywali leki z grupy inhibitorów TNF α : *Clemmensen 2011*.

Skuteczność kliniczna

We wszystkich badaniach obserwacyjnych, z wyjątkiem próby *Rigopoulos 2011*, skuteczność stosowanego leczenia oceniano na podstawie odsetka chorych uzyskujących 75% redukcję wskaźnika PASI (PASI 75) i dodatkowo PASI 50 oraz PASI 90 (*Laws 2012*, *Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012*). Natomiast w populacji chorych ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci, włączonych do badań *Rigopoulos 2011* i *Patsatsi 2011* stosowano w tym celu wskaźnik NAPS. Autorzy poszczególnych badań przedstawili również wyniki dotyczące oceny jakości życia chorych z łuszczycą (*Laws 2012*, *Rigopoulos 2011*), jak również odsetka chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną (*Laws 2012*) i oceny długości okresu leczenia (*Clemmensen 2011*).

Zmniejszenie punktacji wskaźnika PASI. W wyniku zastosowania ustekinumabu większość chorych w poszczególnych badaniach uzyskiwała 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI, przy czym odsetek ten wzrastał w trakcie okresu leczenia (od 40-75% do około 90% odpowiednio w 12 i 36 tygodniu w próbach *Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012*). Również częstość występowania PASI 90 zwiększała się w analizowanym okresie leczenia – z około 58% do

76%, podczas gdy odsetek pacjentów z PASI 50 w 12 i 36 tygodniu był zbliżony i wynosił około 90-92% (*Ruiz Salas 2012*). Natomiast analiza w podgrupach pacjentów wykazała, że chorzy otrzymujący ustekinumab jako pierwszy lek biologiczny istotnie częściej uzyskiwali PASI 50 w 24 tygodniu leczenia, w porównaniu z grupą pacjentów z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii anty-TNF α , odpowiednio 100% vs 77,2%, $p = 0,0323$ (*Ruiz Salas 2012*).

Średnia punktacja lub redukcja wartości wskaźników PASI lub NAPSI. Ustekinumab wykazywał znamienne skutecznosc w zmniejszeniu rozleglosci i stopnia nasilenia objawow łuszczycowych ogółem i w obrębie paznokci (poprawa średniej wyjściowej punktacji wskaźników PASI z 24,4 [SD: 9,8] do 0,5 [SD: 1,2] punktu i NAPSI z 76,7 [SD: 40,5] do 2,3 [SD: 3,7] punktu w 40 tygodniu terapii, $p < 0,0001$ dla porównań wszystkich punktów czasowych w badaniu *Patsatsi 2011*). Podobne zmiany punktacji wskaźnika NAPSI po 40 tygodniach leczenia odnotowano w próbie *Rigopoulos 2011*, odpowiednio z 19,95 (SD: 7,924) do 2,00 (SD: 2,337) punktu, $p < 0,001$. W trakcie analizowanego okresu leczenia obserwowano także znamienne procentową redukcję punktacji obu powyższych wskaźników, wynoszącą w obu przypadkach około 98%, $p < 0,0001$ dla porównań wszystkich punktów czasowych względem średnich wyjściowych wartości.

Długość okresu leczenia. Był to główny punkt końcowy badania *Clemmensen 2011*. W grupie z ustekinumabem ryzyko zakończenia leczenia było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną, w której chorzy otrzymywali inhibitory TNF α , HR = 0,32 (95% CI: 0,15; 0,67), $p < 0,001$. Natomiast ryzyko zakończenia terapii ustekinumabem było znamienne wyższe w podgrupie chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-TNF α niż u pacjentów nie otrzymujących wcześniej leków z tej grupy, HR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,81).

Odpowiedź kliniczna. Odpowiedź kliniczna, zdefiniowana jako uzyskanie PASI 50 i 5-punktowej poprawy punktacji wskaźnika DLQI (oceniającego jakość życia u chorych z łuszczycą), wystąpiła u około 84% i 89% chorych otrzymujących ustekinumab odpowiednio przez 6 i 12 miesięcy (badanie *Laws 2012*).

Jakość życia. Stosowanie ustekinumabu wpływało na poprawę jakości życia chorych z łuszczycą, jak również pacjentów ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci (*Laws 2012, Rigopoulos 2011*). Jedynie autorzy drugiego badania podali informację, że średnia punktacja uzyskiwana przez chorych w kwestionariuszu oceny jakości życia była znamienne niższa po 40 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych, odpowiednio 10,00 (SD: 7,468) vs 48,15 (SD: 20,055) punktu, $p < 0,001$.

Bezpieczeństwo

Przedwczesne zakończenie leczenia. W większości włączonych badań nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących pacjentów przerywających leczenie ogółem. Jedynie autorzy próby *Clemmensen 2011* podali informację, że w trakcie okresu obserwacji (maksymalnie do 321 dni) powyższy punkt końcowy odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w grupie z ustekinumabem (4,2%) wobec 26,9% w grupie kontrolnej z inhibitorami TNF α .

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Jedynie w publikacjach *Patsatsi 2011* i *Ruiz Salas 2012* podano bezpośrednio informację, że żaden z pacjentów leczonych ustekinumabem nie zakończył terapii z powodu działań niepożądanych.

Poważne działania niepożądane lub działania niepożądane ogółem. Terapia ustekinumabem była dobrze tolerowana (*Patsatsi 2011, Rigopoulos 2011*). Działania niepożądane odnotowano łącznie u 10 chorych, natomiast poważne działania niepożądane (zagrożające życiu lub prowadzące do hospitalizacji) wystąpiły u kilku ($n = 3$) chorych (*Laws 2012*).

Poszczególne działania niepożądane. W trakcie leczenia ustekinumabem najczęściej obserwowano zakażenia (łącznie u 8 [4,7%] chorych w badaniach *Laws 2012, Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012*), w tym u 4 [2,3%] pacjentów stwierdzono zakażenie górnych dróg oddechowych. Ponadto łącznie u 6 [3,5%] chorych odnotowano objawy depresji lub zwiększoną masę ciała i dodatkowo jeden przypadek raka pęcherza moczowego (odnotowany 4 miesiące po zakończeniu leczenia ustekinumabem i uznany za poważne działanie niepożądane).

Ustekinumab – ocena efektywności praktycznej

Odnaleziono jedno badanie retrospektywne kohortowe w oparciu o dane z austriackiego rejestru chorych na łuszczycę, *Inzinger 2011*, porównujące terapię PUVA z innymi lekami systemowymi (m.in. lekami biologicznymi) w leczeniu łuszczycy oraz badanie przekrojowe *Gelfand 2012*, w którym oceniano skuteczność kliniczną stosowania leków systemowych i fototerapii UVB o wąskim zakresie fali (NB UVB) u chorych z łuszczycą plackowatą, leczonych w ramach sieci 8 ośrodków medycznych DCERN (*Dermatology Clinical Effectiveness Research Network*).

Skuteczność kliniczna

W badaniu *Inzinger 2011* spośród ocenianych leków biologicznych odsetek chorych uzyskujących PASI 90, PASI 75 i PASI 50 był największy u chorych leczonych infliksymabem (odpowiednio 71%, 100%, 100%), a następnie ustekinumabem (odpowiednio 39%, 67%, 89%), a dla pozostałych leków biologicznych częstość poszczególnych odpowiedzi była niższa. W przypadku całkowitej remisji, najczęściej była ona uzyskiwana u chorych leczonych infliksymabem (29%), podczas gdy dla pozostałych leków częstość wynosiła 3-6% (6% dla ustekinumabu). Autorzy badania nie wykonywali porównania pomiędzy poszczególnymi lekami biologicznymi. W przypadku porównania z PUVA (analiza *ITT-as observed*) wykazano, że częstość uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi (całkowita remisja, PASI 90, PASI 75) jest mniejsza dla chorych leczonych ustekinumabem (oraz innymi lekami biologicznymi) niż PUVA, jedynie dla infliksymabu wyniki nie były statystycznie znamienne. Dla bardziej konserwatywnej analizy *post-hoc* (tzw. *worst-case scenario analysis*), PUVA okazała się istotnie lepsza od etanerceptu ($p = 0,0037$). W przypadku częstości występowania PASI 50 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PUVA a którąkolwiek terapią biologiczną.

W badaniu *Gelfand 2012* oceniano skuteczność kliniczną wybranych leków systemowych (adalimumabu, etanerceptu, ustekinumabu oraz metotreksatu) i fototerapii UVB o wąskim zakresie fali u chorych z łuszczycą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. *real-life*). Głównym punk-

tem końcowym próby była ocena odsetka chorych uzyskujących wynik 0 lub 1 w ocenie PGA, co zdefiniowano jako całkowite ustąpienie lub minimalne objawy choroby. Autorzy badania nie przeprowadzili bezpośrednich porównań ocenianych leków biologicznych (tj. adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu), gdyż jako kontrolę zastosowali terapię metotreksatem.

Ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy najczęściej obserwowano w terapii adalimumabem, u 47,7% (95% CI: 39,5%; 56,0%) pacjentów. Drugim pod względem skuteczności lekiem biologicznym był ustekinumab, którego stosowanie skutkowało uzyskaniem wyniku 0 lub 1 w ocenie PGA przez 36,1% (95% CI: 25,1%; 48,3%) chorych. Kolejny w rankingu skuteczności był etanercept (34,2% [95% CI: 27,5%; 41,4%]). W przypadku pozostałych ocenianych interwencji (fototerapia UVB o wąskim zakresie fali, metotreksat) całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wystąpiły u mniejszego odsetka chorych (około 24-27%). Częstość występowania ocenianej odpowiedzi zwiększała się wraz z długością okresu stosowania ustekinumabu (≥ 3 miesięcy), podczas gdy w grupie adalimumabem pozostawała na stabilnym poziomie, a w przypadku terapii etanerceptem różnice w skuteczności utraciły znamienność statystyczną.

Metaanaliza sieciowa oraz porównanie pośrednie leków biologicznych

Celem porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu oraz innych leków biologicznych dostępnych w Polsce, stosowanych w leczeniu łuszczycy zwyczajnej, wykonano przegląd systematyczny badań RCT oceniających ustekinumab, infliksymab, adalimumab oraz etanercept w leczeniu dorosłych chorych z ciężką łuszczycą zwyczajną, w porównaniu do placebo lub jednego z tych leków. W porównaniu pośrednim uwzględniono 5 badań RCT dotyczących ustekinumabu, cztery z nich (*Igarashi 2012*, *PEARL*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*) porównywały ten lek z placebo, a w jednym bezpośrednio z etanerceptem (*ACCEPT*). Włączono także osiem badań z randomizacją oceniających etanercept w dawce 25 mg lub 50 mg dwa razy w tygodniu (*Bagel 2011*, *CONSORT*, *Gottlieb 2003a*, *Gottlieb 2011*, *Leonardi 2003*, *Strober 2011*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*),

pięć prób klinicznych przedstawiających dane dla infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg masy ciała (*Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010*) oraz cztery dotyczących adalimumabu w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (*Asahina 2010, CHAMPION, Gordon 2006, REVEAL*).

Ocenę skuteczności uwzględnianych interwencji rozpatrywano w kontekście uzyskania określonej poprawy objawów chorych według kryteriów PASI, w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

Chorzy otrzymujący infliksymab najczęściej uzyskiwali co najmniej 75% poprawę PASI (81% chorych), drugi w kolejności był ustekinumab (73% chorych), a następnie adalimumab (59% chorych). Ostatni w rankingu skuteczności był etanercept – lek w dawce 50 oraz 25 mg zajął odpowiednio 4 i 5 miejsce, z odsetkiem chorych uzyskujących PASI 75 wynoszącym odpowiednio 51% oraz 40%. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej placebo wynosiło 4%.

W porównaniu do placebo, każdy z analizowanych leków biologicznych charakteryzował się znamienne wyższą skutecznością. Ustekinumab był drugim (po infliksymabie) lekiem w rankingu skuteczności – korzyść względna uzyskania PASI 75 wyniosła w jego przypadku 17,64 (95% CI: 14,71; 21,00), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), wynik był znamieny statystycznie. Podobny trend zaobserwowano w przypadku obliczenia OR w modelu logitowym – ustekinumab był drugi w kolejności z ilorazem szans wynoszącym 58,55 (95% CI: 37,50; 90,76).

Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej ustekinumab było o 10% mniejsze, niż w przypadku infliksymabu, jednak otrzymane wyniki nie były znamienne statystycznie: RB = 0,90 (95% CI: 0,76; 1,04). W porównaniu do pozostałych leków biologicznych, ustekinumab w sposób znamieny zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej 75% poprawy według PASI: było ono większe o 24% w porównaniu do adalimumabu, o 44% w porównaniu do etanerceptu 50 mg oraz o 87% w porównaniu do etanerceptu 25 mg.

Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było stosunkowo

niskie w przypadku analizowanych leków biologicznych. Najniższe obserwowano w grupach otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz 90 mg, odpowiednio 0,15% oraz 0,63%. Kolejnym lekiem w rankingu ryzyka wystąpienia opisywanego działania niepożądanego był etanercept 25 mg (0,63%), a następnie adalimumab (1,16%), etanercept 50 mg (1,54%) oraz infliksymab (2,04%). W grupie otrzymującej placebo ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosło 0,86%.

W porównaniu do placebo, jedynie w przypadku ustekinumabu 45 mg stwierdzono znamienne statystycznie różnice – lek ten zmniejszał ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych o około 82%: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,47), NNT = 142 (95% CI: 89; 290).

Ustekinumab w dawce 45 mg zmniejszał ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do pozostałych leków biologicznych (w tym również ustekinumabu 90 mg) i większość uzyskanych wyników była znamienna statystycznie (z wyjątkiem porównania z etanerceptem 25 mg). W grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było mniejsze o 72% niż w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg, o 81% mniejsze niż w grupie adalimumabu, o 89% w porównaniu do etanerceptu 50 mg oraz o 91% w porównaniu z infliksymabem.

Wnioski

Ustekinumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące interleukinę 12 i 23, zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg charakteryzuje się statystycznie istotnie wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce w okresie 12 tygodni w leczeniu łuszczycy, u chorych nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie systemowe, lub z nietolerancją / przeciwwskazaniami do tego leczenia. Wskazuje na to analiza poszczególnych punktów końcowych: PASI 75, PASI 90, oraz PGA, dokonana na podstawie wiarygodnego, dużego badania klinicznego z randomizacją. W porównawczej analizie bezpieczeństwa, częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych w

grupie ustekinumabu były zbliżone w odniesieniu do grupy etanerceptu. Różnice zaobserwowano w przypadku znamienne większego ryzyka bólów pleców w grupie ustekinumabu 45 mg. Z kolei ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku było znacząco niższe w przypadku obu dawek ustekinumabu w porównaniu do etanerceptu.

Ustekinumab zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg, charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do placebo w okresie 12 tygodni u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą. Wskazuje na to analiza poszczególnych punktów końcowych: poprawy klinicznej ocenianej wskaźnikiem PASI 75, PASI 50, PASI 90, PASI 100; ogólnej odpowiedzi ocenianej przez lekarza – PGA, oraz jakości życia związanej ze zdrowiem – DLQI, dokonana na podstawie wiarygodnych, dużych badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. W długoterminowej ocenie skuteczności, obejmującej okres do 3 lat, obserwowana odpowiedź na leczenie utrzymuje się na względnie stałym poziomie przy dawkowaniu co 12 tygodni. W porównawczej analizie bezpieczeństwa (w okresie obserwacji do 4 lat), częstość zda-

rzeń niepożądanych w grupie ustekinumabu była zbliżona w odniesieniu do grupy placebo. Różnice zaobserwowano w przypadku znamienne większego ryzyka jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie ustekinumabu 45 mg, jak również ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku w grupie ustekinumabu łącznie. W długoterminowej analizie bezpieczeństwa częstości zdarzeń były porównywalne do tych z fazy placebo. Ocena ciężkich, ale rzadkich działań niepożądanych wymaga dalszej obserwacji dużych grup pacjentów.

Spośród leków biologicznych, jedyne ustekinumab został porównany bezpośrednio w ramach próby z randomizacją z innym lekiem biologicznym – etanerceptem. Metaanaliza sieciowa wykonana w ramach porównania pośredniego leków biologicznych wskazuje na wysoką skuteczność ustekinumabu, który ustępuje tylko infliksymabowi – natomiast przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych występuje znacznie rzadziej w przypadku zastosowania ustekinumabu.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania ustekinumabu (*Stelara*®) w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych, w programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Łuszczycyca (ICD-10: L40)

Łuszczycyca jest niezakaźną chorobą grudkowo-złuszczającą związaną z procesami zapalno-proliferacyjnymi w skórze, o przebiegu przewlekłym i nawrotowym (*Kowzan-Korman 2003*). Należy do grupy chorób autoimmunologicznych, o charakterze dziedzicznym. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, aczkolwiek wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia (*Łuczowska 2005*).

[Redacted text block consisting of multiple lines of black bars]

1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia

Przebieg choroby jest uzależniony od różnych czynników środowiskowych, w wielu przypadkach zmiany łuszczycowe ustępują w okresie letnim, nasilając się zimą (Schön 2005). Coraz większe znaczenie w powstawaniu i utrzymywaniu się zmian łuszczycowych przypisuje się mechanizmom immunologicznym zależnym od limfocytów T (głównie Th1). Dochodzi do aktywacji, proliferacji oraz pobudzania tych komórek do uwalniania cytokin prozapalnych sprzyjających nadmiernej proliferacji keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszenia i nieprawidłowości w ich cyklu dojrzewania, co stanowi istotę procesu chorobowego. Następstwem przyspieszonego i niepełnego rogowacenia jest parakeratoza (Kowzan-Korman 2003, Lebwohl 2003, Łuczowska 2005, Schön 2005).

Łuszczycyca ma podłoże genetyczne. U około 30% pacjentów występują przypadki zachorowań w rodzinie. Prawdopodobieństwo wystąpienia łuszczycy, w przypadku gdy jeden z rodziców był dotknięty chorobą, wynosi 25% (Peters 2000, Łuczowska 2005). Łuszczycyca jest chorobą warunkowaną wielogenowo, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący z niekompletną penetracją genu. Najsilniejszy związek statystyczny choroby stwierdzono w odniesieniu do allelu HLA-Cw6. Opierając się na badaniach genetycznych wyróżniono dwa typy łuszczycy (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005):

- Typ I (tzw. młodzieńczy, dziedziczny) z początkiem choroby przed 30 r.ż. Ten typ łuszczycy charakteryzują rozległe, wysiewne zmiany, ciężki przebieg, liczne nawroty i skłonność do erytrodemii. Nie stwierdza się natomiast łuszczycy krostkowej. Często występuje wśród członków rodziny. Ten typ jest związany w 80% z występowaniem antygenu HLA-Cw6. Typ I dotyczy ponad 75% wszystkich przypadków łuszczycy (Langley 2005);
- Typ II (tzw. dorosłych, sporadyczny) z początkiem choroby pomiędzy 50 a 70 r.ż., ujemnym wywiadem rodzinnym, łagodniejszym przebiegiem i słabym związkiem z HLA (tylko u 15% chorych). Ta postać choroby stanowi ok. 25% przypadków łuszczycy zwykłej.

Do zapoczątkowania „reakcji łuszczycowej” u pacjenta predysponowanego genetycznie dochodzi najczęściej pod wpływem czynnika wyzwalającego – endo- lub egzogenego. Pierwszy wysiew łuszczycy u młodych osób często obserwuje się po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła lub górnych dróg oddechowych (ok. 44% pacjentów). Istniejące ogniska bakteryjne (np. migdałki, zęby, zatoki, układ moczowo-płciowy) mogą prowokować nie tylko pierwszy rzut choroby, ale także powodować kolejne jej nawroty. Mechanizm prowokacji łuszczycy przez zakażenie zachodzi prawdopodobnie przy udziale tzw. superantygenów, którymi mogą być antygeny bakteryjne, wirusowe, drożdżakowe czy

pasożytnicze. Nawrót choroby mogą również wyzwać niektóre leki: pochodne litu, leki przeciwwzmnicze, β -blokery, ACE-inhibitory, niesteroidowe leki przeciwzapalne, salicylany, a także substancje biologicznie czynne – interferony czy interleukiny. Wiadomo również, że nagłe odstawienie steroidoterapii systemowej może prowokować rozwój łuszczycy krostkowej (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005).

Do innych czynników wyzwalających należy stres psychiczny. Jest on bardzo często podawanym przez pacjentów bodźcem wywołującym wysiewy łuszczycy. Liczne badania naukowe potwierdzają silną zależność pomiędzy stanem ośrodkowego układu nerwowego, a przebiegiem choroby. Wśród dodatkowych czynników mogących indukować zmiany łuszczycowe można wymienić czynniki endokrynne, nieprawidłową dietę, alkohol, palenie papierosów, urazy mechaniczne (Łuczowska 2005, Christophers 2007). Szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej chorobowo skóry może doprowadzić do powstania w miejscu jego zadziałania wysiewu nowych zmian łuszczycowych. Zjawisko to nazywane jest objawem Koebnera, występuje u ok. 25% pacjentów. Zmiany chorobowe pojawiają się w miejscu urazu w ciągu 7-14 dni (Łuczowska 2005).

1.2.1.3 Objawy

Łuszczycy objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, żywoczerwonych grudek, pokrytych srebrzystymi łuskami. Na podstawie różnorodności morfologicznej wykwitów skórnych (ich wielkości, kształtu i lokalizacji) oraz przebiegu choroby wyróżniono (Łuczowska 2005):

- łuszczycę zwykłą (z łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (z łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (z łac. *psoriasis arthropatica*),
- erythrodermię łuszczycową (z łac. *erythrodermia psoriatica*).

W typowym obrazie łuszczycy zwykłej zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan i wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolicy krzyżowej. Łuszczycy może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała, włączając narządy płciowe zewnętrzne, okolice odbytu i szparę międzypośladową. W każdym z głównych typów łuszczycy zmianom skórnym mogą towarzyszyć zmiany paznokciowe. Łuszczycę paznokci obserwuje się u ok. 1/3 pacjentów, odsetek ten zwiększa się w przypadku łuszczycy krostkowej i stawowej. Zmiany częściej dotyczą paznokci rąk – 50% pacjentów niż stóp – 35% pacjentów. Zmiany paznokciowe mogą być również jedynymi objawami w przebiegu choroby (Łuczowska 2005, Schön 2005).

Łuszczycza krostkowa może towarzyszyć typowym dla łuszczycy zwykłej zmianom skórny, może rozwinąć się na jej podłożu w przebiegu silnego stanu zapalnego, może w końcu występować jako czysta, odmienna postać łuszczycy. Występuje częściej u kobiet, ma mniejszy związek z antygenami HLA niż łuszczycza zwykła, rozwija się w późniejszym wieku, często towarzyszy cukrzycy i chorobom tarczycy, obserwuje się jej silny związek z paleniem papierosów. W obrębie tego typu wyróżnia się uogólnioną łuszczycę krostkową typu von Zumbusch – to najcięższa postać łuszczycy, często prowadząca do uogólnienia zmian skórnych (erythrodermii), przebiegająca z objawami ogólnymi (gorączka, złe samopoczucie, bóle stawowe). Skóra jest żywoczerwona, bolesna, pokryta rozległymi skupiskami drobnych, jałowych krostek. Krosty mogą zlewać się w ropne pęcherze, które złuszczają się w miarę przysychania. Łuszczycza stawowa rozwija się u 5–30% pacjentów ze zmianami skórny, a u ok. 10–15% dolegliwości stawowe wyprzedzają zmiany skórne nawet o wiele lat. Zapalenie stawów może rozwinąć się bez zmian skórnych. Wśród odmian łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) można wyróżnić: asymetryczne ŁZS (najczęstsza postać, może dotyczyć jednego lub niewielkiej liczby stawów), symetryczne ŁZS (klinicznie przypominające RZS, z zajęciem zarówno małych, jak i dużych stawów), łuszczycowe zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (częstsze u mężczyzn, mogą być zajęte również stawy obwodowe, czasami dołączają zmiany w oku) (Łuczowska 2005).

1.2.1.4 Stopnie ciężkości łuszczycy

Zgodnie z opinią *National Psoriasis Foundation* łuszczycę klasyfikować można jako łagodną, umiarkowaną oraz ciężką, w zależności od zajętej powierzchni ciała (z ang. *Body Surface Area – BSA*). Szczegółowe kryteria pozwalające ocenić stopień ciężkości choroby zestawiono w tabeli poniżej. Powierzchnia dłoni dorosłego człowieka stanowi w przybliżeniu 1% powierzchni jego ciała (NPF 2012).

Tabela 1. Stopnie ciężkości łuszczycy wg *National Psoriasis Foundation* (NPF 2012).

stopień ciężkości łuszczycy	zajęta powierzchnia ciała (BSA)
łagodna	< 3%
umiarkowana	3 – 10%
ciężka	> 10%

1.2.1.5 Leczenie

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia (Kowzan-Korman 2003).

Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej należy rozważyć zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii (*Schön 2005*).

1.2.1.5.1 Leczenie zewnętrzne

Leczenie zewnętrzne przebiega w dwóch fazach. Najpierw stosuje się leki złuszczające, zawierające 5-10% kwas salicylowy lub mocznik z dodatkiem 3-5% siarki, które w ciągu 1-3 dni powodują usunięcie łuski. Połączenie kwasu salicylowego z mocznikiem powoduje lepsze nawodnienie i złuszczenie warstwy rogowej oraz uwalnianie kwasu salicylowego do skóry, a skojarzenie z kortykosteroidami zwiększa ich wchłanianie i poprawia efekt terapeutyczny (*Kowzan-Korman 2003*).

Jednak przy długotrwałym stosowaniu preparatów kwasu salicylowego na duże powierzchnie skóry (szczególnie pod okluzją i w wypadku dzieci) należy pamiętać o możliwości toksycznego działania ogólnoustrojowego (*Łuczowska 2005*).

Po zastosowaniu leczenia złuszczającego, wprowadza się leki redukujące, bezpośrednio oddziałujące na nadmierną proliferację i hamujące stan zapalny. Lekiem z wyboru w leczeniu łuszczycy jest cignolina stosowana w stężeniach od 0,03% do 2% w postaci gotowych i robionych preparatów. Zmniejsza ona aktywność mitotyczną naskórka i powoduje zwykle długą remisję, ale z powodu uciążliwości stosowania (silne działanie drażniące, przebarwienia skóry, plamienie odzieży) nie jest preparatem chętnie używanym przez pacjentów w warunkach leczenia domowego (*Kowzan-Korman 2003*). Cignolina stosowana jest bądź w monoterapii lub w skojarzeniu z fototerapią. Działanie podobne do cignoliny wykazują dziegcie (*Łuczowska 2005*).

W warunkach ambulatoryjnych najczęściej stosowaną grupą leków są kortykosteroidy, które szybko doprowadzają do poprawy stanu skóry. Wadą tych preparatów jest krótki czas remisji oraz zjawisko zmniejszania się ich skuteczności w miarę stosowania, co wymusza używanie coraz silniejszych preparatów. Po dłuższym czasie obserwuje się u chorych szereg działań niepożądanych: zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, trądzik posteroïdowy, zmiany typu *dermatitis perioralis*, zwiększenie podatności skóry na zakażenie oraz działanie ogólnoustrojowe związane z wchłanianiem się leku do krwiobiegu (*Kowzan-Korman 2003*).

Pochodne witaminy D3 – kalcipotriol, takalcitol i kalcitriol stanowią jedną z najważniejszych grup preparatów stosowanych we współczesnym leczeniu zewnętrznym łuszczycy. Działają antyproliferacyjnie, immunomodulująco i przeciwzapalnie (*Łuczowska 2005*). W czasie kuracji konieczne jest ograniczenie ilości preparatu i powierzchni leczonych zmian, gdyż głównym działaniem ubocznym

tych leków jest wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Ostrożnie należy je stosować również w obrębie skóry owłosionej głowy i twarzy, gdyż wykazują miejscowe działanie drażniące. Znaczną poprawę kliniczną uzyskuje się poprzez łączenie tych preparatów z naświetlaniem promieniowaniem nadfioletowym (UV), szczególnie UVB. W miejscowym leczeniu łuszczycy znalazł też zastosowanie retinoid – Tazaroten. Normalizuje on akantozę, działa przeciwproliferacyjnie oraz przeciwzapalnie (Kowzan-Korman 2003).

1.2.1.5.2 Światłolecznictwo

Najstarszą metodą leczenia zaawansowanych postaci łuszczycy jest fototerapia. Naświetlanie promieniami UVB o szerokim zakresie długości fali wywołuje długie okresy remisji, przy nieznacznych działaniach niepożądanych (Kowzan-Korman 2003). Promieniowanie to działa bardziej powierzchownie, ograniczając się do oddziaływania na naskórek. Dla zwiększenia efektu terapeutycznego stosuje się skojarzenie UVB-terapii z dziegciami (metoda Goeckermana) lub z dziegciami i cignoliną (metoda Ingrama), a także z pochodnymi witaminy D3 (Łuczowska 2005).

Fotochemioterapia polega na podawaniu doustnym lub zewnętrznym psoralenów i naświetlaniu skóry promieniami UVA o długości 320-400 nm (tzw. PUVA) (Kowzan-Korman 2003). Promieniowanie UVA działa nie tylko na procesy toczące się w naskórku, ale oddziałuje również na skórę właściwą, wywołując silne działanie immunomodulujące. PUVA przynosi bardzo korzystne efekty terapeutyczne, z długimi okresami remisji. Skojarzenie PUVA z leczeniem zewnętrznym podnosi jeszcze tę efektywność, a także, przez możliwość obniżenia całkowitej dawki promieniowania, zmniejsza ryzyko odległych powikłań UV-terapii (Łuczowska 2005). Do działań niepożądanych tej metody można zaliczyć: zaćmę, przedwczesne starzenie się skóry i raka skóry, zmniejszenie odporności, uszkodzenie wątroby, rzadziej wywoływanie chorób autoimmunologicznych. Odmianą terapii PUVA jest tzw. PUVA-kąpielowa. Psoraleny dostają się do skóry chorego podczas kąpieli w ich wodnym roztworze. Do jej zalet należy unikanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, mniejsze ryzyko karcynogenezy, niewystępowanie zaćmy (Kowzan-Korman 2003).

1.2.1.5.3 Balneoterapia i inne formy leczenia

Pomocniczą formą leczenia jest balneoterapia, pobyty sanatoryjne i klimatoterapia (helioterapia). Korzystne działanie wywiera nasłonecznienie w połączeniu z kąpielami w morskiej wodzie. Istotnym, wspomagającym elementem leczenia łuszczycy jest także psychoterapia, zalecana zwłaszcza u osób młodych, mających problemy z zaakceptowaniem choroby (Kowzan-Korman 2003).

1.2.1.5.4 Leczenie systemowe

U pacjentów z lżejszymi postaciami łuszczycy, u których zmiany skórne zajmują poniżej 25% powierzchni ciała, wystarczające jest leczenie miejscowe. Leczenie ogólne jest wskazane, gdy: zmiany zajmują powyżej 25% powierzchni ciała, występuje oporność na leczenie miejscowe, choroba znacznie obciąża psychicznie chorego lub uniemożliwia wykonywanie pracy zawodowej, pacjent choruje na łuszczycę krostkową, stawową lub erytrodermię łuszczycową (*Kowzan-Korman 2003*).

W leczeniu ogólnym łuszczycy stosuje się retinoidy – aromatyczne pochodne witaminy A. Normalizują one proces proliferacji i różnicowania keratynocytów, ograniczają stan zapalny i wywierają efekt immunomodulacyjny. Spośród ich działań niepożądanych najistotniejsze jest działanie teratogenne (*Kowzan-Korman 2003*).

Metotreksat – znalazł zastosowanie w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy, głównie stawowej. Ze względu na liczne działania niepożądane metotreksatu (m.in. hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, aplazję szpiku, teratogenność) podczas terapii należy monitorować czynność wątroby, nerek, obraz krwi oraz zalecać skuteczną antykoncepcję (*Łuczowska 2005*).

Cyklosporyna – przynosi znaczną redukcję zmian łuszczycowych, jednak po odstawieniu leku dochodzi zazwyczaj do szybkiego nawrotu choroby. Podczas leczenia obowiązuje monitorowanie czynności nerek (znaczna nefrotoksyczność), ciśnienia tętniczego i obrazu krwi (*Łuczowska 2005*). W ciężkich przypadkach łuszczycy dopuszczalne jest łączenie metotreksatu i cyklosporyny (*Kowzan-Korman 2003*).

Takrolimus stosowany ogólnie w terapii łuszczycy wykazuje kilkadziesiąt razy silniejsze działanie immunosupresyjne niż cyklosporyna (*Kowzan-Korman 2003*). Duże zainteresowanie w leczeniu łuszczycy wywołuje takrolimus w postaci maści, dotychczasowe doniesienia nie wykazują jednak dużej skuteczności preparatu w leczeniu tego schorzenia (*Łuczowska 2005*).

W leczeniu ciężkich odmian łuszczycy niektórzy autorzy polecają estry kwasu fumarowego. Używa się mieszaniny estrów kwasu: dimetylowego, monoetylowego i monometylowego. Powodują one wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co normalizuje proliferację keratynocytów. Mają także działanie immunosupresyjne. Substancje te powodują jednak szereg działań niepożądanych: napałowy rumień twarzy, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, leukopenię, limfopenię, eozynofilię, uszkodzenie wątroby i nerek (*Kowzan-Korman 2003*).

1.2.1.5.4.1 Leczenie biologiczne

Większość metod leczenia łuszczycy jest w dużym stopniu skuteczna w ramach terapii krótkotrwałej, jednak przewlekła kontrola objawów choroby niejednokrotnie jest trudna do osiągnięcia ze względu na profil bezpieczeństwa większości leków, który ogranicza ich długotrwałe stosowanie (Schön 2005). Dlatego istotne znaczenie ma najnowsza grupa leków wykorzystywanych w leczeniu łuszczycy. Są to substancje wpływające bezpośrednio na układ immunologiczny, w postaci bardzo selektywnych immunomodulatorów, które wybiórczo blokują albo wybrane receptory na komórkach układu immunologicznego, albo odpowiednie cytokiny, lub ich receptory (Łuczowska 2005). Kluczową cytokiną w chorobach zapalnych jest TNF- α , stąd w leczeniu łuszczycy znalazły zastosowanie takie leki biologiczne jak: etanercept (rekombinowany, ludzki, rozpuszczalny receptor dla TNF- α), infliksymab (chimerowe, ludzko-mysie przeciwciało skierowane bezpośrednio przeciw TNF- α) oraz adalimumab (rekombinowane, humanizowane przeciwciało przeciw TNF- α). Preparaty te kompetencyjnie hamują łączenie się TNF- α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny (Kowzan-Korman 2003, Lebwohl 2003, Schön 2005). Do leków biologicznych wpływających na czynność limfocytów T należą: efalizumab (rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się specyficznie z CD11a, podjednostką LFA-1 na powierzchni limfocytów, co ogranicza ich wiązanie do innych typów komórek), oraz alefacept (białko fuzyjne LFA-3/IgG) (Lebwohl 2003, Schön 2005). Wśród obecnie stosowanych leków biologicznych znajduje się również ustekinumab, który hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, i przez to blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielanie cytokin zapalnych.

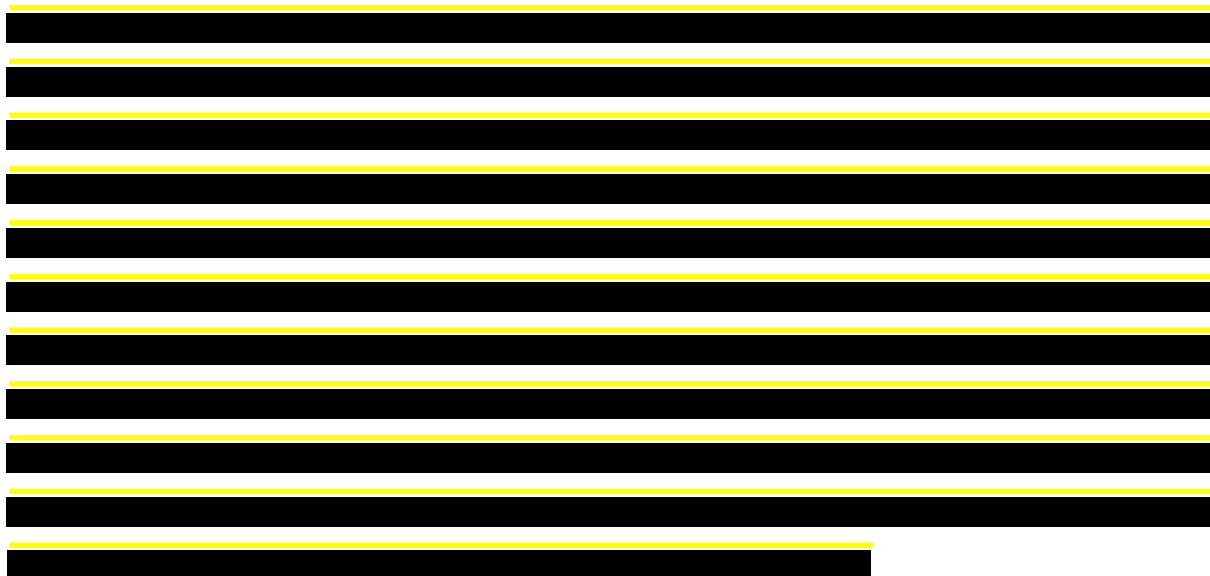
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Stelara 2012*) ustekinumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

W zaleceniach NICE (*NICE 2010*), rekomenduje się stosowanie ustekinumabu u chorych z łuszczycą plackowatą (zwyczajną) spełniających następujące kryteria:

- wskaźnik PASI ≥ 10 punktów oraz DLQI > 10 ;
- brak odpowiedzi na standardowe leczenie, obejmujące cyklosporynę, metotreksat i PUVA lub brak tolerancji wymienionego leczenia.

Prezes AOTM rekomenduje stosowanie ustekinumabu jako jednego z leków biologicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Program skierowany ma być do pacjentów dorosłych ze wskaźnikiem PASI > 10 , DLQI > 10 oraz BSA > 10 , i ma zastąpić obecne finansowanie przez Narodowy Fundusz Zdrowia terapii biologicznych w ramach katalogu świadczeń odrębnych (hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy) (*AOTM 77/2011*).



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

1.5 Obecna praktyka kliniczna

Sposób leczenia łuszczycy uzależniony jest od stopnia zaawansowania zmian skórnych. W przypadku łagodnego nasilenia choroby, podstawowym sposobem terapii jest stosowanie preparatów o działaniu miejscowym (złuszczającym, redukującym, emolientów), w tym analogów witaminy D3, steroidów i retinoidów (*Murphy 2011*). Większe nasilenie zmian chorobowych wiąże się z koniecznością rozszerzenia metod leczniczych o fototerapię oraz wdrożenie leczenia systemowego przy pomocy cyklosporyny, glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub acytretyny. W przypadku dalszego braku skuteczności, do leczenia włączane są leki biologiczne.

Od roku 2010 leczenie łuszczycy plackowatej przy pomocy leków biologicznych (etanercepu, adalimumabu, infliksymabu oraz ustekinumabu) zostało wprowadzone na listy świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i refundowane jest ze środków NFZ (*NFZ 32/2010/DSOZ*).

Obecnie, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 33/2011/DSOZ z dnia 6 lipca 2011 roku (*NFZ 33/2011/DSOZ*) terapia ciężkiej łuszczycy finansowana jest przez NFZ w ramach katalogu świadczeń odrębnych, jako hospitalizacja z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy (kod świadczenia 5.52.01.0001490), poprzez pozycję „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia” z katalogu do sumowania (kod 5.53.01.0001430).

1.6 Opis ocenianej interwencji – Stelara®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 11 czerwca 2012 roku (*ChPL Stelara 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/494/001; EU/1/08/494/002; EU/1/08/494/003; EU/1/08/494/004.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin.

1.6.3 Kod ATC

L04AC05.

1.6.4 Dostępne preparaty

Stelara 45 mg roztwór do wstrzykiwań.

Stelara 90 mg, roztwór do wstrzykiwań.

Stelara 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Stelara 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerskich wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygen takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (*natural killer*) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4+ T. Natomiast nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczycy. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że ustekinumab odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Wchłanianie

Średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki drogą podskórną wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Wydalenie

Średni klirens ustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentowi z łuszczycą wynosi od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą wynosi około 3 tygodnie, mieszcząc się w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej, pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów w kierunku obecności przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja układowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie-czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. Stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniu 0 i 4, a następnie tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Średnia wartość Cl/F u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała \leq 100 kg. Średnia wartość V/F u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 37%

większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤ 100 kg. Średnie stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (> 100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg były porównywalne z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała (≤ 100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg.

1.6.6 Wskazania

Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy.

Dawkowanie

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała > 100 kg

Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Stelara w tych populacjach pacjentów. Dlatego w tym przypadku brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Sposób podawania

Produkt Stelara stosuje się w postaci podskórnych wstrzyknięć. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą dokonywać samodzielnych wstrzykiwań produktu Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wstrzyknięcia całkowitej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np.: czynna gruźlica).

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Stelara, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym.

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu Stelara u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem terapii produktem Stelara należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu Stelara nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy. Przed podaniem produktu Stelara należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu Stelara, u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt Stelara powinni być ściśle monitoro-

wani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu Stelara nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt Stelara w trakcie badań klinicznych pojawiły się raki złośliwe skóry lub o innej lokalizacji.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania produktu Stelara. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu Stelara u tych pacjentów.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu Stelara i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)] równocześnie z produktem Stelara. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Stelara. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem Stelara powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Pacjenci leczeni produktem Stelara mogą przyjmować równocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające drobnoustroje zabite.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu Stelara oraz innych leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie została zbadana. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu równoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu Stelara oraz w przypadku przechodzenia ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych.

Immunoterapia

Produkt Stelara nie był badany u pacjentów, którzy przechodzili immunoterapię alergii. Nie wiadomo, czy produkt Stelara wpływa na immunoterapię alergii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, którzy otrzymywali produkt Stelara generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Stelara w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ustekinumab przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie ustekinumabu do mleka matki. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu lub odstawienia produktu Stelara musi zostać podjęta po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu Stelara dla matki.

Płodność

Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek równocześnie z produktem Stelara.

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących interakcji. W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej badań klinicznych III fazy, oceniano wpływ produktów leczniczych, najczęściej równolegle stosowanych, przez pacjentów chorujących na łuszczycę (w tym preparatów, takich jak: paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, metformina, atorwastatyna, lewotyroksyna) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z równocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (> 5% badanej populacji) przyjmowało równocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania.

Wyniki badania *in vitro* nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Stelara w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Leczenie ciężkiej łuszczycy przy pomocy ustekinumabu, razem z etanerceptem, infliksymabem oraz adalimumabem, jest w chwili obecnej realizowane jako świadczenie gwarantowane z zakresu lecznictwa szpitalnego, jako „hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”, kod 5.52.01.0001490 z katalogu świadczeń odrębnych, oraz rozliczane jako „Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia”, kod 5.53.01.0001430 w katalogu do sumowania.

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

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

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

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

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

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

1.9 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny ustekinumabu

Głównym punktem końcowym rozważanym w analizie klinicznej była poprawa oceniana wskaźnikiem PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), definiowana jako poprawa o co najmniej 75% – PASI 75. PASI 75 jest wykorzystywane w ocenie leków biologicznych w łuszczycy przez NICE (*Woolacott 2006*), a także jest zalecane jako punkt końcowy w badaniach klinicznych przez EMA (*EMA 2005*). Pochodnymi PASI 75 jest poprawa kliniczna o co najmniej 50%, 90% i 100%, określana jako odpowiednio: PASI 50, PASI 90 i PASI 100. Ze względu na charakter ocenianego schorzenia, tj. o przewlekłym charakterze wpływającym na jakość życia chorych, wskazane jest również przyjęcie pierwszorzędowego punktu końcowego – jakości życia. W ocenie klinicznej poszukiwano zatem także oceny jakości życia związanej ze zdrowiem określonej kwestionariuszem DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) lub innymi kwestionariuszami. Ponadto należy ocenić inne dodatkowe kliniczne punkty końcowe obecne w próbach klinicznych, m.in.: ogólną odpowiedź ocenianą przez lekarza (PGA – *Physician's Global Assessment*) i bezpieczeństwo.

W analizie ekonomicznej należy przełożyć w ramach modelowania wyniki kliniczne wyrażone wskaźnikiem PASI na jakość życia i przeżycie skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 2010*).

1.10 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania ustekinumabu podawanego w iniekcji podskórnej w łuszczycy

Celem odnalezienia aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy przeprowadzono szybki przegląd literatury oraz stron internetowych europejskich oraz północnoamerykańskich dermatologicznych towarzystw naukowych, przeszukano również zasoby sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki *Google*®. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne następujących towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego;
- Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego;
- Niemieckiego Towarzystwa Dermatologicznego;
- Europejskiego Forum Dermatologicznego.

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), leczenie biologiczne jest wskazane u chorych na łuszczycę spełniających wszystkie z następujących warunków:

- średnia i ciężka łuszczycy zwyczajna (PASI > 10 pkt i BSA > 10%);
- łuszczycy znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI >10 pkt);
- brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich.

Jednocześnie eksperci PTD żadnego z leków biologicznych nie wskazują jako terapię z wyboru, pozostawiając decyzję w gestii lekarza (*Szepietowski 2010*).

Według opinii Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego, przedstawionej w publikacji *Smith 2009*, do leczenia biologicznego kwalifikować można chorych z ciężką postacią łuszczycy, rozumianą jako PASI \geq 10 punktów oraz wartość DLQI > 10. W przypadku braku możliwości zastosowania PASI, można posłużyć się powierzchnią ciała zajętej przez proces choroby, która musi wynosić co najmniej 10%. Dodatkowym warunkiem koniecznym, jeżeli chory ma zostać zakwalifikowany do terapii biologicznej jest spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- narastanie toksyczności fototerapii lub standardowego leczenia systemowego lub ich przeciwwskazanie;
- brak tolerancji standardowego leczenia systemowego;

- brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe;
- dodatkowe, istotne, nie związane z łuszczycą schorzenia, uniemożliwiające użycie leków takich jak cyklosporyna lub metotreksat;
- obciążenie ciężką, niestabilną klinicznie (z ang. *unstable*), zagrażającą życiu chorobą.

Zgodnie z opinią Niemieckiego Towarzystwa Dermatologicznego, leki biologiczne powinny być włączane do leczenia łuszczycy plackowatej (zwyczajnej) jedynie w przypadku braku skuteczności, braku dostępności lub nietolerancji klasycznych i tańszych metod leczenia (*Nast 2007*).

Europejskie wytyczne leczenia łuszczycy, przedstawione w odnalezionej publikacji *Pathirana 2009*, zawierają szczegółowe informacje na temat wskazań, skuteczności oraz działań niepożądanych poszczególnych leków biologicznych, w tym inhibitorów TNF- α . Autorzy wskazują, że z wyjątkiem alefacceptu oraz efalizumabu, wszystkie opisywane leki biologiczne wskazane są do stosowania w leczeniu indukującym u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, po niepowodzeniu, przy braku tolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie za pomocą foto-chemioterapii oraz klasycznych leków o działaniu ogólnoustrojowym (*Pathirana 2009*).

Data ostatniego wyszukiwania: 14 czerwca 2012 r.

1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Stelara®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Stelara® (wykorzystywano również nazwę międzynarodową leku – ustekinumab) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence,*
- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG).*

Dane na temat refundacji ocenianego leku odnaleziono w pięciu spośród przeszukanych baz agencji oceny technologii medycznych.

Scottish Medicines Consortium rekomenduje stosowanie ustekinumabu w ramach *NHS Scotland* w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej, u chorych po niepowodzeniu, z przeciwwskazaniami lub nietolerującymi terapii cyklosporyną, metotreksatem, psoralenem oraz PUVA (*SMC 2010*).

Eksperti francuskiej *Haute Autorité de Santé* w swojej decyzji z dnia 22 czerwca 2011 roku przyjęli 65% stopę refundacji preparatu Stelara w leczeniu szpitalnym ciężkiej, przewlekłej łuszczycy, kontrolowanej lub z przeciwwskazaniami do stosowania co najmniej dwóch spośród następujących terapii ogólnoustrojowych: metotreksatu, cyklosporyny lub fototerapii (*HAS 2011*).

W warunkach kanadyjskich, zgodnie z opinią *Canadian Expert Drug Advisory Committee*, ustekinumab rekomendowany jest w leczeniu pacjentów z ciężką, upośledzającą życie łuszczycą, którzy spełniają wszystkie trzy kryteria (*CADTH 2009*):

- zajęcie > 10% powierzchni ciała (z ang. *Body Surface Area – BSA*) lub/i znaczącym zajęciem twarzy, rąk, stóp lub obszaru narządów płciowych,
- niepowodzenie leczenia lub przeciwwskazania lub brak tolerancji leczenia metotreksatem i cyklosporyną,

- brak odpowiedzi lub brak tolerancji lub brak dostępu do fototerapii.

Australijska PBAC w listopadzie 2009 dała pozytywną rekomendację dla zastosowania ustekinumabu u chorych z ciężką postacią łuszczycy, opierając się na akceptowalnym wskaźniku kosztów-efektywności w porównaniu do etanerceptu (PBAC 2009).

Na stronach *Danish Medicines Agency* nie odnaleziono informacji o rekomendacjach dla preparatu Stelara w warunkach duńskich (DMA 2012).

Zgodnie ze stanowiskiem *National Institute for Health and Clinical Excellence* wydanym w styczniu 2010 roku, stosowanie ustekinumabu wskazane jest w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą (z ang. *plaque psoriasis*), spełniających następujące kryteria (NICE 2010):

- ciężka postać choroby definiowana jako wartość wskaźnika PASI (z ang. *Psoriasis Area Severity Index*) wynosząca 10 lub więcej punktów oraz DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) powyżej 10 punktów,
- choroba nie odpowiada na leczenie układowe, w tym cyklosporyną, metotreksatem oraz PU-VA albo pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania wymienionych metod.

W bazach *All Wales Medicines Strategy Group* nie odnaleziono rekomendacji dotyczących preparatów zawierających ustekinumab, a jedynie informację, że lek nie był oceniany (z ang. *not meeting AWMSG criteria for appraisal*) (AWMSG 2012).

Data ostatniego wyszukiwania: 14 czerwca 2012 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of six horizontal black bars with yellow borders]

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Stelara® (ustekinumab) w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA, w odniesieniu do innych leków biologicznych i placebo.

2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej dla każdego z badań, obok przedstawienia ich w poszczególnych rozdziałach, zbiorczo przedstawiono w załącznikach.

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół (P.K., M.R.). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu (M.K.).

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, oraz materiałów konferencyjnych z następujących organizacji:

- *American Academy of Dermatology* – z lat 2009-2012;
- *Society for Investigative Dermatology* – z lat 2009-2012;
- *European Society for Dermatological Research* – z lat 2009-2011;
- *International Investigative Dermatology Meeting* – rok 2008;
- *Third International Congress on Psoriasis 1-4 July 2010, Paryż, Francja* – rok 2010.

Wykonano także przegląd rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*). Konsultowano się także z ekspertami klinicznymi w dziedzinie dermatologii (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Dermatologii i Wenerologii, prof. Andrzej Kaszuba).

2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ustekinumabu, tj. wtórne i pierwotne – z randomizacją, obserwacyjne, pragmatyczne; natomiast w odniesieniu do wyszukiwania badań dla komparatorów (innych leków biologicznych), zastosowano filtr na badania z randomizacją celem wykonania porównania pośredniego.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	CNTO-1275[tw]
2	ustekinumab[all]
3	stelara[tw]
4	"interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody"
5	"interleukin 12/23 monoclonal antibody"
6	1-5/OR
7	psoriasis[all]
8	psoriatic[all]
9	7 OR 8
10	6 AND 9
11	infliximab[all]
12	remicade[tw]
13	adalimumab[all]
14	humira[tw]
15	etanercept[all]
16	enbrel[tw]
17	6 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16
18	9 AND 17
19	randomized controlled trial[PT]
20	random allocation[MH]
21	random*[TIAB]
22	controlled[TIAB]
23	19-22/OR
24	18 AND 23
25	10 OR 24

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	'cnto 1275'
2	'ustekinumab'/exp
3	stelara
4	interleukin AND 12 AND subunit AND p40 AND monoclonal AND antibody
5	interleukin AND 12 NEXT/1 23 AND monoclonal AND antibody
6	1-5/OR
7	'psoriasis'/exp
8	psoriatic
9	7 OR 8
10	6 AND 9
11	infliximab
12	remicade
13	adalimumab
14	humira
15	etanercept
16	enbrel
17	6 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16
18	9 AND 17
19	[randomized controlled trial]/lim
20	random*:ab,ti
21	controlled:ab,ti
22	randomization:de
23	19-22/OR
24	18 AND 23
25	10 OR 24

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	(CNTO-1275) in Trials
2	(ustekinumab) in Trials
3	(stelara) in Trials
4	(interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody) in Trials
5	(interleukin 12/23 monoclonal antibody) in Trials
6	1-5/OR
7	(psoriasis) in Trials
8	(psoriatic) in Trials
9	7 OR 8
10	6 AND 9
11	(infliximab) in Trials
12	(remicade) in Trials
13	(adalimumab) in Trials
14	(humira) in Trials
15	(etanercept) in Trials
16	(enbrel) in Trials
17	11-16/OR
18	9 AND 17
19	10 OR 18
20	(10) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments
21	19 OR 20

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 31 maja 2012 r.

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

Populacja – dorośli pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA, ze względu na konstrukcję badań klinicznych należy uwzględnić również próby dotyczące chorych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą.

Interwencja – ustekinumab podawany w dawce 45 mg lub 90 mg w iniekcji podskórnej.

Komparatory – leki biologiczne: etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz placebo (celem wykonania porównania pośredniego).

Punkty końcowe – uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe:

- poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), definiowana jako poprawa o co najmniej 75% – PASI 75. PASI 75 jest wykorzystywane w ocenie leków biologicznych w łuszczycy przez NICE (*Woolacott 2006*), a także jest zalecane jako punkt końcowy w badaniach klinicznych przez EMA (*EMA 2005*); również poprawa kliniczna o co najmniej 50%, 90% i 100%, określana jako odpowiednio: PASI 50, PASI 90 i PASI 100;
- ogólna odpowiedź oceniana przez lekarza (PGA – *Physician's Global Assessment*);
- jakość życia związana ze zdrowiem określana kwestionariuszem DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), lub innymi kwestionariuszami;
- bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej ustekinumabu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Nie zdecydowano się na włączanie badań, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń, ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników. W przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy *post-hoc* danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej włączano również badania obserwacyjne i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych).

W przypadku danych dla komparatorów (etanercept, infliksymab, adalimumab), celem wykonania porównania pośredniego, włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją

i kontrolą placebo lub w odniesieniu do innych leków biologicznych, opublikowane w postaci pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews);
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews);
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD):
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE);
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;
 - Ongoing Reviews Database.

- Embase;

- MEDLINE przez Pubmed.

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku ustekinumabu objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 31 maja 2012r.

2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ustekinumabu w analizowanej populacji, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania,

kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999). Ze względu na dużą liczbę publikacji do oceny włączono tylko najbardziej aktualne doniesienia z lat 2011 i 2012.

2.2.1.7 Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku ustekinumabu objęła również badania oceniające efektywność praktyczną.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 31 maja 2012.

2.2.1.8 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną. Uwzględniano także dalsze fazy tych prób klinicznych. Ponadto analizowano pozostałe badania kliniczne dotyczące stosowania ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą.

2.2.2 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza (w formie tabeli opisującej równocześnie podsumowanie charakterystyki włączonych badań, którą dla każdego badania umieszczono w załączniku do niniejszej analizy) obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (P.K., M.R.) W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

2.2.2.1 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Ocenę dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

2.2.2.2 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej, oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano powyżej 3 badań) oraz testem Kendall'a. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Gdy było to możliwe wykonywano wiarygodne porównanie bezpośrednie, na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie wykorzystując metaanalizę sieciową (MTC).

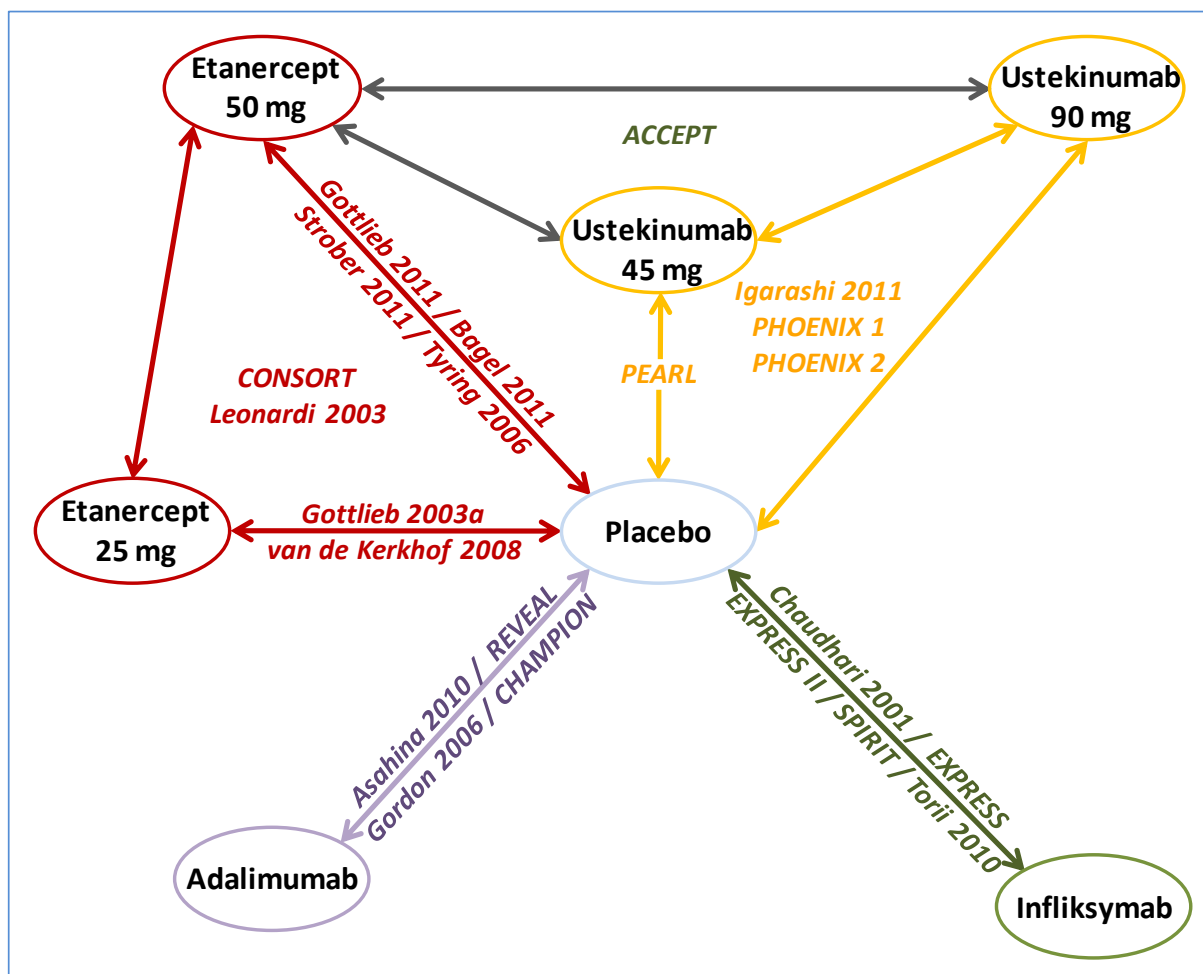
Metaanaliza sieciowa (model *mixed treatment comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porówna-

nia pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Na schematach poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy poszczególnymi interwencjami, użytymi w porównaniu pośrednim wykorzystanym w niniejszym raporcie.

Wykres 1. Sieć zależności pomiędzy lekami biologicznymi wykorzystanymi w niniejszej analizie.



W przeprowadzonym w niniejszym raporcie porównaniu pośrednim do obliczeń zaadaptowano hierarchiczny model bayesowski, opracowany przez *York Assessment Group*. Model ten został pierwotnie wykorzystany w raporcie dotyczącym stosowania etanerceptu oraz efalizumabu w terapii łuszczycy w Wielkiej Brytanii (*Woolacott 2006*). W obliczeniach zastosowano uporządkowany model probitowy, z uwagi na charakterystykę analizowanych danych (odpowiedź PASI), które można przedstawić w postaci rozłącznych i uporządkowanych kategorii (na przykład PASI < 50%, PASI 50-74%, PASI 75-89% oraz PASI ≥ 90%) – model ten jest właściwy do modelowania zmiennej opisującej wynik rankingu kategorii (*Jones 2007*). W przeprowadzonej analizie testowano dwa modele – efektów stałych (*fixed effect*), oraz model efektów losowych (*random effect*). Ponieważ model efektów losowych był nieco lepiej dopasowany do danych w oparciu o kryterium informacyjne DIC (*Deviance Information Criterion, Spiegelhalter 2002*), został wykorzystany w głównym wariancie przeprowadzonej analizy, natomiast wyniki modelu efektów stałych przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W ramach walidacji wyników analizy podstawowej, a także przy analizie bezpieczeństwa wykorzystano standardowy bayesowski model logitowy MTC dla zmiennej binarnej (*Lu 2004, Ades 2006*).

Wspomniane modele implementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3 (*Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK, Spiegelhalter 2001*). Parametry modelu szacowane są metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50000 wyników jest odrzucane z końcowej analizy jako niepewne). Podobnie jak w analizie przedstawionej w publikacji *Woolacot 2006*, w obliczeniach zachowywano co 10 symulację celem zmniejszenia autokorelacji w modelu. Ponieważ w sieci uwzględnianych badań RCT obecne były pętle, testowano spójność modelu w oparciu o metody proponowane w literaturze (*Dias 2010*).

2.2.2.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzano w celu oceny, jaki wpływ na wyniki końcowe ma niepewność parametrów. W przypadku stwierdzenia różnic w poszczególnych próbach klinicznych (np. kryteria włączenia, charakterystyka wyjściowa populacji, schematy dawkowania leku, obecność leczenia skojarzonego, okresy obserwacji, definicje punktów końcowych, itd.) ocenę wrażliwości wyników końcowych przeprowadzano stosując analizę w odpowiednich podgrupach. Analizę wrażliwości przeprowadzano definiując *a priori* potencjalne źródła wrażliwości wyniku końcowego. Analizę wrażliwości *post hoc* przeprowadzano w przypadku stwierdzenia znamiennej heterogeniczności wyników włączonych prób klinicznych.

2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Wyszukiwanie badań wtórnych przeprowadzono z zastosowaniem takiej samej strategii jak dla badań pierwotnych. W ten sposób uzyskano 2089 trafień, spośród których w wyniku analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 831 opracowań wtórnych. Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 23 publikacje, a ostatecznie do niniejszego raportu włączono 9 publikacji opisujących najnowsze (z lat 2011-2012) przeglądy systematyczne i metaanalizy badań pierwotnych: *Croxtall 2011*, *Laws 2011*, *Lucka 2012*, *Reich 2012*, *Ryan 2011*, *Szepietowski 2011*, *Tan 2011*, *Tzellos 2012* i *Wu 2011*.

W poniższych tabelach zestawiono metodykę i wyniki poszczególnych badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.

Tabela 5. Opis przeglądu systematycznego Croxtall 2011.

	Croxtall 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny.
Cel	Ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE, EMBASE, AdisBase, rejestry badań klinicznych, strony internetowe regionalnych agencji rządowych i producentów; przeszukiwano również referencje publikacji, a w przypadku nieopublikowanych danych kontaktowano się z producentem leku w celu ich uzyskania.
Język	Nie sprecyzowano wymagań językowych.
Rodzaj badań	Typ: Duże badania kliniczne z grupą kontrolną. Populacja: Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą. Interwencja: Ustekinumab.
Zakres wyszukiwania	od 1996; aktualizacja wyszukiwania w sierpniu 2011.
Punkty końcowe	1. PASI 75 – odsetek chorych uzyskujących $\geq 75\%$ poprawę wskaźnika nasilenia choroby 2. PASI 50, PASI 90 3. Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza PGA 4. Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI 5. ACR20 i ACR50 – liczba chorych z $\geq 20\%$ i z $\geq 50\%$ poprawą wg kryteriów ACR 6. Ocena fizycznego i mentalnego funkcjonowania pacjentów na podstawie części PCS i MCS (formularz SF-36) 7. Ocena nasilenia lęku i depresji u pacjentów za pomocą skali HADS (HADS-A i HADS-D) 8. Ocena bezpieczeństwa
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	5 badań w 7 publikacjach: <u>UST vs PBO:</u> <i>PHOENIX 1</i> (Leonardi 2008, Lebwohl 2010, doniesienie konferencyjne Ghislain 2010), <i>PHOENIX 2</i> (Papp 2008, Langley 2010), <i>Lebwohl 2010a</i> . <u>UST vs ETN:</u> <i>ACCEPT</i> (Griffiths 2010).
Wyniki	Ocena skuteczności: Ustekinumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w 12 tygodniu (odpowiednio 66-76%; $p < 0,0001$ dla porównania obu dawek leku). Chorzy

Wnioski	Croxtall 2011
	<p>otrzymujący ten lek w porównaniu do placebo istotnie częściej uzyskiwali PASI 50 przed 2 tygodniem terapii ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań). Skuteczność ustekinumabu utrzymywała się nadal po 76-148 tygodniach okresu obserwacji. Podobne znamienne różnice na korzyść ocenianego leku odnotowano w ocenie objawów choroby za pomocą skali PGA (całkowite ustąpienie objawów w 12 tygodniu obecne u 60-74% pacjentów w grupach z ustekinumabem; $p < 0,001$ dla porównania obu dawek vs placebo) oraz w ocenie jakości życia (widoczna poprawa po 12 tygodniach terapii, niezależnie od skali oceny DLQI lub SF-36S; $p < 0,001$). Odsetek chorych uzyskujących 0 lub 1 punkt w skali DLQI w 12 tygodniu leczenia ustekinumabem, w zależności od dawki wynosił 52-56% wobec 3-6% w grupach kontrolnych ($p < 0,0001$). Zmniejszenie nasilenia lęku i depresji (ocena odpowiednio wg skal HADS-A, HADS-D) było znamienne większe w przypadku stosowania obu dawek tego leku niż placebo, $p < 0,01$. Istotnie większą skuteczność kliniczną ustekinumabu odnotowano również w porównaniu z etanerceptem ($p < 0,0001$, $p < 0,001$ dla porównania odsetka chorych odpowiednio z PASI 75 lub PASI 90; $p < 0,001$ dla pacjentów z wynikiem 0 lub 1 punktu w skali PGA).</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <p>W badaniach z kontrolą placebo 12-tygodniowa terapia ustekinumabem (w dawce 45 lub 90 mg) była dobrze tolerowana, większość działań niepożądanych miała łagodne nasilenie i nie wymagała modyfikacji dawki. Odnotowano niewielki odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu AE lub raportujących poważne działania niepożądane (w tym nowotwory złośliwe, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe). Najczęstszymi AEs były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy lub stawów, które występowały porównywalnie często w grupach z ustekinumabem w porównaniu z placebo lub etanerceptem, z wyjątkiem reakcji w miejscu, które występowały około 6 do 7-razy częściej u chorych otrzymujących ten lek. Dla powyższych porównań nie odnotowano różnic w ocenie częstości występowania zaburzeń parametrów hematologicznych.</p> <p>Ustekinumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną terapię alternatywną w leczeniu objawowym chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.</p>

Tabela 6. Opis przeglądu systematycznego Laws 2011.

Metodyka Cel Przeszukane bazy danych Język Rodzaj badań Zakres wyszukiwania Punkty końcowe Ocena wiarygodności Badania włączone	Laws 2011
	Przegląd systematyczny.
	Ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą.
	Baza danych MEDLINE, EMBASE.
	Nie sprecyzowano wymagań językowych.
	Typ: Badania klinicznie I, II i III fazy.
	Populacja: Dorośli chorzy z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów.
	Interwencja: Ustekinumab.
	Nie sprecyzowano.
	1. PASI 75 – odsetek chorych uzyskujących $\geq 75\%$ poprawę wskaźnika nasilenia choroby 2. PASI 90 3. Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza PGA 4. Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI 5. ACR20 i ACR50 – liczba chorych z $\geq 20\%$ i z $\geq 50\%$ poprawą wg kryteriów ACR 6. Ocena bezpieczeństwa
Nie sprecyzowano.	
7 badań w 8 publikacjach: Badania I fazy: <i>Kauffman 2004, Gottlieb 2007.</i>	

Laws 2011

Badania II fazy: *Krueger 2007, Gottlieb 2009* (chorzy z ŁZS).

Badania III fazy: *PHOENIX 1 (Leonardi 2008, Lebwohl 2010), PHOENIX 2 (Papp 2008), ACCEPT (Griffiths 2010), Lebwohl 2010a*.

Próba *Kauffman 2004* była badaniem kohortowym bez grupy kontrolnej (porównywała różne dawki UST podawanego IV), pozostałe były badaniami RCT.

Oprócz badania *ACCEPT* (porównanie z etanerceptem), ustekinumab porównywano z placebo.

Nie przedstawiono wyników dotyczących populacji chorych z ŁZS, ponieważ nie była oceniana w niniejszym raporcie.

Ocena skuteczności*PHOENIX 1*

	<u>Ustekinumab 45 mg vs PBO</u>	<u>Ustekinumab 90 mg vs PBO</u>
PASI 75	67,1% vs 3,1%; p < 0,0001	61,7% vs 3,9%; p < 0,0001
PASI 90	41,6% vs 2%	36,7% vs 2%
PGA	60,4% vs 3,9%	61,7% vs 3,9%
DLQI	-6 vs 0; p < 0,0001	-7 vs 0; p < 0,0001

PHOENIX 2

	<u>Ustekinumab 45 mg vs PBO</u>	<u>Ustekinumab 90 mg vs PBO</u>
PASI 75	66,7% vs 3,7%; p < 0,0001	75,7% vs 3,7%; p < 0,0001
PASI 90	42,3% vs 0,7%	50,9% vs 0,7%
PGA	68,0%	73,5%
DLQI	-8 vs 0	-9 vs 0

ACCEPT

	<u>Ustekinumab 45 mg vs etanercept</u>	<u>Ustekinumab 90 mg vs etanercept</u>
PASI 75	67,5% vs 56,8% ⁱ	73,8% vs 56,8% ⁱ
PASI 90	36,4% vs 23,1%	44,7% vs 23,1%
PGA	65,1% vs 49,0%	70,6% vs 49,0%

Badania I fazy: Odsetek chorych, uczestniczących w badaniach I fazy, uzyskujących PASI 75 po jednorazowym wstrzyknięciu leku wynosi od 67% do 76%.

Badania II fazy: Częstość występowania PASI 75/90 w 12 tygodniu terapii ustekinumabem w porównaniu z placebo była większa, niezależnie od dawki i częstości podawania leku. W trakcie badania obserwowano poprawę wyników uzyskiwanych w skali PGA i jakości życia chorych (poprawa wyniku w skali DLQI).

Badania III fazy: Ocena wszystkich punktów końcowych po 12 tygodniach terapii wykazała większą skuteczność obu dawek ustekinumabu (45 i 90 mg) w porównaniu z placebo, jak również względem etanerceptu. Przyjmowanie leku powoduje poprawę jakości życia (zmniejszenie wyniku w skalach DLQI, SF-36 i HADS).

Ocena bezpieczeństwa:

Badania I fazy: Leczenie ustekinumabem było dobrze tolerowane. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.

Badania III fazy: Obserwowany profil bezpieczeństwa ustekinumabu jest zbliżony do placebo. Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs lub wystąpienia zakażenia. Najczęściej obserwowano łagodne działania niepożądane, w tym: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból stawów lub głowy. Terapia ustekinumabem nie powoduje istotnie większego narażenia na wystąpienie głównych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym.

Ustekinumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy i wykazuje przewagę w porównaniu z placebo i etanerceptem. Lek charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

ⁱ p < 0,0001.

Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Lucka 2012.

Lucka 2012	
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Cel	Ocena długoterminowej efektywności klinicznej dostępnych leków biologicznych i niebiologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE, EMBASE oraz the Cochrane Library.
Język	Język angielski lub niemiecki.
Rodzaj badań	Typ: Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez. Populacja: Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą. Interwencja: acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat, retinoidy, adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab, ustekinumab.
Zakres wyszukiwania	od maja 2005 do lipca 2011 (data wyszukiwania 13.07.2011)
Punkty końcowe	1. PASI 75 – odsetek chorych uzyskujących $\geq 75\%$ poprawę wskaźnika nasilenia choroby. 2. Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika DLQI
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	27 badań w 33 publikacjach. W niniejszym raporcie uwzględniono jedynie badania RCT z grupą kontrolną w postaci placebo, w których ocenianą interwencją stanowił ustekinumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab. Nie przedstawiono danych dla prób, w których zastosowano aktywny komparator inny niż wyżej wymienione leki oraz prób bez grupy kontrolnej oceniających te leki, jak również badań oceniających skuteczność kliniczną pozostałych leków uwzględnionych w przeglądzie systematycznym. Badania RCT: <u>ADA vs PBO:</u> Gordon 2006; <u>ETN vs PBO:</u> van de Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Papp 2005, Tyring 2007; <u>INF vs PBO:</u> Reich 2005; <u>UST vs PBO:</u> Leonardi 2008, Lebwohl 2010. W metaanalizie uwzględniono badania RCT z kontrolą placebo, w których oceniano odsetek chorych z PASI 75 po 24 tygodniach aktywnego leczenia. Dodatkowo włączano również próby, w których kontrolę placebo utrzymywano przez krótszy okres czasu (co najmniej 12 tygodni), jednak w metaanalizie dane pochodzące z tych grup zastępowano danymi z grup placebo z 24 tygodnia leczenia. Autorzy przeglądu przeprowadzili ocenę efektywności klinicznej z uwzględnieniem długości okresu obserwacji, wynoszącym 24, 25-40, 41-60 i powyżej 60 tygodni. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki metaanalizy danych dotyczących częstości występowania PASI 75 po 24 tygodniach leczenia, jak również dostępne wyniki oceny długoterminowej (> 24 tyg. obserwacji) skuteczności klinicznej wyłącznie terapii ustekinumabem.
Wyniki	Ocena skuteczności: Okres leczenia: 24 tygodnie: Największą skuteczność w zwiększaniu częstości występowania PASI 75 po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo wykazywał infliksymab podawany w standardowej dawce, a następnie kolejno ustekinumab w dawce 90 mg i 45 mg, odpowiednio RD = 78% (95% CI: 72%; 83%), RD = 77% (95% CI: 71%; 83%) i RD = 70% (95% CI: 64%; 77%). Relatywnie mniejszą skuteczność kliniczną w uzyskaniu PASI 75 w ocenianym okresie leczenia wykazywał adalimumab, RD = 60% (95% CI: 45%; 74%) dla porównania z placebo. Z kolei terapia etanerceptem wykazywała skuteczność zależną od dawki i częstości podawania leku, RD = 62% (95% CI: 52%; 72%), RD = 56% (95% CI: 49%; 62%) i RD = 45% (95% CI: 34%; 56%), odpowiednio dla porównania ETN w dawce 50 mg/tydz., 2 x 50 mg/tydz. i 2 x 25 mg/tydz vs placebo. Porównywalną skuteczność kliniczną odnotowano dla zmniejszenia dawki tego leku po 12 tygodniach leczenia z 50 mg do 25 mg/2 x tydz., RD = 50% (95% CI: 42%; 57%).

Wnioski	Lucka 2012
	<p>Okres leczenia: 25-40 tygodni:</p> <p>Po 28 tygodniach leczenia ustekinumabem PASI 75 i poprawę wskaźnika DLQI odnotowano u większości chorych niezależnie od stosowanej dawki leku (45 i 90 mg), odpowiednio 69,5% vs 78,% oraz 77,9% vs 81,7%. Terapia ustekinumabem zachowywała skuteczność w uzyskaniu obu powyższych punktów końcowych również w dłuższym okresie leczenia (> 28 tygodni).</p> <p>Największą skutecznością kliniczną po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo odznaczał się infliksymab, a następnie ustekinumab niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania. Inne leki biologiczne (etanercept i adalimumab) wobec tego samego komparatora wykazywały relatywnie mniejszą skuteczność w uzyskaniu głównego punktu końcowego.</p>
RD różnica ryzyka (z ang. <i>risk difference</i>).	

Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Reich 2012.

Metodyka	Reich 2012																												
	Przegląd systematyczny i metaanaliza (MTC, <i>Mixed Treatment Comparison</i>).																												
Cel	Ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych u chorych z łuszczycą.																												
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, EMBASE, OVID, Cochrane Library; przeszukiwanie abstraktów doniesień konferencyjnych <i>American Academy of Dermatology (AAD)</i> , <i>Society for Investigative Dermatology (SID)</i> , <i>European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)</i> , <i>International Congress on Psoriasis (ICP)</i> ; przeszukiwano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji.																												
Język	Nie sprecyzowano.																												
Rodzaj badań	Typ: Badania RCT. Populacja: Dorośli chorzy z łuszczycą. Interwencja: Ustekinumab, adalimumab, efalizumab, etanercept, infliksymab.																												
Zakres wyszukiwania	Od 1 stycznia 1995 do 31 października 2008.																												
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> PASI 75 – odsetek chorych uzyskujących ≥ 75% poprawę wskaźnika nasilenia choroby PASI 50, PASI 90 																												
Ocena wiarygodności	Wg Jadad 1996.																												
Badania włączone	<p>20 badań RCT (nie przedstawiono włączonych badań z efalizumabem, ponieważ nie stanowił on komparatora ocenianego w niniejszym raporcie):</p> <p><u>UST vs PBO</u>: <i>PHOENIX 1 (Leonardi 2008)</i>, <i>PHOENIX 2 (Papp 2008)</i>;</p> <p><u>INF vs PBO</u>: <i>EXPRESS (Reich 2005)</i>, <i>Chaudhari 2001</i>, <i>SPIRIT (Gottlieb 2004)</i>, <i>EXPRESS II (Menter 2007)</i>;</p> <p><u>ETN vs PBO</u>: <i>Leonardi 2003</i>, <i>Gottlieb 2003a</i>, <i>CONSORT (Papp 2005)</i>, <i>Tyring 2006</i>, <i>van de Kerkhof 2008</i>;</p> <p><u>ADA vs PBO</u>: <i>REVEAL (Menter 2008)</i>, <i>Gordon 2006</i>, <i>CHAMPION (Saurat 2008)</i>;</p> <p><u>UST vs ETN</u>: <i>ACCEPT (Griffiths 2010)</i>.</p> <p><u>Wynik metaanalizy sieciowej</u> – korzyść względna uzyskania PASI (średnia i 95% CI) dla porównania poszczególnych leków biologicznych wobec placebo.</p> <p>W analizie wrażliwości autorzy uwzględnili dawkowanie ustekinumabu zależne od masy ciała (45 mg dla chorych < 100 kg m.c., 90 mg dla chorych > 100 kg m.c.).</p>																												
Wyniki	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETN 25 mg</th> <th>ETN 50 mg</th> <th>ADA</th> <th>UST 45 mg</th> <th>UST 90 mg</th> <th>INF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="6">vs placebo</td> </tr> <tr> <td>PASI 50</td> <td>5,1 (4,4; 5,8)</td> <td>6,0 (5,4; 6,6)</td> <td>6,4 (5,7; 7,1)</td> <td>6,9 (6,3; 7,6)</td> <td>7,1 (6,5; 7,8)</td> <td>7,3 (6,6; 8,1)</td> </tr> <tr> <td>PASI 75</td> <td>10,9</td> <td>14,7</td> <td>16,5</td> <td>19,5</td> <td>20,9</td> <td>22,6</td> </tr> </tbody> </table>		ETN 25 mg	ETN 50 mg	ADA	UST 45 mg	UST 90 mg	INF		vs placebo						PASI 50	5,1 (4,4; 5,8)	6,0 (5,4; 6,6)	6,4 (5,7; 7,1)	6,9 (6,3; 7,6)	7,1 (6,5; 7,8)	7,3 (6,6; 8,1)	PASI 75	10,9	14,7	16,5	19,5	20,9	22,6
	ETN 25 mg	ETN 50 mg	ADA	UST 45 mg	UST 90 mg	INF																							
	vs placebo																												
PASI 50	5,1 (4,4; 5,8)	6,0 (5,4; 6,6)	6,4 (5,7; 7,1)	6,9 (6,3; 7,6)	7,1 (6,5; 7,8)	7,3 (6,6; 8,1)																							
PASI 75	10,9	14,7	16,5	19,5	20,9	22,6																							

		Reich 2012					
		(8,6; 13,7)	(12,5; 17,1)	(13,7; 19,8)	(16,8; 22,6)	(18,1; 24,0)	(19,3; 26,5)
PASI 90		28,1	45,2	55,5	74,2	84,8	100,2
		(19,3; 39,8)	(35,2; 56,8)	(40,9; 73,7)	(59,5; 93,0)	(68,6; 104,6)	(76,0; 126,9)

Największe średnie prawdopodobieństwo uzyskania PASI 50,75 lub 90 w porównaniu z placebo wykazano dla infliksymabu, następnie kolejno dla ustekinumabu podawanego w dawce 90, 45 mg, adalimumabu i etanerceptu w dawce 50 mg, 45 mg. Z 91% prawdopodobieństwem największą skuteczność kliniczną w leczeniu łuszczycy wykazuje infliksymab, a następnie ustekinumab podawany w dawce 90 mg (81%) lub 45 mg (79%).

Po uwzględnieniu w analizie dawkowania ustekinumabu zależnego od masy ciała chorego, powyższy ranking uległ zmianie jedynie w przypadku ustekinumabu, ponieważ wykazano większą skuteczność dawki 45 mg niż 90 mg.

Największą skuteczność w leczeniu objawów łuszczycy po 10-16 tygodniach wykazuje infliksymab, a następnie ustekinumab, adalimumab i etanercept.

Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Ryan 2011.

Ryan 2011	
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Cel	Ocena zależności między terapią lekami biologicznymi a występowaniem głównych zdarzeń związanych z układem naczyniowo-sercowym (MACEs, z ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>) u chorych z łuszczycą.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, OVID; przeszukiwanie abstraktów i identyfikacja badań w toku z wykorzystaniem baz danych Cochrane Central of Controlled Trials, ClinialTrials.gov; w celu uzyskania dokładnych danych dotyczących definicji zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym kontaktowano się ze sponsorami poszczególnych badań klinicznych.
Język	Nie zastosowano kryterium językowego.
Rodzaj badań	Typ: Badania RCT. Populacja: Dorośli chorzy z łuszczycą, dla których były dostępne dane dotyczące występowania MACEs. Interwencja: Ustekinumab, briakinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab.
Zakres wyszukiwania	Do czerwca 2010; aktualizacja wyszukiwania w maju 2011.
Punkty końcowe	Odsetek chorych, u których wystąpiły MACEs (zawał serca, zdarzenia mózgowo-naczyniowe lub zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych) w trakcie terapii lekami biologicznymi.
Ocena wiarygodności	Wg wytycznych Cochrane Collaboration Handbook.
Badania włączone	22 badania RCT (nie przedstawiono badań oceniających wyłącznie briakinumab, ponieważ nie stanowił on komparatora w niniejszym raporcie): <u>UST vs PBO:</u> <i>Krueger 2007, Igarashi 2010¹, Leonardi 2008, Papp 2008, Youn 2010¹.</i> <u>INF vs PBO:</u> <i>Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Reich 2005, Menter 2007.</i> <u>ETN vs PBO:</u> <i>Bagel 2010¹, Gottlieb 2003a, Leonardi 2003, Papp 2005, Trying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2010¹, Menter 2010¹.</i> <u>ADA vs PBO:</u> <i>Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008.</i>
Wyniki	Analizę głównego punktu końcowego przeprowadzono w obrębie populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę poszczególnych leków biologicznych lub placebo.

Wnioski	Ryan 2011
	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <p>W trakcie 446 pacjento-lat terapii łącznie w grupach z ustekinumabem odnotowano 5 głównych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego takiego przypadku. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy bezwzględna różnica ryzyka wykonana dla porównania ustekinumab vs placebo nie uzyskała progu istotności statystycznej, podobnie jak w porównaniu grupy leków anty-TNF α vs placebo. MACes odnotowano u jednego chorego leczonego adalimumabem.</p> <p>Terapia ustekinumabem, jak również inhibitorami TNF α w porównaniu z placebo, nie zwiększa ryzyka wystąpienia głównych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym.</p>

¹ do przeglądu włączono abstrakty publikacji a w niniejszym raporcie uwzględniono publikacje pełnotekstowe odpowiednio Igarashi 2012, PEARL, Bagel 2011; Strober 2011 i Gottlieb 2011.

Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego Szepietowski 2011.

Szepietowski 2011																						
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza (MTC, <i>Mixed Treatment Comparison</i>).																					
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z łuszczycą.																					
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, przeszukiwano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji.																					
Język	Język angielski, niemiecki i francuski.																					
Rodzaj badań	<p>Typ: Badania RCT II i III fazy.</p> <p>Populacja: Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.</p> <p>Interwencja: Ustekinumab (IL-12/23 mAb), infliksymab, etanercept, adalimumab.</p>																					
Zakres wyszukiwania	Do 26 stycznia 2011.																					
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie, wyrażona poprawą w skali oceny nasilenia łuszczycy (PASI) po 10-16 tygodniach leczenia $\geq 50\%$ (PASI 50), $\geq 75\%$ (PASI 75), $\geq 90\%$ (PASI 90).																					
Ocena wiarygodności	Wg Jadad 1996.																					
Badania włączone	<p>17 badań RCT:</p> <p><u>UST vs PBO:</u> PHOENIX 1 (Leonardi 2008), PHOENIX 2 (Papp 2008);</p> <p><u>INF vs PBO:</u> EXPRESS (Reich 2005), Chaudhari 2001, SPIRIT (Gottlieb 2004), EXPRESS II (Menter 2007), Tori 2010;</p> <p><u>ETN vs PBO:</u> Leonardi 2003, Gottlieb 2003a, CONSORT (Papp 2005), Tying 2006, van de Kerkhof 2008;</p> <p><u>ADA vs PBO:</u> REVEAL (Menter 2008), Gordon 2006, CHAMPION (Saurat 2008), Asahina 2010;</p> <p><u>UST vs ETN:</u> ACCEPT (Griffiths 2010).</p>																					
Wyniki	<p>W głównej analizie autorzy uwzględnili dawkowanie ustekinumabu zależne od masy ciała (45 mg dla chorych < 100 kg m.c., 90 mg dla chorych > 100 kg m.c.).</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej – korzyść względna uzyskania PASI 75 (średnia i 95% CI) dla porównania w parach poszczególnych leków biologicznych. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 podczas leczenia ustekinumabem jest o 10% mniejsze niż w grupie infliksymabu oraz większe o 22% w porównaniu z adalimumabem, o 39% w stosunku do terapii etanerceptem w wysokiej dawce (50 mg/2 \times tydz.) i o 86% w porównaniu do etanerceptu 25 mg.</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th><u>INF</u></th> <th><u>UST</u></th> <th><u>ADA</u></th> <th><u>ETN 50 mg</u></th> <th><u>ETN 25 mg</u></th> <th><u>placebo</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>INF</u></td> <td>×</td> <td>1,12 (0,97; 1,28)</td> <td>1,37 (1,15; 1,65)</td> <td>1,55 (1,30; 1,87)</td> <td>2,07 (1,62; 2,64)</td> <td>19,58 (16,45; 23,07)</td> </tr> <tr> <td><u>UST</u></td> <td>0,90 (0,78; 1,03)</td> <td>×</td> <td>1,22 (1,03; 1,51)</td> <td>1,39 (1,18; 1,66)</td> <td>1,86 (1,47; 2,36)</td> <td>17,53 (14,78; 20,67)</td> </tr> </tbody> </table>		<u>INF</u>	<u>UST</u>	<u>ADA</u>	<u>ETN 50 mg</u>	<u>ETN 25 mg</u>	<u>placebo</u>	<u>INF</u>	×	1,12 (0,97; 1,28)	1,37 (1,15; 1,65)	1,55 (1,30; 1,87)	2,07 (1,62; 2,64)	19,58 (16,45; 23,07)	<u>UST</u>	0,90 (0,78; 1,03)	×	1,22 (1,03; 1,51)	1,39 (1,18; 1,66)	1,86 (1,47; 2,36)	17,53 (14,78; 20,67)
	<u>INF</u>	<u>UST</u>	<u>ADA</u>	<u>ETN 50 mg</u>	<u>ETN 25 mg</u>	<u>placebo</u>																
<u>INF</u>	×	1,12 (0,97; 1,28)	1,37 (1,15; 1,65)	1,55 (1,30; 1,87)	2,07 (1,62; 2,64)	19,58 (16,45; 23,07)																
<u>UST</u>	0,90 (0,78; 1,03)	×	1,22 (1,03; 1,51)	1,39 (1,18; 1,66)	1,86 (1,47; 2,36)	17,53 (14,78; 20,67)																

		Szepietowski 2011					
		ADA	0,74 (0,60; 0,87)	0,82 (0,67; 0,97)	×	1,14 (0,91; 1,40)	1,53 (1,14; 1,97)
Wnioski	ETN 50 mg	0,65 (0,54; 0,77)	0,73 (0,60; 0,85)	0,89 (0,72; 1,10)	×	1,35 (1,04; 1,70)	12,71 (10,42; 15,23)
	ETN 25 mg	0,49 (0,38; 0,62)	0,55 (0,42; 0,68)	0,67 (0,51; 0,88)	×	0,75 (0,59; 0,96)	9,55 (7,36; 11,97)
	Leki biologiczne cechują się wysoką skutecznością w zakresie poprawy wskaźnika PASI po 10-16 tygodniach leczenia.						

Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Tan 2011.

Tan 2011																					
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.																				
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą.																				
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CNKI (<i>China Academic Journal Full-text Database</i>), CBM (<i>China Biomedical Literature Database</i>), VIP (<i>Chinese Scientific Journals Database</i>), Wan Fang Database; przeszukiwano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji.																				
Język	Nie sprecyzowano wymagań językowych.																				
Rodzaj badań	Typ: Badania RCT. Populacja: Dorośli chorzy z łuszczycą trwającą przez co najmniej 6 miesięcy. Interwencja: Ustekinumab (CNTO 1275).																				
Zakres wyszukiwania	Od 1966 do 2009.																				
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. PASI 75 – odsetek chorych uzyskujących $\geq 75\%$ poprawę wskaźnika nasilenia choroby 2. Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza PGA 3. Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika DLQI 4. Ocena bezpieczeństwa 																				
Ocena wiarygodności	Wg wytycznych Cochrane Collaboration Handbook.																				
Badania włączone	3 badania RCT: <u>UST 45 mg vs PBO:</u> Krueger 2007, Leonardi 2008; <u>UST 90 mg vs PBO:</u> Papp 2008.																				
Wyniki	<u>Ocena skuteczności</u>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ustekinumab 45 mg vs placebo</th> <th>Ustekinumab 90 mg vs placebo</th> <th>Ustekinumab 45 vs 90 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI 75 (12 tydz.)</td> <td>RR (95% CI) 19,90 (13,38; 29,60); $p < 0,00001^F$</td> <td>21,56 (14,51; 32,04); $p < 0,00001^F$</td> <td>0,92 (0,86; 0,99); $p = 0,02^F$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>WMD (95% CI) 33,07 (-8,76; 74,91); $p = 0,12^R$</td> <td>35,45 (-8,39; 80,28); $p = 0,12^R$</td> <td>-2,21 (-5,45; 1,03); $p = 0,18^R$</td> </tr> <tr> <td>DLQI (12 tydzień)</td> <td>RR (95% CI) 12,73 (8,86; 18,30); $p < 0,00001^F$</td> <td>13,07 (9,09; 18,79); $p < 0,00001^F$</td> <td>0,98 (0,89; 1,08); $p = 0,48^R$</td> </tr> <tr> <td>PGA (12 tydzień)</td> <td>RR (95% CI) 72,19 (17,94; 290,42); $p < 0,00001^F$</td> <td>85,97 (21,36; 345,97); $p < 0,00001^F$</td> <td>0,84 (0,69; 1,02); $p = 0,08^R$</td> </tr> </tbody> </table>		Ustekinumab 45 mg vs placebo	Ustekinumab 90 mg vs placebo	Ustekinumab 45 vs 90 mg	PASI 75 (12 tydz.)	RR (95% CI) 19,90 (13,38; 29,60); $p < 0,00001^F$	21,56 (14,51; 32,04); $p < 0,00001^F$	0,92 (0,86; 0,99); $p = 0,02^F$		WMD (95% CI) 33,07 (-8,76; 74,91); $p = 0,12^R$	35,45 (-8,39; 80,28); $p = 0,12^R$	-2,21 (-5,45; 1,03); $p = 0,18^R$	DLQI (12 tydzień)	RR (95% CI) 12,73 (8,86; 18,30); $p < 0,00001^F$	13,07 (9,09; 18,79); $p < 0,00001^F$	0,98 (0,89; 1,08); $p = 0,48^R$	PGA (12 tydzień)	RR (95% CI) 72,19 (17,94; 290,42); $p < 0,00001^F$	85,97 (21,36; 345,97); $p < 0,00001^F$	0,84 (0,69; 1,02); $p = 0,08^R$
	Ustekinumab 45 mg vs placebo	Ustekinumab 90 mg vs placebo	Ustekinumab 45 vs 90 mg																		
PASI 75 (12 tydz.)	RR (95% CI) 19,90 (13,38; 29,60); $p < 0,00001^F$	21,56 (14,51; 32,04); $p < 0,00001^F$	0,92 (0,86; 0,99); $p = 0,02^F$																		
	WMD (95% CI) 33,07 (-8,76; 74,91); $p = 0,12^R$	35,45 (-8,39; 80,28); $p = 0,12^R$	-2,21 (-5,45; 1,03); $p = 0,18^R$																		
DLQI (12 tydzień)	RR (95% CI) 12,73 (8,86; 18,30); $p < 0,00001^F$	13,07 (9,09; 18,79); $p < 0,00001^F$	0,98 (0,89; 1,08); $p = 0,48^R$																		
PGA (12 tydzień)	RR (95% CI) 72,19 (17,94; 290,42); $p < 0,00001^F$	85,97 (21,36; 345,97); $p < 0,00001^F$	0,84 (0,69; 1,02); $p = 0,08^R$																		
	Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w 12 tygodniu leczenia ustekinumabem podawanym w dawce 45 lub 90 mg w porównaniu z placebo jest istotnie większe, odpowiednio RR = 19,90 (95% CI: 13,38; 29,90) i RR = 21,56 (95% CI: 14; 51; 32,04), $p < 0,00001$ dla obu porównań. Porównanie dawek ustekinumabu (45 vs 90 mg) wskazało znamienne statystycznie różnice jedynie																				

Wnioski	Tan 2011
	<p>pod względem odsetka chorych z PASI 75, RR = 0,92 (95% CI: 0,86; 0,99), p = 0,02.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia najczęstszych działań niepożądanych, takich jak ból głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych lub błony śluzowej nosa i gardła, w porównaniu obu dawek ustekinumabu (45 lub 90 mg) z placebo. Podobne wyniki uzyskano w ocenie ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych (zakażenia, rak skóry).</p> <p>Ustekinumab wykazuje skuteczność w leczeniu chorych z łuszczycą i poprawia jakość ich życia. Ponadto w porównaniu z placebo charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.</p>

^F model efektów stałych (z ang. *fixed*);
^R model efektów losowych (z ang. *random*);
 WMD średnia ważona zmian (z ang. *weighted mean difference*).

Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Tzellos 2012.

Metodyka	Tzellos 2012
Cel	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Przeszukane bazy danych	<p>Ocena częstości występowania głównych zdarzeń związanych z układem sercowo naczyniowym (MACEs) u chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą, otrzymujących monoterapię ustekinumabem lub briakinumabem (przeciwciała IL-12/23).</p> <p>Bazy danych MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, the Cochrane Skin Group Specialised Register; identyfikacja badań w toku z wykorzystaniem baz danych ClinicalTrials.gov oraz The World Health Organization International Clinical Trials Registry platform; przeszukiwano abstrakty doniesień konferencyjnych w bazach ISI Web of Science, Science Citation Index oraz w the Cochrane Skin Group Specialised Register; przeszukiwano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji.</p>
Język	Nie sprecyzowano wymagań językowych.
Rodzaj badań	<p>Typ: Badania RCT z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem.</p> <p>Populacja: Dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą leczeni przynajmniej jednym lekiem z grupy przeciwciał IL-12/23.</p> <p>Interwencja: monoterapia ustekinumabem lub briakinumabem.</p> <p>Włączane badania musiały przedstawiać dane na temat częstości występowania MACE.</p>
Zakres wyszukiwania	Do października 2011; aktualizacja wyszukiwania w grudniu 2011.
Punkty końcowe	Odsetek chorych, u których w trakcie zaślepionego okresu leczenia wystąpiły MACEs (zawał serca, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych).
Ocena wiarygodności	Wg Jadad 1996.
Badania włączone	<p>9 badań RCT (nie przedstawiono badań oceniających briakinumab, ponieważ nie stanowił on komparatora w niniejszym raporcie):</p> <p><u>UST vs PBO: Igarashi 2011, Krueger 2007, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011.</u></p> <p>Analizę głównego punktu końcowego przeprowadzono w obrębie populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę poszczególnych leków biologicznych lub placebo.</p>
Wyniki	<p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <p>W trakcie zaślepionego okresu leczenia częstość występowania głównych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowych w grupach ustekinumabu w porównaniu z placebo wynosiła 0,28% (95% CI: -0,03; 0,59). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia MACEs dla ocenianego porównania interwencji nie był istotny statystycznie, p = 0,19, OR = 3,96 (95% CI: 0,51; 30,41).</p>
Wnioski	Monoterapia ustekinumabem w porównaniu z placebo nie zwiększa częstości i narażenia na wystąpienie głównych działań związanych z układem sercowo-naczyniowym.

Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Wu 2011.

Wu 2011			
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.		
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą.		
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, OVID, EMBASE, Cochrane Library, metaRegister of Controlled Trials.		
Język	Nie sprecyzowano.		
Rodzaj badań	Typ: Badania RCT II i III fazy. Populacja: Chorzy z łuszczycą. Interwencja: Ustekinumab (IL-12/23 mAb).		
Zakres wyszukiwania	Od stycznia 2001 do grudnia 2010.		
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. PASI 75 – liczba chorych z $\geq 75\%$ poprawą wskaźnika nasilenia choroby 2. PASI 50, PASI 90, PASI 100 3. Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza PGA 4. Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI 5. ACR20 i ACR50 – liczba chorych z $\geq 20\%$ i z $\geq 50\%$ poprawą wg kryteriów ACR 6. Zmniejszenie aktywności choroby wg wskaźnika DAS28 7. Ocena fizycznego i mentalnego funkcjonowania pacjentów na podstawie części PCS i MCS (formularz SF-36) 8. Ocena nasilenia lęku i depresji u pacjentów za pomocą skali HADS (HADS-A i HADS-D) 9. Ocena bezpieczeństwa 		
Ocena wiarygodności	Wg wytycznych Cochrane Collaboration Handbook.		
Badania włączone	5 badań RCT w 7 publikacjach: Badania II fazy: <i>Gottlieb 2009</i> (chorzy z łZS), <i>Krueger 2007</i> ; Badania III fazy: <i>PHOENIX 1</i> (<i>Leonardi 2008</i> , <i>Lebwohl 2010</i>), <i>PHOENIX 2</i> (<i>Papp 2008</i> , <i>Langley 2010</i>), <i>ACCEPT</i> (<i>Griffiths 2010</i>). Oprócz badania <i>ACCEPT</i> (porównanie z etanerceptem), ustekinumab porównywano z placebo. Ustekinumab podawano w badaniach wg 3 protokołów: Protokół 1: podanie 1 raz na początku – badania <i>Krueger 2007</i> ; Protokół 2: podawanie co tydzień przez 4 tygodnie – badania <i>Krueger 2007</i> , <i>Gottlieb 2009</i> ; Protokół 3: podanie 2 razy w 0 i 4 tygodniu – badania <i>PHOENIX 1</i> , <i>PHOENIX 2</i> , <i>ACCEPT</i> .		
Wyniki	<u>Ocena skuteczności</u>		
		Ustekinumab 90 mg (prot. 1) vs placebo RR (95% CI)	Ustekinumab 45 mg (prot. 1) vs placebo RR (95% CI)
	PASI 50	7,43 (3,66; 15,09); $p < 0,05$	6,86 (3,36; 13,99); $p < 0,05$
	PASI 75	38,00 (5,38; 268,46); $p < 0,05$	33,00 (4,65; 234,05); $p < 0,05$
	PASI 90	19,00 (2,62; 137,72); $p < 0,05$	15,00 (2,04; 110,21); $p < 0,05$
	PASI 100	21,00 (1,26; 350,95); $p < 0,05$	7,00 (0,37; 132,83)
	PGA	69,00 (4,32; 1101,78); $p < 0,05$	65,00 (4,07; 1039,19); $p < 0,05$
	DLQI	-7,60 (-9,60; -5,60); $p < 0,05$	-5,20 (-7,03; -3,37); $p < 0,05$
		Ustekinumab 90 mg (prot. 2) vs placebo RR (95% CI)	Ustekinumab 45 mg (prot. 2) vs placebo RR (95% CI)
	PASI 50	8,43 (4,17; 17,02); $p < 0,05$	8,43 (4,17; 17,02); $p < 0,05$
PASI 75	19,31 (3,59; 103,90); $p < 0,05^R$	43,00 (6,10; 302,87); $p < 0,05$	
PASI 90	17,24 (5,55; 53,56); $p < 0,05^F$	28,00 (3,93; 199,64); $p < 0,05$	
PASI 100	27,00 (1,64; 444,74); $p < 0,05$	21,00 (1,26; 350,95); $p < 0,05$	

Wu 2011

PGA	107,00 (6,75; 1696,38); p < 0,05	93,00 (5,85; 1477,31); p < 0,05
DLQI	-6,20 (-8,03; -4,37); p < 0,05	-8,00 (-9,96; -6,04); p < 0,05
ACR20	2,95 (1,57; 5,54); p < 0,05	bd.
ACR50	3,50 (1,38; 8,87); p < 0,05	bd.
DAS28	2,04 (1,32; 3,14); p < 0,05	bd.
	Ustekinumab 90 mg (prot. 3) vs placebo RR (95% CI)	Ustekinumab 45 mg (prot. 3) vs placebo RR (95% CI)
PASI 50	8,73 (6,95; 10,98); p < 0,05 ^F	8,30 (6,59; 10,44); p < 0,05 ^F
PASI 75	20,85 (13,92; 31,24); p < 0,05 ^F	19,33 (12,89; 28,99); p < 0,05 ^F
PASI 90	34,49 (8,97; 132,64); p < 0,05 ^R	32,90 (12,04; 89,91); p < 0,05 ^R
PASI 100	103,69 (14,51; 740,87); p < 0,05 ^F	107,16 (15,00; 765,35); p < 0,05 ^F
PGA	15,29 (10,74; 21,77); p < 0,05 ^F	15,51 (10,16; 23,69); p < 0,05 ^F
DLQI	-8,84 (-10,21; -7,47); p < 0,05 ^R	-8,14 (-9,51; -6,77); p < 0,05 ^R
PCS	-1,20 (-2,50; 0,10)	-3,71 (-5,02; -2,40); p < 0,05
MCS	-0,40 (-2,03; 1,23)	-3,80 (-5,28; -2,32); p < 0,05
HADS-A	-1,49 (-1,92; -1,06); p < 0,05	-1,49 (-1,93; -1,05); p < 0,05
HADS-D	-2,31 (-2,74; -1,88); p < 0,05	-1,91 (-2,32; -1,50); p < 0,05
	Ustekinumab 90 mg vs etanercept RR (95% CI)	Ustekinumab 45 mg vs etanercept RR (95% CI)
PASI 75	1,30 (1,16; 1,45); p < 0,05	1,19 (1,04; 1,36); p < 0,05
PASI 90	1,94 (1,55; 2,43); p < 0,05	1,58 (1,21; 2,05); p < 0,05
PGA	1,44 (1,27; 1,64); p < 0,05	1,33 (1,15; 1,54); p < 0,05

Porównanie różnych protokołów podawania ustekinumabu dla obu dawek (protokół 1 vs protokół 2) wskazywało na istotne statystycznie różnice oceny PASI 90 i PGA; w ocenie pozostałych punktów końcowych istotność wyników różniła się w zależności od porównywanej dawki leku. Również porównanie pomiędzy dwoma dawkami ustekinumabu (90 vs 45 mg) nie wskazało jednoznacznie na większą skuteczność którejś z nich.

Ocena bezpieczeństwa

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych była podobna w grupach ustekinumabu i kontrolnych. Najczęściej występującymi AEs były: zapalenie błon śluzowych nosa i gardła, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów. Poważne AEs włącznie z zakażeniami, nowotworami złośliwymi i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi występowały rzadko. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs w różnych punktach czasowych, z wyjątkiem reakcji w miejscu iniekcji, które występowały rzadziej u chorych leczonych ustekinumabem niż etanerceptem, RR = 0,15 (95% CI: 0,09; 0,27) dla porównania dawki 90 mg, RR = 0,17 (95% CI: 0,09; 0,34) dla porównania dawki 45 mg, p < 0,00001.

Ustekinumab jest skuteczny w leczeniu łuszczycowych zmian skórnych oraz poprawia jakość życia chorych. Lek charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Ustekinumab (zarówno w dużej, jak i małej dawce) okazał się istotnie lepszy od placebo i etanerceptu.

Wnioski

^F model efektów stałych (z ang. *fixed*);

^R model efektów losowych (z ang. *random*);

bd. brak danych;

ŁZS łuszczycowe zapalenie stawów (z ang. *psoriatic arthritis*).

Do wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych włączano kontrolowane badania z randomizacją I, II lub III fazy, oceniające efektywność kliniczną ustekinumabu w porównaniu z placebo lub etanerceptem w dawce 50 mg/2 × tydz. (aktywna kontrola) w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą. Jedynie w badaniu *Laws 2011* uwzględniono dodatkowo jedno badanie obserwacyjne I fazy bez grupy kontrolnej, oceniające różne dawki ustekinumabu podawanego dożylnie

(Kauffman 2004), które ze względu na sposób podawania ustekinumabu zostało wykluczone z niniejszego raportu. Ponadto we wspomnianym opracowaniu, jak również w badaniu Wu 2011 analizowano także chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), a w Croxtall 2011 dodatkowo tych z łuszczycą paznokci.

Autorzy większości przeglądów włączali publikacje uwzględnione w niniejszym raporcie, z wyjątkiem badań Croxtall 2011 i Lucka 2012. W pierwszej z wymienionych prób znalazł się dodatkowo abstrakt z doniesienia konferencyjnego w formie plakatu Ghislain 2010, przedstawiający długookresowe (3-letnie) wyniki dotyczące skuteczności ustekinumabu u chorych z badania PHOENIX 1 – to doniesienie konferencyjne było prezentowane w postaci plakatu, który nie był dostępny w materiałach konferencyjnych, jednak dane z tego okresu obserwacji odnaleziono w abstraktach doniesień konferencyjnych: Gordon 2011a, Leonardi 2011 i Kimball 2010. Ponadto 5 abstraktów publikacji (Igarashi 2010, Youn 2010, Bagel 2010, Strober 2010, Menter 2010) zakwalifikowanych do przeglądu Ryan 2011, w niniejszym raporcie włączono w postaci publikacji pełnotekstowych, odpowiednio Igarashi 2012, PEARL, Bagel 2011, Strober 2011 i Gottlieb 2011. Natomiast autorzy przeglądu Lucka 2012 uwzględnili w metaanalizie badanie Tyring 2007, przedstawiające dane z dodatkowej fazy bez grupy kontrolnej, w której wszyscy chorzy otrzymywali etanercept, badania Tyring 2006.

W większości opisywanych przeglądów systematycznych wykazano istotnie większą skuteczność kliniczną ustekinumabu niezależnie od stosowanej dawki (45 lub 90 mg) w 75% redukcji powierzchni ciała zajętej chorobą ocenianej za pomocą skali PASI po 12 tygodniach terapii (PASI 75), w porównaniu z placebo lub etanerceptem, tak samo jak w przypadku oceny prawdopodobieństwa wystąpienia innych zmian przebiegu choroby (PASI 50 i PASI 90). Z kolei wyniki metaanaliz sieciowych (MTC, Mixed Treatment Comparison) przeprowadzone w badaniach Reich 2012 i Szepietowski 2011 dowiodły, że największą skuteczność po 10-16 tygodniach leczenia chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (ocena podstawie odsetka chorych z PASI 75) wykazuje infliksymab, a następnie kolejno ustekinumab, adalimumab, etanercept stosowany w dużej dawce (50 mg/2 × tydz.) i etanercept w mniejszej dawce (25 mg/2 × tydz.). Znamienne różnice na korzyść ustekinumabu obserwowano także w odsetku chorych uzyskujących całkowite ustąpienie objawów choroby (uzyskanie 0 lub 1 punktu w skali PGA). Ponadto stosowanie tego leku istotnie wpływało na jakość życia pacjentów, zmniejszając obciążenie chorobą oraz nasilenie stanów lękowych i depresji, przy równoczesnej poprawie sprawność fizycznej i mentalnej.

Niezależnie od podawanej dawki (45 lub 90 mg) ustekinumab cechował się zbliżonym w porównaniu z placebo profilem bezpieczeństwa (pod względem częstości, rodzaju i stopnia nasilenia działań niepożądanych). U chorych otrzymujących ten lek rzadko obserwowano wystąpienie poważnych działań

niepożądanych, takich jak zakażenia, zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym lub nowotwory złośliwe. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono ból głowy lub stawów, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Również w porównaniu z etanerceptem, opisywany lek odznaczał się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, przy czym istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (jedyna istotna statystycznie różnica)

2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania przedstawionej powyżej w wybranych bazach danych, uzyskano łącznie 2089 trafień (Pubmed 513, Embase 1341, Cochrane 235). Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia, czyli prób klinicznych z randomizacją oraz badań obserwacyjnych (z grupą kontrolną i bez) opisujących stosowanie ustekinumabu u chorych z łuszczycą, a także badań z randomizacją porównujących infliksymab, adalimumab oraz etanercept z placebo lub bezpośrednio z jednym z czterech leków biologicznych uwzględnionych w niniejszym raporcie, w tej samej populacji. Spośród uzyskanych trafień, 548 było duplikatami. Przegląd tytułów i streszczeń umożliwił wykluczenie z dalszej oceny 1462 publikacje. Powodem wykluczenia w przypadku 58 artykułów była ocena nieodpowiedniej populacji. W kolejnych 13 publikacjach opisywano nieprawidłową interwencję, natomiast 189 publikacji zostało usuniętych z analizy z powodu metodyki niezgodnej z kryteriami włączenia, a w przypadku 21 publikacji opisano komparator nieuwzględniany w niniejszej analizie. W przypadku 7 publikacji, nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. Oprócz wspomnianych publikacji wykluczono również 331 abstraktów oraz 831 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi, a także 12 prac w języku innym niż uwzględniane w niniejszym raporcie (polski, angielski, niemiecki, francuski).

Pozostałe 79 artykułów zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 37 prac, z których 7 dotyczyło nieprawidłowego rodzaju badania, 1 było opracowaniem wtórnym, w 24 oceniono punkt końcowy nie uwzględniany w analizie, w 3 oceniono nieprawidłową interwencję, w kolejnej nie odnaleziono odpowiedniego komparatora, natomiast w 1 – ocenie poddano nieodpowiednią populację.

Ostatecznie, do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 42 publikacje.

Badania włączone do raportu:

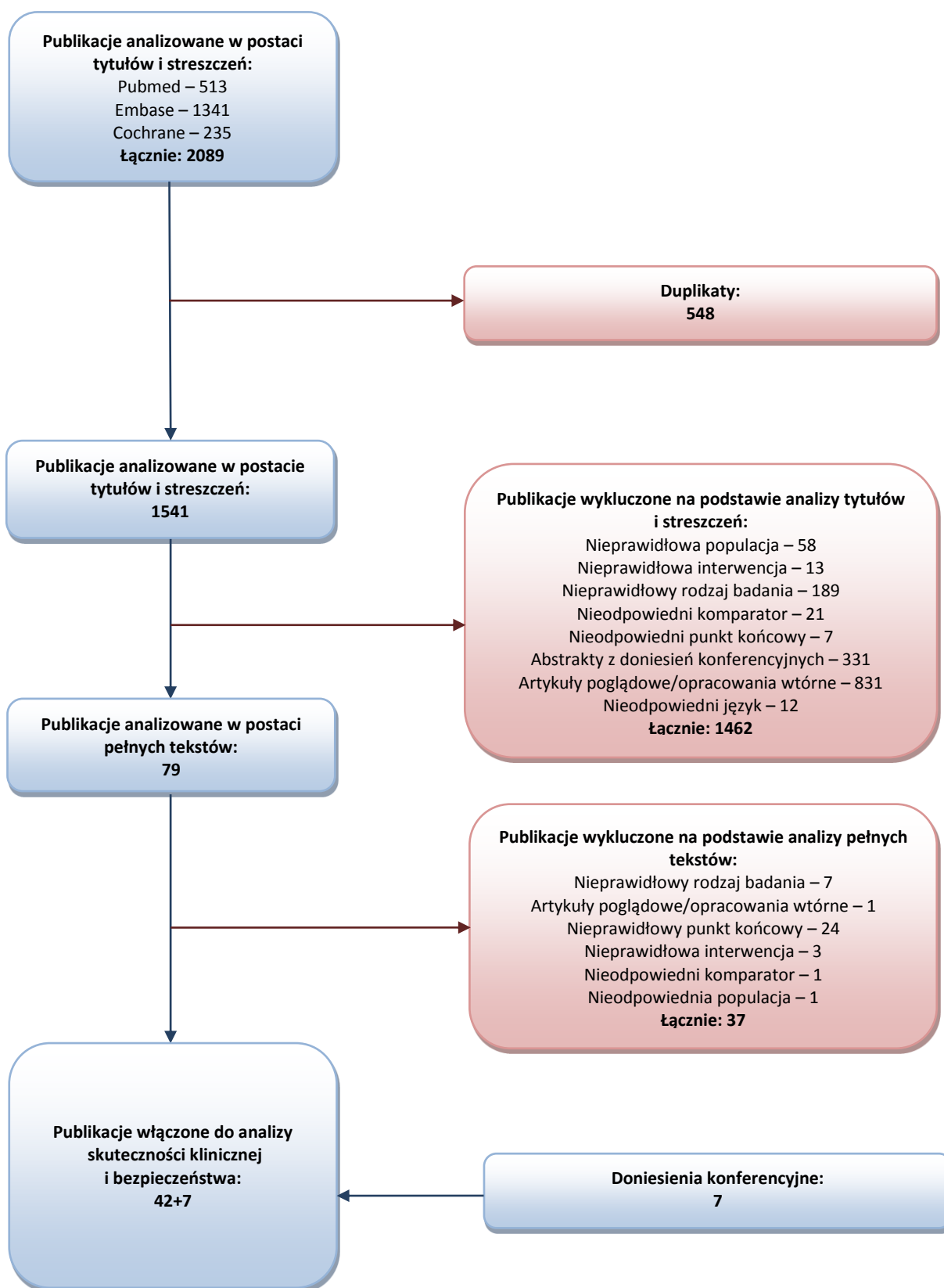
- Ustekinumab:
 - badania RCT: *ACCEPT (Griffiths 2010), Igarashi 2012 (Igarashi 2012, Nakagawa 2012), Krueger 2007, PEARL (Tsai 2011), PHOENIX 1 (Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012), PHOENIX 2 (Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011)*
 - badania obserwacyjne: *Clemmensen 2011, Laws 2012, Loo 2011, Patsatsi 2011, Rigopoulos 2011, Ruiz Salas 2012;*
 - badanie oceniające efektywność praktyczną: *Gelfand 2012, Inzinger 2011;*

- analizy *post-hoc* prezentujące dodatkowe dane z badań RCT dla ustekinumabu: *Gordon 2012, Guenther 2011, Lebwohl 2010a, Lebwohl 2012, Reich 2011a, Reich 2012a*;
- Etanercept – badania RCT: *Bagel 2011, CONSORT (Papp 2005), Gottlieb 2011, Gottlieb 2003a, Leonardi 2003, Strober 2011, Tying 2006, van de Kerkhof 2008*;
- Infliksymab – badania RCT: *Chaudhari 2001, EXPRESS (Reich 2005), EXPRESS II (Menter 2007), SPIRIT (Gottlieb 2004), Torii 2010*;
- Adalimumab – badania RCT: *Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008, Saurat 2008*.

W wyniku przeszukiwania konferencji odnaleziono 7 abstraktów prezentujących dodatkowe dane dla badań RCT uwzględnionych w raporcie: *Bissonnette 2010, Menter 2010, Kimball 2010, Gordon 2011, Leonardi 2011, Papp 2012, Kimball 2012a*.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została umieszczona w załączniku, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,89.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



2.5 Ustekinumab vs etanercept (porównanie bezpośrednie) – analiza podstawowa

2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *ACCEPT (Active Comparator [CNTO 1275/Enbrel] Psoriasis Trial)*, opisane w publikacji *Griffiths 2010* przeprowadzone zostało z randomizacją, natomiast nie zastosowano w nim zaślepienia. Była to próba wieloośrodkowa, obejmująca 67 ośrodków badawczych na całym świecie. Badanie składało się z 2 części, w pierwszej, o okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni chorzy zostali losowo przydzieleni do trzech grup: ustekinumabu 45 mg lub 90 mg (w tygodniu 0 i 4), oraz etanerceptu 50 mg (dwa razy w tygodniu). Po 12 tygodniach leczenie przerywano u pacjentów, u których nie występowały zmiany łuszczycowe, były one minimalne lub łagodne. Leczenie wznowiano, jeżeli nastąpił nawrót objawów. Natomiast chorzy bez oczekiwanej odpowiedzi, dotychczas leczeni etanerceptem otrzymywali 90 mg ustekinumabu w tygodniu 16 i 20, natomiast w grupie ustekinumabu – dodatkową dawkę leku w 16 tygodniu.

Założeniem metodycznym badania było wykazanie wyższości ustekinumabu nad etanerceptem (ocena *superiority*) w leczeniu łuszczycy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę metodyki badania oraz opisującej go publikacji.

Tabela 14. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Podwójne zaślepienie	Okres obserwacji*	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ACCEPT (Griffiths 2010)</i>	tak	wykazanie wyższości UST nad ETN [^]	brak	64 tygodnie	3 (R2; B0; W1)	IIA	67	Centocor Inc.

* obejmuje fazę bezpośredniego porównania ustekinumabu z etanerceptem oraz dodatkowy okres obserwacji: 12 + 52 tygodnie;

[^] założeniem metodyki badania było udowodnienie, że ustekinumab jest bardziej efektywny niż etanercept w leczeniu łuszczycy (ocena „*superiority*”);

UST ustekinumab;

ETN etanercept.

W badaniu zastosowano randomizację warstwową, z uwzględnieniem ośrodka przeprowadzającego badanie i masy ciała pacjenta (< 90 kg lub ≥ 90 kg) w schemacie 3:5:5.

Pacjenci byli świadomi otrzymywanego leczenia, aczkolwiek osoby z grup leczonych ustekinumabem otrzymywały podwójne wstrzyknięcia (jedno z badanym lekiem, drugie z placebo) celem utrzymania zaślepienia wielkości dawki. Zaślepienie utrzymano także do końca trwania badania względem całego personelu medycznego, z wyjątkiem osób przygotowujących i rozdzielających badane leki.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania według skali Jadad.

Tabela 15. Wynik oceny jakości badania ACCEPT według skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
ACCEPT	tak	randomizacja warstwowa, czynniki stratyfikacyjne: ośrodek, masa ciała (< 90 kg vs ≥ 90 kg)	brak zaślepienia podawania ustekinumabu i etanerceptu	zaślepiena była tylko dawka ustekinumabu	tak

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów z poszczególnych etapów badania wraz z przyczynami.

Tabela 16. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania ACCEPT.

Etap badania	Skryning: N = 1175 → Randomizacja: N = 903		
	ETN: N = 347	UST 45 mg: N = 209	UST 90 mg: N = 347
Ukończenie 12-tygodniowego okresu leczenia	N = 336 (96,8%) Przedwczesne zakończenie: n = 11 (3,2%) – AE: n = 5 – utarta z badania: n = 1 – inne: n = 5	N = 201 (96,2%) Przedwczesne zakończenie: n = 8 (3,8%) – AE: n = 2 – utarta z badania: n = 2 – inne: n = 4	N = 342 (98,6%) Przedwczesne zakończenie: n = 5 (1,4%) – AE: n = 1 – utarta z badania: n = 2 – inne: n = 2
Rozpoczęcie kolejnego etapu*	N = 295	N = 174	N = 270
Ukończenie całego badania	N = 287 (97,3%) Przedwczesne zakończenie II etapu: n = 8 (2,7%) – AE: n = 4 – utarta z badania: n = 1 – inne: n = 3	N = 172 (98,9%) Przedwczesne zakończenie II etapu: n = 2 (1,1%) – AE: n = 0 – utarta z badania: n = 2 – inne: n = 0	N = 263 (97,4%) Przedwczesne zakończenie II etapu: n = 7 (2,6%) – AE: n = 3 – utarta z badania: n = 1 – inne: n = 3

* chorzy z grupy etanerceptu mieli zmienianą interwencję na ustekinumab w dawce 90 mg, chorzy z grup ustekinumabu kontynuowali leczenie ustekinumabem.

Wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności terapii, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, z ang. *intention-to-treat*). Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z otrzymanym leczeniem.

Autorzy badania szczegółowo opisali przypadki utraty pacjentów z obserwacji (na poziomie 0,5% w okresie pierwszych 12 tygodni).

2.5.2 Opis populacji

2.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Do badania włączano dorosłych pacjentów obu płci (≥ 18 roku życia), z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej od co najmniej 6 miesięcy, którzy kwalifikowali się do zabiegów fototerapii lub leczenia sys-

temowego, oraz posiadali przynajmniej 10% powierzchni ciała pokrytej zmianami łuszczycowymi. Wyjściowa punktacja wskaźnika nasilenia objawów łuszczycy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) wynosiła przynajmniej 12 (w skali od 0 do 72, gdzie wyższa punktacja oznacza cięższą chorobę), a wyjściowa punktacja PGA (*Physician's Global Assessment*) w ocenie lekarza PGA przynajmniej 3 (w skali od 0 – brak choroby, do 5 – ciężkie objawy). Ponadto kryteria włączenia obejmowały występowanie wcześniejszej nieadekwatnej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania przynajmniej jednego schematu systemowego leczenia łuszczycy (tj. metotreksatu, cyklosporyny lub fototerapii promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu [PUVA]). Chorzy nie mogli być wcześniej leczeni ustekinumabem ani etanerceptem.

Wśród kryteriów wykluczenia pacjentów autorzy badania wymienili: inną niż plackowata postać łuszczycy (np. krostkową, kropelkową, erytrodemię łuszczycową) lub postacie łuszczycy indukowane lekami, niedawne poważne zakażenie, przewlekłą lub nawracającą chorobę zakaźną w wywiadzie, rozpoznaną chorobę nowotworową (z wyjątkiem leczonego raka skóry podstawnokomórkowego lub płaskokomórkowego lub raka szyjki macicy *in situ*, bez oznak nawrotu choroby od przynajmniej 5 lat), przyjmowanie leków biologicznych w przeciągu ostatnich 3 miesięcy lub w 5 okresach półtrwania, konwencjonalnych terapii systemowych lub fototerapii w przeciągu ostatnich 4 tygodni, miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych w czasie ostatnich 2 tygodni przed randomizacją oraz leków eksperymentalnych w ostatnich 4 tygodniach lub w 5 okresach ich półtrwania, w zależności który czas był dłuższy.

Protokół badania został zatwierdzony w każdym z 67 ośrodków prowadzących badanie przez niezależne komitety etyczne lub komisje bioetyczne, a każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

2.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania porównującego ustekinumab z etanerceptem – Griffiths 2010 (ACCEPT).

Parametr	ustekinumab 45 mg	ustekinumab 90 mg	etanercept 50 mg
Liczba pacjentów	209	347	347

Parametr	ustekinumab 45 mg	ustekinumab 90 mg	etanercept 50 mg	
Średni wiek w latach (SD)	45,1 (12,6)	44,8 (12,3)	45,7 (13,4)	
Liczba (%) mężczyzn	133 (63,6%)	234 (67,4%)	246 (70,9%)	
Liczba (%) osób rasy białej [#]	193 (92,3%)	309 (89,0%)	316 (91,1%)	
Średnia masa ciała w kg (SD)	90,4 (21,1)	91,0 (22,8)	90,8 (20,9)	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	18,9 (11,8)	18,7 (11,8)	18,8 (12,1)	
Średnia wartość SA (SD)	26,7% (17,8)	26,1% (17,6)	23,8% (13,9)	
Średnia wartość PASI (SD)	20,5 (9,2)	19,9 (8,4)	18,6 (6,2)	
Liczba (%) pacjentów PGA 3 lub 4	98 (46,9%)	144 (41,6%)	148 (42,7%)	
Liczba (%) pacjentów z ŁZS	62 (29,7%)	95 (27,4%)	95 (27,4%)	
Liczba (%) pacjentów, u których stosowano uprzednio:	leczenie zewnętrzne	202 (96,7%)	336 (96,8%)	336 (96,8%)
	fototerapię*	138 (66,0%)	230 (66,3%)	224 (64,6%)
	standardowe leczenie systemowe**	129 (61,7%)	182 (52,4%)	199 (57,3%)
	leczenie biologiczne***	26 (12,4%)	36 (10,4%)	41 (11,8%)
Liczba (%) pacjentów, u których stosowano nieodpowiednią [^] terapię systemową:	≥ 1	209 (100%)	346 (99,7%)	347 (100%)
	≥ 2	118 (56,5%)	185 (53,3%)	186 (53,6%)
	3	31 (14,8%)	47 (13,5%)	52 (15,0%)

[#] rasę określali sami pacjenci;

* z uwzględnieniem naświetlania promieniowaniem UVB oraz promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu (PUVA);

** z uwzględnieniem naświetlania promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu oraz leczenia metotreksatem lub cyklosporyną;

*** z uwzględnieniem alefaceptu, efalizumabu, infliksymabu lub adalimumabu;

[^] nieodpowiednie leczenie systemowe definiowano jako leczenie, po którym u pacjenta wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania.

Do badania włączono łącznie 903 pacjentów. Wyjściowe demograficzne i kliniczne charakterystyki włączonych pacjentów były zbliżone w obrębie trzech grup aktywnego leczenia. Średnia wieku badanych osób wynosiła 45 lat, średni czas trwania choroby blisko 19 lat, a średni ciężar ciała był równy około 90 kg. Ponad dwie trzecie populacji badanej stanowili mężczyźni. Średnia powierzchnia ciała

zajęta przez zmiany łuszczycowe wynosiła około 25%, a średnia punktacja wskaźnika PASI blisko 20. U ponad 25% pacjentów występowało łuszczycowe zapalenie stawów. Zdecydowana większość osób używała w przeszłości miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych, a u ponad 10% pacjentów stosowano wcześniej leczenie biologiczne.

2.5.1 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pacjenci zostali losowo włączeni w stosunku 3:5:5 do jednej z trzech grup aktywnego leczenia: ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg (w postaci podskórnego zastrzyku na początku terapii oraz w 4 tygodniu) lub etanerceptu w dawce 50 mg (podawanego dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni).

Pacjenci z grupy etanerceptu, u których w 12 tygodniu terapii nie wystąpiła odpowiedź na leczenie – brak zmian łuszczycowych, minimalne lub łagodne (punktacja wskaźnika oceny lekarskiej PGA ≥ 3) byli kwalifikowani do dalszego leczenia otrzymując dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg w 16 i 20 tygodniu. Z kolei pacjenci z obu grup ustekinumabu, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie otrzymywali w 16 tygodniu jednorazowo dodatkowe wstrzyknięcie ustekinumabu zgodnie z wyjściowym dawkowaniem w swojej grupie (45 mg lub 90 mg).

U pozostałych pacjentów w każdej z grup, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (punktacja wskaźnika PGA ≤ 2) przerywano terapię po 12 tygodniu, aż do momentu nawrotu choroby (PGA ≥ 3). Wówczas wznawiano leczenie podając dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w odstępie 4 tygodni w dawce 90 mg (w wyjściowej grupie etanerceptu i ustekinumabu 90 mg) lub 45 mg (w wyjściowej grupie ustekinumabu 45 mg).

Czas trwania fazy porównania ustekinumabu z etanerceptem był równy 12 tygodni, a całkowity okres obserwacji wynosił 64 tygodnie. Szczegóły dotyczące procedur, jakim zostali poddani chorzy w próbie ACCEPT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; opis interwencji – próba ACCEPT.

Interwencja	Okres badania				
	0-12 tygodni	Ocena lekarska 12 tydzień	16 tydzień	20 tydzień	→ 64 tygodni
ustekinumab 45 mg	45 mg ustekinumabu 2 wstrzyknięcia w 0 i 4 tygodniu	PGA ≤ 2	-	-	2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg w odstępie 4 tygo- dni, w momencie nawrotu choroby

Interwencja		Okres badania			
ustekinumab 90 mg		PGA ≥ 3	1 wstrzyknięcie ustekinumabu 45 mg	-	-
	90 mg ustekinu- mabu 2 wstrzyknięcia w 0 i 4 tygodniu	PGA ≤ 2	-	-	2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg w odstępnie 4 tygo- dni, w momencie nawrotu choroby
		PGA ≥ 3	1 wstrzyknięcie ustekinumabu 90 mg	-	-
	etanercept	50 mg etanercep- tu dwa razy w tygo- dniu	PGA ≤ 2	-	-
PGA ≥ 3			1 wstrzyknięcie ustekinumabu 90 mg	1 wstrzyknięcie ustekinumabu 90 mg	-
leczenie do- datkowe			brak		

2.5.2 Skuteczność kliniczna – ustekinumab vs etanercept (porównanie bezpo- średnie)

W badaniu *ACCEPT* wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności terapii, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*). Oceny punktów końcowych w zakresie skuteczności ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem dokonywano w okresie 12 tygodni terapii.

Głównym ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) w 12 tygodniu leczenia (tzw. PASI 75). Dodatkowe punkty stanowiły odsetek chorych z ustąpieniem zmian lub zmianami minimalnymi w ocenie lekarza – PGA 0 lub 1; odsetek z PASI 90 po 12 tygodniach leczenia, oraz różnica w punktacji PASI po 12 tygodniach i 12 tygodni po wznowieniu leczenia w przypadku nawrotu objawów.

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

2.5.2.1 Poprawa o co najmniej 75% w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 75)

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) jest wskaźnikiem nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (zasięg powierzchni ciała zajętej przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce i nogi) oraz ich nasilenia (stopień złuszczenia, rumień i stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Wskaźnik PASI oceniany jest z użyciem skali od 0 do 72, gdzie 0 oznacza brak objawów łuszczycy, a 72 to bardzo ciężkie objawy (*Fredriksson 1978*).

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia.

Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.

Parametr	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Liczba i odsetek pacjentów	141	67,5%	256	73,8%	197	56,8%
RB (95% CI)	1,19 (1,04; 1,35)		1,30 (1,16; 1,46)		-	
NNT (95% CI)	10 (6; 43)		6 (5; 11)		-	
Istotność statystyczna vs etanercept	p = 0,01		p < 0,001		-	
Różnica odsetków (95% CI)	10,7 (2,4; 19,0)		17,0 (10,0; 24,0)		-	

W 12 tygodniu leczenia, autorzy badania zaobserwowali istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI (tzw. PASI 75) w przypadku obu dawek ustekinumabu w porównaniu do grupy etanerceptu. Wartości te wyniosły 67,5% dla ustekinumabu 45 mg oraz 73,8% dla dawki 90 mg w odniesieniu do etanerceptu – 56,8% (odpowiednio $p = 0,01$ oraz $p < 0,001$).

Obliczona korzyść względna dla porównania ustekinumabu 45 mg z etanerceptem wynosi 1,19 (95% CI: 1,04; 1,35), co oznacza, że prawdopodobieństwo poprawy o przynajmniej 75% w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia jest większe w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowi 119% tego prawdopodobieństwa w grupie etanerceptu. Należy leczyć 10 pacjentów z łuszczycą plackowatą ustekinumabem 45 mg zamiast etanerceptem w okresie 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy klinicznej PASI 75, NNT = 10 (95% CI: 6; 43).

Obliczona korzyść względna dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z etanerceptem wynosi 1,30 (95% CI: 1,16; 1,46), co oznacza wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy klinicznej PASI 75 w przypadku ustekinumabu 90 mg, stanowiące 130% tego prawdopodobieństwa w grupie etanerceptu. Lecząc 6 osób z łuszczycą plackowatą ustekinumabem 90 mg zamiast etanerceptem w okresie 12 tygodni można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku poprawy o co najmniej 75% punktacji wskaźnika PASI, NNT = 6 (95% CI: 5; 11).

2.5.2.2 Poprawa o co najmniej 90% w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 90)

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe dotyczące powyższego punktu końcowego uznanego przez autorów badania za dodatkowy.

Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.

Parametr	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Liczba i odsetek pacjentów	76	36,4%	155	44,7%	80	23,1%
RB (95% CI)	1,58 (1,21; 2,05)		1,94 (1,55; 2,43)		-	
NNT (95% CI)	8 (5; 19)		5 (4; 7)		-	
Istotność statystyczna vs etanercept	p < 0,001		p < 0,001		-	
Różnica odsetków (95% CI)	13,3 (5,8; 20,7)		21,6 (14,6; 28,5)		-	

W 12 tygodniu terapii, autorzy badania zaobserwowali znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI (tzw. PASI 90) w przypadku obu dawek ustekinumabu w porównaniu do grupy etanerceptu. Wartości te wyniosły 36,4% dla ustekinumabu 45 mg oraz 44,7% dla ustekinumabu 90 mg w odniesieniu do etanerceptu – 23,1% ($p < 0,001$ versus każda z grup ustekinumabu).

Obliczona korzyść względna dla porównania ustekinumabu 45 mg z etanerceptem wynosi 1,58 (95% CI: 1,21; 2,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo poprawy o przynajmniej 90% punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia jest większe w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowi 158% tego prawdopodobieństwa w grupie etanerceptu. Należy leczyć 8 pacjentów z łuszczycą plackowatą ustekinumabem 45 mg zamiast etanerceptem przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy klinicznej PASI 90, NNT = 8 (95% CI: 5; 19).

Obliczona korzyść względna dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z etanerceptem wynosi 1,94 (95% CI: 1,55; 2,43). Wskazuje to na blisko 2-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia

poprawy klinicznej PASI 90 po 12 tygodniach leczenia ustekinumabem 90 mg w porównaniu z etanerceptem. Lecząc przez 12 tygodni 5 osób z łuszczycą plackowatą ustekinumabem w dawce 90 mg zamiast etanerceptem można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku poprawy o co najmniej 90% punktacji wskaźnika PASI, NNT = 5 (95% CI: 4, 7).

2.5.2.3 Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii

PGA (*Physician's Global Assessment*) jest wskaźnikiem oceny lekarskiej, obejmującym ogólną ocenę zmian łuszczycowych z zastosowaniem 6 stopniowej skali (punktacja od 0 do 5), gdzie wartość najniższa oznacza brak zmian łuszczycowych, natomiast wartość najwyższa ciężkie nasilenie objawów choroby. PGA uwzględnia obszar powierzchni ciała zajętej przez chorobę, rumień, zgrubienie i łuszczenie miejsc zmienionych chorobowo w określonym punkcie czasowym.

Całkowite ustąpienie objawów choroby definiowano jako brak jakichkolwiek zmian łuszczycowych na ciele pacjenta w ocenie lekarza w 12 tygodniu leczenia (wskazanie wartości „0” na 6-stopniowej skali wskaźnika PGA). Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs etanercept –ACCEPT.

Parametr	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Liczba i odsetek pacjentów	34	16,3%	91	26,2%	30	8,6%
RB (95% CI)	1,88 (1,19; 2,97)		3,03 (2,08; 4,46)		-	
NNT (95% CI)	14 (8; 49)		6 (5; 9)		-	
Istotność statystyczna vs etanercept	p = 0,006		p < 0,001		-	
Różnica odsetków (95% CI)	7,7 (2,2; 13,2)		17,6 (11,6; 23,7)		-	

W 12 tygodniu terapii, autorzy badania zaobserwowali znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy choroby w ocenie z użyciem wskaźnika PGA, zarówno w grupie ustekinumabu 45 mg jak i 90 mg, w odniesieniu do grupy etanerceptu. Wartości te wyniosły 16,3% dla dawki 45 mg oraz 26,2% dla dawki 90 mg w porównaniu do etanerceptu – 8,6% (odpowiednio p = 0,006 i p < 0,001).

Obliczona korzyść względna dla porównania ustekinumabu 45 mg z etanerceptem wynosi 1,88 (95% CI: 1,19; 2,97), co oznacza wyższe prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA po 12 tygodniach leczenia w grupie ustekinumabu 45 mg, stanowiące 188% tego

prawdopodobieństwa w grupie etanerceptu. Lecząc przez 12 tygodni 14 pacjentów z łuszczycą plackowatą ustekinumabem 45 mg zamiast etanerceptem, można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku całkowitego ustąpienia objawów choroby w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA, NNT = 14 (95% CI: 8; 49).

Korzyść względna obliczona dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z etanerceptem wynosi 3,03 (95% CI: 2,08; 4,46), co wskazuje na ponad 3-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów choroby wg wskaźnika PGA po 12 tygodniach leczenia ustekinumabem 90 mg w odniesieniu do etanerceptu. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitego ustąpienia objawów choroby w ocenie z użyciem wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni należy leczyć ustekinumabem w dawce 90 mg zamiast etanerceptem 6 osób z łuszczycą plackowatą, NNT = 6 (95% CI: 5; 9).

2.5.2.4 Ustąpienie objawów lub minimalne nasilenie zmian łuszczycowych wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby w odniesieniu do wartości wyjściowych definiowano jako brak objawów lub ich minimalne nasilenie w ocenie lekarza w 12 tygodniu leczenia (wskazanie wartości „0” lub „1” na 6-stopniowej skali wskaźnika PGA). Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił powyższy punkt końcowy.

Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.

Parametr	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Liczba i odsetek pacjentów	136	65,1%	245	70,6%	170	49,0%
RB (95% CI)	1,33 (1,15; 1,54)		1,44 (1,27; 1,64)		-	
NNT (95% CI)	7 (5; 14)		5 (4; 7)		-	
Istotność statystyczna vs etanercept	p < 0,001		p < 0,001		-	
Różnica odsetków (95% CI)	16,1 (7,6; 24,4)		21,6 (14,4; 28,6)		-	

Po 12 tygodniach leczenia, autorzy badania odnotowali istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w obu grupach ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem. Wartości te wyniosły odpowiednio 65,1% oraz 70,6% dla ustekinumabu 45 mg i 90 mg w odniesieniu do etanerceptu – 49,0% (p < 0,001 vs każda z grup ustekinumabu).

Korzyść względna obliczona dla porównania ustekinumabu w dawce 45 mg z etanerceptem wynosi 1,33 (95% CI: 1,15; 1,54), co oznacza, że prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów cho-

roby w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia jest większe w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowi 133% tego prawdopodobieństwa w grupie etanerceptu. Należy leczyć 7 pacjentów z łuszczycą plackowatą ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast etanerceptem przez 12 tygodni, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA, NNT = 7 (95% CI: 5; 14).

Korzyść względna obliczona dla porównania ustekinumabu 90 mg z etanerceptem wynosi 1,44 (95% CI: 1,27; 1,64). Wskazuje to, że prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów choroby w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia jest większe w przypadku ustekinumabu 90 mg i stanowi 144% tego prawdopodobieństwa w odniesieniu do etanerceptu. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia nasilenia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA należy leczyć 5 osób z łuszczycą plackowatą ustekinumabem 90 mg zamiast etanerceptem przez 12 tygodni, NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Dodatkowo autorzy badania zaznaczyli, że kliniczna odpowiedź na leczenie była obserwowana szybciej u pacjentów leczonych ustekinumabem niż etanerceptem.

2.5.2.5 Odpowiedź na ustekinumab w grupie chorych nie odpowiadających na etanercept

U chorych, którzy po 12 tygodniach nie odpowiedzieli na etanercept (PGA \geq 3), zastosowano następnie dwie dawki 90 mg ustekinumabu w tygodniu 16 i 20. Autorzy badania *ACCEPT* odnotowali, że 48,9% pacjentów osiągnęło poprawę kliniczną PASI 75 oraz 23,4% osiągnęło poprawę kliniczną PASI 90, po rozpoczęciu leczenia ustekinumabem w dawce 90 mg w okresie kolejnych 12 tygodni. Ponadto u 40,4% pacjentów z grupy etanerceptu w tym okresie leczenia wystąpiło ustąpienie objawów lub minimalne zmiany łuszczycowe wg wskaźnika PGA (punktacja \leq 2).

2.5.2.6 Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej

Autorzy badania zwrócili uwagę na czas jaki upłynął do nawrotu objawów łuszczycy po zakończeniu terapii w 12 tygodniu u chorych z odpowiedzią na leczenie. W poniższej tabeli, przedstawiono medianę tego czasu w poszczególnych grupach aktywnego leczenia.

Tabela 23. Mediana czasu do nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia; ustekinumab vs etanercept – *ACCEPT*.

<i>ACCEPT</i>	etanercept 50 mg	ustekinumab 45 mg	ustekinumab 90 mg
Mediana czasu do nawrotu objawów choroby (PGA \geq 3)	7,3 tygodnia	14,4 tygodni	18,1 tygodni

Autorzy badania podali, że czas jaki upłynął do nawrotu objawów łuszczycy po zaprzestaniu aktywnego leczenia był ponad dwukrotnie dłuższy w przypadku obu grup ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem. Mediana tego czasu wyniosła 14,4 tygodnie dla ustekinumabu 45 mg; 18,1 tygodni dla dawki 90 mg oraz 7,3 tygodnia dla grupy etanerceptu. Nie dokonano oceny statystycznej tych różnic.

Spośród 633 pacjentów ze wszystkich grup, leczonych ponownie ustekinumabem po wystąpieniu nawrotu objawów łuszczycy, u 534 (88,6%) wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby w ocenie lekarskiej (PGA \leq 2) w przeciągu 12 tygodni od ponownego podania 2 wstrzyknięć ustekinumabu.

2.5.3 Bezpieczeństwo – ustekinumab vs etanercept (porównanie bezpośrednie)

W badaniu *ACCEPT* do analizy bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z otrzymanym leczeniem. Bezpieczeństwo stosowania badanych preparatów oceniano na podstawie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych oraz rutynowych testów laboratoryjnych. Ewentualne duże epizody sercowo-naczyniowe (śmierć sercowo-naczyniowa, zawał serca lub udar mózgu) były rozstrzygane przez niezależny zespół kardiologów akademickich. Dodatkowo ocenie poddawano próbki krwi na obecność przeciwciał skierowanych przeciw ustekinumabowi. Oceny bezpieczeństwa dokonywano w okresie 12 tygodni fazy porównania ustekinumabu z etanerceptem, a także łącznie w okresie 64 tygodni obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane o średnim czasie trwania okresu obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych oraz średniej liczbie dawek podanych leków.

Tabela 24. Średni czas trwania okresu obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych oraz średnia ilość dawek podanych leków w okresie 12 tygodni, ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.

<i>ACCEPT</i> 0-12 tygodni	ustekinumab		etanercept
	45 mg N = 209	90 mg N = 347	50 mg N = 347
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	12,1	12,2	12,1
Średnia liczba iniekcji leków	2,0	2,0	23,2

2.5.3.1 Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane liczbowe dotyczące częstości zgonów w okresie pierwszych 12 tygodni trwania badania.

Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Zgon	1	0,5%	1	0,3%	1	0,3%

W trakcie pierwszych 12 tygodni trwania badania wystąpiły łącznie 3 przypadki zgonu pacjenta, po jednym w każdej z analizowanych grup. W grupie ustekinumabu 45 mg przyczyną zgonu była rana postrzałowa, w grupie ustekinumabu 90 mg – niewydolność wielonarządowa i sepsa u pacjenta HIV-dodatniego, u którego wystąpiło zakażenie krwi metycylinoopornym szczepem *Staphylococcus epidermidis*, a w przypadku etanerceptu – wypadek samochodowy.

2.5.3.2 Działania niepożądane ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przynajmniej jedno działanie niepożądane w okresie 12 tygodni obserwacji.

Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Przynajmniej jedno działanie niepożądane	138	66,0%	240	69,2%	243	70,0%
RR (95% CI)	0,94 (0,83; 1,06)		0,99 (0,89; 1,09)		-	
versus etanercept	NS		NS		-	

W 12 tygodniu terapii, autorzy badania odnotowali porównywalny odsetek pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej działań niepożądanych w obu grupach ustekinumabu (66% dla dawki 45 mg oraz 69,2% dla dawki 90 mg) i w grupie etanerceptu (70%).

Obliczone ryzyko względne dla porównania ustekinumabu 45 mg i 90 mg z etanerceptem wynosi odpowiednio 0,94 (95% CI: 0,83; 1,06) oraz 0,99 (95% CI: 0,89; 1,09). Oznacza to, że ryzyko wystąpienia jednego lub więcej działań niepożądanych w którejkolwiek grupie ustekinumabu jest minimalnie mniejsze i stanowi odpowiednio 94% i 99% tego ryzyka w grupie etanerceptu. Wynik nie jest statystycznie.

2.5.3.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe dotyczące częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z dalszego uczestnictwa w badaniu.

Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów przedwcześnie kończących leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	4	1,9%	4	1,2%	8	2,3%
RR (95% CI) versus etanercept	0,83 (0,27; 2,55) NS		0,50 (0,16; 1,55) NS		-	

Po 12 tygodniach leczenia odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach aktywnego leczenia. Wartości te wyniosły 1,9% dla ustekinumabu w dawce 45 mg oraz 1,2% dla dawki 90 mg, w odniesieniu do etanerceptu – 2,3%.

Ryzyko wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych było mniejsze w obu grupach ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem. Ryzyko względne wyniosło 0,83 (95% CI: 0,27; 2,55) dla dawki 45 mg oraz 0,50 (95% CI: 0,16; 1,55) dla dawki 90 mg, jednak w żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu znamienności statystycznej.

2.5.3.2 Poszczególne działania niepożądane

Częste działania niepożądane były definiowane przez autorów badania jako te zdarzenia, które obserwowano u przynajmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup aktywnego leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne zwykłe zdarzenia niepożądane w trakcie 12 tygodni terapii.

Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne działania niepożądane, ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	21	10,0%	34	9,8%	30	8,6%
RR (95% CI) versus etanercept	1,16 (0,69; 1,96) NS		1,13 (0,71; 1,80) NS		-	
Infekcje górnych dróg oddechowych	13	6,2%	22	6,3%	20	5,8%
RR (95% CI) versus etanercept	1,08 (0,55; 2,09) NS		1,1 (0,62; 1,96) NS		-	

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Bóle głowy	31	14,8%	42	12,1%	38	11,0%
RR (95% CI) versus etanercept	1,35 (0,87; 2,10) NS		1,11 (0,73; 1,67) NS		-	
Bóle pleców	14	6,7%	15	4,3%	7	2,0%
RR (95% CI)/NNH (95% CI) versus etanercept	3,32 (1,40; 7,88) 22 (12; 73)		2,14 (0,91; 5,06) NS		-	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	9	4,3%	13	3,7%	86	24,8%
RR (95% CI)/NNT(95% CI) versus etanercept	0,17 (0,09; 0,33) 5 (4; 7)		0,15 (0,09; 0,26) 5 (4; 7)		-	
Męczliwość	8	3,8%	19	5,5%	13	3,7%
RR (95% CI) versus etanercept	1,02 (0,44; 2,36) NS		1,46 (0,74; 2,88) NS		-	
Bóle stawów	11	5,3%	10	2,9%	8	2,3%
RR (95% CI) versus etanercept	2,28 (0,96; 5,43) NS		1,25 (0,51; 3,04) NS		-	
Kaszel	3	1,4%	14	4,0%	11	3,2%
RR (95% CI) versus etanercept	0,45 (0,14; 1,48) NS		1,27 (0,60; 2,72) NS		-	
Biegunka	8	3,8%	9	2,6%	9	2,6%
RR (95% CI) versus etanercept	1,48 (0,60; 3,64) NS		1,00 (0,41; 2,42) NS		-	
Świąd	12	5,7%	16	4,6%	14	4,0%
RR (95% CI) versus etanercept	1,42 (0,68; 2,96) NS		1,14 (0,57; 2,27) NS		-	
Zapalenie oskrzeli	2	1,0%	3	0,9%	2	0,6%
RR (95% CI) versus etanercept	1,66 (0,29; 9,35) NS		1,50 (0,30; 7,47) NS		-	
Grypa	1	0,5%	4	1,2%	5	1,4%
RR (95% CI)	0,33 (0,05; 2,12)		0,80 (0,23; 2,73)		-	

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
versus etanercept	NS		NS			
Nudności	8	3,8%	10	2,9%	8	2,3%
RR (95% CI) versus etanercept	1,66 (0,65; 4,21) NS		1,25 (0,51; 3,04) NS		-	
Ból gardła	5	2,4%	14	4,0%	14	4,0%
RR (95% CI) versus etanercept	0,59 (0,22; 1,55) NS		1,00 (0,49; 2,04) NS		-	
Zapalenie zatok	6	2,9%	7	2,0%	3	0,9%
RR (95% CI) versus etanercept	3,32 (0,92; 12,01) NS		2,33 (0,66; 8,23) NS		-	
Nieżyt żołądka i jelit	4	1,9%	3	0,9%	3	0,9%
RR (95% CI) versus etanercept	2,21 (0,56; 8,76) NS		1,00 (0,23; 4,31) NS		-	

Obliczone dla poszczególnych działań niepożądanych ryzyka względne wykazały brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy obiema grupami ustekinumabu i grupą etanerceptu w zakresie występowania działań niepożądanych takich jak: zapalenie śluzówki nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy oraz bóle pleców (dla porównania dawki ustekinumabu 90 mg z etanerceptem), męczliwość, bóle stawów, kaszel, biegunka, świąd, zapalenie oskrzeli, grypa, nudności, ból gardła, zapalenie zatok oraz nieżyt żołądka i jelit. Wyjątek stanowią: bóle pleców (dla porównania dawki 45 mg z etanerceptem) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Autorzy badania nadmienili, że większość reakcji jakie wystąpiły w miejscu wstrzyknięcia leku miało łagodny charakter, nie zaobserwowano żadnego przypadku reakcji anafilaktycznej lub objawów podobnych do choroby posurowiczej. Ryzyko względne obliczone dla porównania ustekinumabu 45 mg z etanerceptem w zakresie występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku wynosi 0,17 (95% CI: 0,09; 0,33), co wskazuje, że ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego jest mniejsze w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowi 17% tego ryzyka w grupie etanerceptu. Lecząc 5 pacjentów z łuszczycą plackowatą przez okres 12 tygodni ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast etanerceptem, można uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku, NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Ryzyko względne obliczone dla porównania dawki 90 mg z etanerceptem wynosi 0,15 (95% CI: 0,09; 0,26), co oznacza, że ryzyko wystąpienia odczynu w miejscu wstrzyknięcia leku jest mniejsze w grupie ustekinumabu 90 mg i stanowi 15% tego ryzyka w grupie etanerceptu. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia należy podawać ustekinumab w dawce 90 mg zamiast etanerceptu 5 osobom z łuszczycą plackowatą przez okres 12 tygodni, NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Obliczone ryzyko względne dla porównania ustekinumabu 45 mg z etanerceptem w zakresie występowania bólu pleców wynosi 3,32 (95% CI: 1,40; 7,88). Oznacza to, że ryzyko wystąpienia bólu pleców jest ponad 3-krotnie większe w przypadku ustekinumabu 45 mg w odniesieniu do etanerceptu. Leczenie ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast etanerceptem 22 osób z łuszczycą plackowatą przez 12 tygodni, doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu pleców, NNH = 22 (95% CI: 12; 73).

2.5.3.3 Poważne działania niepożądane

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek poważnych działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane	4	1,9%	4	1,2%	4	1,2%
RR (95% CI) versus etanercept	1,66 (0,46; 5,99) NS		1,00 (0,28; 3,62) NS		-	

W okresie 12 tygodni terapii poważne działania niepożądane wystąpiły u czterech pacjentów w każdej z grup aktywnego leczenia. Wśród poważnych działań niepożądanych autorzy badania wymienili:

- w grupie ustekinumabu 45 mg: po jednym przypadku zapalenia trzustki, zaburzeń psychicznych, nadciśnienia z bólem w klatce piersiowej oraz raka piersi (zdiagnozowanego w 7 tygodniu terapii u pacjentki z obciążeniem rodzinnym);
- w grupie ustekinumabu 90 mg: po jednym przypadku zapalenia wyrostka robaczkowego, zakażenia żołądkowo-jelitowego wskutek zatrucia pokarmowego oraz zapalenia języczka, natomiast w przypadku jednego pacjenta doszło dwukrotnie do hospitalizacji, raz z powodu urosepsy w wyniku powikłań ostrej niewydolności nerek, zapalenia żołądka, krwotoku

z wrzodu trawiennego, szpitalnego zapalenia płuc i bólu w klatce piersiowej (zdiagnozowanego początkowo błędnie jako zawał serca) oraz następnie z powodu dławicy piersiowej;

- w grupie etanerceptu: po jednym przypadku bólu nadbrzusza, bakteryjnego zapalenia opon mózgowych, kamicy nerkowej, zespół uszkodzenia stożka rotatorów.

Obliczone ryzyko względne dla porównania ustekinumabu 45 mg i 90 mg z etanerceptem wynosi odpowiednio: 1,66 (95% CI: 0,46; 5,99) oraz 1,00 (95% CI: 0,28; 3,62). Oznacza to, że ryzyko wystąpienia jednego lub więcej poważnych działań niepożądanych w przypadku ustekinumabu 45 mg jest większe i stanowi 166% tego ryzyka w grupie etanerceptu. Z kolei w przypadku dawki 90 mg to ryzyko jest takie samo jak w przypadku etanerceptu. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

2.5.3.4 Poszczególne poważne działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne poważne zdarzenia niepożądane w trakcie 12 tygodni terapii.

Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne poważne działania niepożądane, ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

Poważne działania niepożądane	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Układ żołądkowo-jelitowy	1	0,5%	2	0,6%	1	0,3%
Zakażenia	0	0%	4	1,2%	1	0,3%
Układ sercowo-naczyniowy	1	0,5%	1	0,3%	0	0%
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	0	0%	0	0%	0	0%
Nerki i układ moczowy	0	0%	1	0,3%	1	0,3%
Układ oddechowy	0	0%	0	0%	0	0%
Układ szkieletowo-mięśniowy	0	0%	0	0%	1	0,3%
Układ nerwowy	0	0%	0	0%	0	0%
Inne*	2	1,0%	0	0%	0	0%

* inne poważne działania niepożądane zanotowano w następujących kategoriach: obrażenia, ciąża, procedury chirurgiczne i medyczne, psychiatryczne, łagodne nowotwory, nieprawidłowości hormonalne, narząd wzroku, wątroba i drogi żółciowe, układ rozrodczy, zaburzenia układu odpornościowego.

W okresie 12 tygodni leczenia ustekinumabem 45 mg i 90 mg oraz etanerceptem, autorzy badania zanotowali jedynie pojedyncze przypadki występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem żołądkowo-jelitowym, sercowo-naczyniowym, nerkami i układem moczowym, szkie-

letowo-mięśniowym, a także zakażenia oraz inne. Nie zaobserwowano natomiast żadnego przypadku zaburzeń metabolicznych i żywieniowych oraz zdarzeń dotyczących układu oddechowego i mięśniowego w żadnej z grup aktywnego leczenia. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

2.5.3.5 Zakażenia ogółem

W poniższej tabeli przedstawione zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia w czasie 12 tygodni trwania badania.

Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Zakażenia ogółem	64	30,6%	103	29,7%	101	29,1%
RR (95% CI) versus etanercept	1,05 (0,81; 1,36)		1,02 (0,81; 1,28)		-	
	NS		NS		-	

W okresie 12 tygodni terapii odsetek osób, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach. Wartości te wyniosły 30,6% dla ustekinumabu 45 mg oraz 29,7% dla ustekinumabu 90 mg w odniesieniu do etanerceptu – 29,1%.

Obliczone ryzyka względne dla porównania ustekinumabu z etanerceptem wynoszą 1,05 (95%CI: 0,81; 1,36) dla dawki 45 mg oraz 1,02 (95% CI: 0,81; 1,28) dla dawki 90 mg. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie tego punktu końcowego.

2.5.3.6 Zakażenia wymagające leczenia

Częstość występowania zakażeń wymagających leczenia w trakcie terapii ustekinumabem lub etanerceptem została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zakażenia wymagające leczenia; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Zakażenia wymagające leczenia	18	8,6%	33	9,5%	34	9,8%
RR (95% CI) versus etanercept	0,88 (0,51; 1,50)		0,97 (0,62; 1,52)		-	
	NS		NS		-	

Po 12 tygodniach leczenia autorzy badania nie odnotowali istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zakażeń wymagających leczenia. Odsetki pacjentów, u których

wystąpił ten punkt końcowy wyniosły 8,6% dla ustekinumabu 45 mg oraz 9,5% dla dawki 90 mg w porównaniu do etanerceptu – 9,8%.

Ryzyko wystąpienia zakażenia wymagającego terapii było minimalnie mniejsze w obu grupach ustekinumabu w odniesieniu do etanerceptu. Obliczone ryzyko względne wyniosło 0,88 (95% CI: 0,51; 1,50) dla ustekinumabu 45 mg oraz 0,97 (95% CI: 0,62; 1,52) dla dawki 90 mg. Wyniki jednak nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

2.5.3.7 Nowotwory

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane liczbowe dotyczące częstości występowania nowotworów łącznie w okresie pierwszych 12 tygodni trwania badania.

Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano jakikolwiek nowotwór; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Nowotwór złośliwy inny niż nieczerniakowy nowotwór skóry	1	0,5%	0	0%	0	0%
Nowotwór skóry inny niż czerniak	2	1,0%	1	0,3%	0	0%

Autorzy badania obserwowali pojedyncze przypadki nieczerniakowego nowotworu skóry (NMSC, z ang. *nonmelanoma Skin Cancer*) oraz innego nowotworu złośliwego w trakcie trwania fazy porównania ustekinumabu z etanerceptem.

W grupie ustekinumabu 45 mg u jednej pacjentki (z obciążeniem rodzinnym) w 7 tygodniu leczenia zdiagnozowano raka piersi.

W 3 przypadkach rozpoznania nieczerniakowego nowotworu skóry (u 2 pacjentów w grupie ustekinumabu 45 mg oraz u 1 pacjenta w grupie ustekinumabu 90 mg) diagnoza dotyczyła raka płaskokomórkowego lub podstawnokomórkowego, a zmiany nowotworowe pojawiły się miejscach niezmiennych chorobowo przez łuszczycę.

2.5.3.8 Nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których zanotowano nieprawidłowości w zakresie poszczególnych parametrów hematologicznych i biochemicznych.

Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209		ustekinumab 90 mg N = 347		etanercept 50 mg N = 347	
	n	%	n	%	n	%
Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów	0	0%	1	0,3%	3	0,9%
Zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów	0	0%	0	0%	0	0%
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych ALT/SGPT	1	0,5%	3	0,9%	4	1,2%
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych AST/SGOT	0	0%	1	0,3%	1	0,3%

W okresie pierwszych 12 tygodni terapii ustekinumabem oraz etanerceptem częstość występowania nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych była niska i porównywalna w obrębie wszystkich trzech grup aktywnego leczenia. Zanotowano jedynie pojedyncze przypadki zmniejszenia bezwzględnej liczby neutrofilów oraz podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych ALT/SGPT i AST/SGOT. W żadnej z grup autorzy nie zaobserwowali zmniejszenia bezwzględnej liczby limfocytów.

2.5.4 Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie dalszej fazy badania ACCEPT

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano łącznie w okresie 64 tygodni obserwacji. W przypadku chorych stosujących etanercept przez 12 tygodni, a następnie przechodzących na ustekinumab 90 mg, gdy nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź na leczenie lub doszło do nawrotu choroby, możliwa była ocena porównawcza w okresie stosowania etanerceptu w odniesieniu do okresu z ustekinumabem. Ograniczeniem takiego porównania jest zróżnicowany czas obserwacji w przypadku poszczególnych interwencji. Ponadto dla ustekinumabu podano również wyniki w całkowitym okresie obserwacji do 64 tygodni, w którym po okresie 12 tygodni lek kontynuowano u chorych bez oczekiwanej odpowiedzi lub ponownie włączano leczenie w przypadku nawrotu objawów. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane o średnim czasie trwania okresu obserwacji w poszczególnych grupach oraz średniej liczbie dawek podanych leków.

Tabela 35. Średni czas trwania okresu obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych oraz średnia ilość dawek podanych leków – długoterminowa ocena bezpieczeństwa w tygodniach 0-64 – ACCEPT.

ACCEPT	etanercept → ustekinumab 90 mg (w schemacie krzyżowym)		epizodyczna terapia ustekinumabem	
	Przed zamianą	Po zamianie	45 mg	90 mg
	N = 347	N = 295	N = 209	N = 347
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	24,3	24,4	47,5	51,2
Średnia liczba dawek	23,2	2,0	3,5	3,5

2.5.4.1 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – ustekinumab 90 mg versus etanercept w schemacie krzyżowym

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane liczbowe o częstotliwości występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupach krzyżowych ustekinumabu 90 mg i etanerceptu.

Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane; ustekinumab 90 mg vs etanercept w schemacie krzyżowym – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 90 mg N = 295 n (%)	Etanercept N = 347 n (%)	Istotność statystyczna (95% CI)
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	24,4	24,3	-
Średnia liczba dawek	2,0	23,2	-
Przynajmniej jedno działanie niepożądane	191 (64,7%)	275 (79,3%)	RR = 0,82 (0,74; 0,90) NNT = 7 (5; 14)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	2 (0,7%)	11 (3,2%)	RR = 0,21 (0,05; 0,85) NNT = 41 (20; 267)
Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane	10 (3,4%)	12 (3,5%)	NS
Częste działania niepożądane			
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	38 (12,9%)	52 (15,0%)	NS
Infekcje górnych dróg oddechowych	35 (11,9%)	39 (11,2%)	NS
Bóle głowy	9 (3,1%)	41 (11,8%)	RR = 0,26 (0,13; 0,51) NNT = 12 (8; 21)
Bóle pleców	3 (1,0%)	9 (2,6%)	NS
Męczliwość	1 (0,3%)	13 (3,7%)	RR = 0,09 (0,02; 0,53) NNT = 30 (17; 70)
Bóle stawów	7 (2,4%)	12 (3,5%)	NS
Kaszel	8 (2,7%)	14 (4,0%)	NS

<i>ACCEPT</i>	ustekinumab 90 mg N = 295 n (%)	Etanercept N = 347 n (%)	Istotność statystyczna (95% CI)
Biegunka	6 (2,0%)	10 (2,9%)	NS
Świąd	6 (2,0%)	18 (5,2%)	RR = 0,39 (0,16; 0,94) NNT = 32 (16; 434)
Zapalenie oskrzeli	5 (1,7%)	5 (4,1%)	NS
Grypa	15 (5,1%)	10 (2,9%)	NS
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (1,7%)	86 (24,8%)	RR = 0,07 (0,03; 0,16) NNT = 5 (4; 6)
Nudności	1 (0,3%)	10 (2,9%)	RR = 0,12 (0,02; 0,71) NNT = 40 (21; 145)
Ból gardła	3 (1,0%)	15 (4,3%)	RR = 0,24 (0,07; 0,75) NNT = 31 (17; 116)
Zapalenie zatok	6 (2,0%)	4 (1,2%)	NS
Nieżyt żołądka i jelit	2 (0,7%)	4 (1,2%)	NS
Zakażenia			
Zakażenia ogółem	116 (39,3%)	150 (43,2%)	NS
Zakażenia wymagające leczenia	33 (11,2%)	56 (16,1%)	NS
Poważne zakażenia pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego	1 (0,3%)	3 (0,9%)	NS
Poważne działania niepożądane			
Układ żołądkowo-jelitowy	0 (0%)	3 (0,9%)	NS
Układ sercowo-naczyniowy	3 (1,0%)	2 (0,6%)	NS
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	0 (0%)	0 (0%)	NS
Nerki i układ moczowy	0 (0%)	1 (0,3%)	NS
Układ oddechowy	0 (0%)	0 (0%)	NS
Układ szkieletowo-mięśniowy	2 (0,7%)	1 (0,3%)	NS
Układ nerwowy	1 (0,3%)	0 (0%)	NS
Inne*	6 (2,0%)	5 (1,4%)	NS
Nowotwory			
Nowotwór złośliwy inny niż nieczerniakowy nowotwór skóry	1 (0,3%)	0 (0%)	NS
Nowotwór skóry inny niż czerniak	1 (0,3%)	0 (0%)	NS
Nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych			
Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutro-	0 (0%)	4 (1,2%)	NS

ACCEPT	ustekinumab 90 mg N = 295 n (%)	Etanercept N = 347 n (%)	Istotność statystyczna (95% CI)
filów			
Zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów	0 (0%)	2 (0,6%)	NS
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych ALT/SGPT	1 (0,3%)	5 (1,4%)	NS
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych AST/SGOT	0 (0%)	3 (0,9%)	NS

* inne poważne działania niepożądane zanotowano w następujących kategoriach: obrażenia, ciąża, procedury chirurgiczne i medyczne, psychiatryczne, łagodne nowotwory, nieprawidłowości hormonalne, narząd wzroku, wątroba i drogi żółciowe, układ rozrodczy, zaburzenia układu odpornościowego

W okresie leczenia etanerceptem obserwowano statystycznie istotnie większą częstość przypadków jakichkolwiek działań niepożądanych oraz wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych wynosi 0,82 (95%CI: 0,74; 0,90), co oznacza, że ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego w okresie leczenia ustekinumabem 90 mg jest mniejsze i stanowi 82% tego ryzyka w okresie leczenia etanerceptem; NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 14).

Ryzyko wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych było mniejsze w przypadku leczenia ustekinumabem 90 mg i stanowiło 21% tego ryzyka w czasie leczenia etanerceptem. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,21 (95% CI: 0,05; 0,85), a NNT jest równe 41 (95% CI: 20; 267).

Analizując zwykłe działania niepożądane, zaobserwowano, że ich częstość w większości przypadków była wyższa w czasie leczenia etanerceptem, z wyjątkiem zakażenia górnych dróg oddechowych, grypy i zapalenia zatok, które nieznacznie częściej obserwowano w czasie leczenia ustekinumabem 90 mg. W przeważającej części przypadków różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Wyjątek stanowią takie zdarzenia jak: ból głowy, męczliwość, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności i ból gardła których ryzyko wystąpienia było statystycznie istotnie mniejsze na korzyść ustekinumabu.

Ryzyko wystąpienia bólu głowy w czasie leczenia ustekinumabem było mniejsze i stanowiło 26% tego ryzyka w czasie leczenia etanerceptem. Obliczone ryzyko względne wynosi: 0,26 (95% CI: 0,13; 0,51), a NNT jest równe 12 (95% CI: 8; 21) dla okresu 12 tygodni.

Obliczone ryzyka względne i NNT dla męczliwości oraz świądu wynoszą odpowiednio: 0,09 (95% CI: 0,02; 0,53), NNT = 30 (95% CI: 17; 70) oraz 0,39 (95% CI: 0,16; 0,94), NNT = 32 (95% CI: 16; 434), co

wskazuje, że ryzyko wystąpienia męczliwości i świądu w okresie leczenia ustekinumabem 90 mg jest mniejsze i stanowi odpowiednio 9% i 39% tego ryzyka w przypadku terapii etanerceptem.

Statystycznie znamienne wyniki obserwowano także w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,07 (95% CI: 0,03; 0,16), a NNT = 5 (95% CI: 4; 6), co wskazuje na zdecydowanie mniejsze ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia w trakcie terapii ustekinumabem 90 mg, stanowiące 7% tego ryzyka w okresie leczenia etanerceptem.

Ryzyko wystąpienia nudności oraz bólu gardła było niższe w przypadku leczenia ustekinumabem 90 mg i stanowiło odpowiednio 12% i 24% tego ryzyka w okresie przyjmowania etanerceptu. Obliczone ryzyka względne i NNT wynoszą odpowiednio: 0,12 (95% CI: 0,02; 0,71) i 40 (95% CI: 21; 145) oraz 0,24 (95% CI: 0,07; 0,75) i 31 (95% CI: 17; 116).

Częstość występowania pozostałych działań niepożądanych, w tym zakażeń (także tych wymagających leczenia), poważnych zdarzeń niepożądanych, nowotworów łącznie oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych była porównywalna zarówno w okresie terapii ustekinumabem 90 mg jak i etanerceptem.

Odnotowano łącznie 2 przypadki nowotworów, obydwa w grupie ustekinumabu 90 mg (po jednym przypadku nieczerniakowego raka skóry i raka prostaty). Ponadto autorzy badania podali, że u jednego pacjenta w okresie leczenia ustekinumabem 90 mg wystąpił zawał serca.

2.5.4.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu 45 mg i 90 mg w okresie 64 tygodni obserwacji

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne działania niepożądane (które wystąpiły u przynajmniej 5% chorych w jednej z grup) w grupie ustekinumabu 45 mg oraz 90 mg w całym okresie 64 tygodni obserwacji (z uwzględnieniem epizodycznych wstrzyknięć leku).

Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w okresie 64 tygodni obserwacji; ustekinumab 45 mg i 90 mg; 0-64 tygodnie obserwacji – ACCEPT.

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209 n (%)	ustekinumab 90 mg N = 347 n (%)
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	47,5	51,2
Średnia liczba dawek	3,5	3,5
Przynajmniej jedno działanie niepożądane	182 (87,1%)	309 (89,0%)

<i>ACCEPT</i>	ustekinumab 45 mg N = 209 n (%)	ustekinumab 90 mg N = 347 n (%)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	5 (2,4%)	10 (2,9%)
Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane	17 (8,1%)	25 (7,2%)
Poszczególne działania niepożądane		
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	50 (23,9%)	84 (24,2%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	37 (17,7%)	71 (20,5%)
Bóle głowy	35 (16,7%)	55 (15,9%)
Bóle pleców	17 (8,1%)	36 (10,4%)
Męczliwość	12 (5,7%)	13 (3,7%)
Bóle stawów	18 (8,6%)	12 (3,5%)
Kaszel	6 (2,9%)	14 (4,0%)
Biegunka	10 (4,8%)	10 (2,9%)
Świąd	14 (6,7%)	18 (5,2%)
Zapalenie oskrzeli	11 (5,3%)	5 (4,1%)
Grypa	10 (4,8%)	10 (2,9%)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	12 (5,7%)	18 (5,2%)
Nudności	11 (5,3%)	17 (4,9%)
Ból gardła	14 (6,7%)	17 (4,9%)
Zapalenie zatok	12 (5,7%)	16 (4,6%)
Nieżyt żołądka i jelit	12 (5,7%)	11 (3,2%)
Zakażenia		
Zakażenia ogółem	133 (63,6%)	229 (66,0%)
Zakażenia wymagające leczenia	59 (28,2%)	99 (28,5%)
Poważne zakażenia pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego	2 (1,0%)	10 (2,9%)
Poważne działania niepożądane		
Układ żołądkowo-jelitowy	3 (1,4%)	6 (1,7%)
Układ sercowo-naczyniowy	3 (1,4%)	4 (1,2%)
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	1 (0,5%)	2 (0,6%)
Nerki i układ moczowy	0 (0%)	3 (0,9%)

ACCEPT	ustekinumab 45 mg N = 209 n (%)	ustekinumab 90 mg N = 347 n (%)
Układ oddechowy	0 (0%)	3 (0,9%)
Układ szkieletowo-mięśniowy	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Układ nerwowy	0 (0%)	2 (0,6%)
Inne*	8 (3,8%)	9 (2,6%)
Nowotwory		
Nowotwór złośliwy inny niż nieczerniakowy nowotwór skóry	2 (1,0%)	2 (0,6%)
Nieczerniakowy nowotwór skóry	2 (1,0%)	6 (1,7%)
Nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych		
Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów	3 (1,4%)	4 (1,2%)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych ALT/SGPT	2 (1,0%)	5 (1,4%)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych AST/SGOT	1 (0,5%)	2 (0,6%)

* inne poważne działania niepożądane zanotowano w następujących kategoriach: obrażenia, ciąża, procedury chirurgiczne i medyczne, psychiatryczne, łagodne nowotwory, nieprawidłowości hormonalne, narząd wzroku, wątroba i drogi żółciowe, układ rozrodczy, zaburzenia układu odpornościowego

Autorzy badania nie odnotowali znamienych różnic pomiędzy grupą wyższej i niższej dawki ustekinumabu w odniesieniu do częstości i rodzaju obserwowanych działań niepożądanych, w całym okresie 64 tygodni obserwacji.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, które zaobserwowano u 63,6% pacjentów z grupy leczonej ustekinumabem 45 mg oraz 66% pacjentów z grupy ustekinumabu 90 mg. Poważne zakażenia pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego wystąpiły u 2 (1,0%) pacjentów leczonych dawką 45 mg oraz u 10 (2,9%) pacjentów z grupy ustekinumabu 90 mg. Autorzy badania nadmienili, że różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu znamienności statystycznej ($p = 0,23$).

Spośród poszczególnych działań niepożądanych u największej liczby pacjentów obserwowano zapalenie nosa i gardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych, które wystąpiły odpowiednio u 23,9% i 17,7% osób leczonych ustekinumabem 45 mg oraz 24,2% i 20,5% osób leczonych dawką 90 mg. Poważne działania niepożądane, które obserwowano w okresie 64 tygodni obserwacji występowały rzadko i dotyczyły tylko pojedynczych przypadków w każdej z grup.

W okresie 64 tygodni obserwacji zdiagnozowano łącznie 8 przypadków nieczerniakowego raka skóry (6 przypadków w grupie ustekinumabu 90 mg oraz 2 w grupie ustekinumabu 45 mg). Był to w więk-

szości przypadków rak podstawnokomórkowy. Ponadto łącznie u 4 pacjentów (po 2 w każdej z grup) rozpoznano inny nowotwór złośliwy. W grupie ustekinumabu 90 mg była to przewlekła białaczka limfocytarna oraz ziarniniak grzybiasty (którego objawy już przed rozpoczęciem badania były widoczne na skórze pacjenta, jednak zostały błędnie zdiagnozowane jako zmiany łuszczycowe), a w przypadku dawki 45 mg były to: rak piersi i nowotwór jamy ustnej.

Odsetek pacjentów z nieprawidłowościami w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych był również niski i zbliżony w obrębie obu grup.

Dodatkowo autorzy badania nadmienili, że przeciwciała skierowane przeciwko ustekinumabowi wykryto u 32 (3,8%) spośród 835 pacjentów leczonych ustekinumabem. U 26 z nich (81%) miano przeciwciał było niskie ($< 1:320$), a obecność przeciwciał nie miała związku z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia leku.

2.6 Ustekinumab vs placebo (porównanie bezpośrednie)

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 5 prób klinicznych z randomizacją porównujących ustekinumab z placebo: *Krueger 2007*, *Igarashi 2012* (dodatkowe wyniki dotyczące jakości życia w publikacji *Nakagawa 2012*), *PEARL* (opisane w publikacji *Tsai 2011*), *PHOENIX 1* (opisane w publikacjach *Leonardi 2008*, *Lebwohl 2010*, dodatkowe dane z 3-letniego okresu obserwacji prezentuje publikacja *Kimball 2012* oraz doniesienia konferencyjne *Bissonnette 2010*, *Kimball 2010*, *Gordon 2011*, *Leonardi 2011*), *PHOENIX 2* (opisane w publikacjach *Papp 2008*, *Langley 2010*, *Reich 2011*). Ponadto do raportu włączono analizy *post-hoc* prezentujące dodatkowe wyniki do powyższych badań: *Gordon 2012*, *Lebwohl 2012*, *Reich 2011a*, *Reich 2012a*.

2.6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 5 prób klinicznych z randomizacją porównujących ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg wobec placebo.

W każdym badaniu założenia metodyki zakładały wykazanie wyższości ustekinumabu nad placebo (ocena *superiority*).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę metodyki badań oraz opisujących je publikacji.

Tabela 38. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności ustekinumabu.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne [^]	Podwójne zaślepienie	Okres obserwacji*	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Krueger 2007</i>	tak	wykazanie wyższości UST nad PBO	tak	36 tygodni	5 (R2; B2; W1)	IIA	46	Centocor Inc.
<i>Igarashi 2012</i>	tak	wykazanie wyższości UST nad PBO	tak	72 tygodnie	3 (R1; B2; W1)	IIA	35 (Japonia)	Janssen Pharmaceutical K.K.
<i>PEARL (Tsai 2011)</i>	tak	wykazanie wyższości UST nad PBO	tak	36 tygodni	5 (R2; B2; W1)	IIA	13 (Korea, Tajwan)	Centocor Inc.
<i>PHOENIX 1 (Leonardi 2008)</i>	tak	wykazanie wyższości UST nad PBO	tak	76 tygodni	5 (R2; B2; W1)	IIA	48 (USA, Kanada, Belgia)	Centocor Inc.
<i>PHOENIX 2 (Papp 2008)</i>	tak	wykazanie wyższości UST nad PBO	tak	52 tygodnie	5 (R2; B2; W1)	IIA	70 (Austria, Kanada, Francja, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA)	Centocor Inc.

- * obejmuje wszystkie fazy badania;
- ^ celem badań było udowodnienie, że ustekinumab jest bardziej efektywny niż placebo w leczeniu łuszczycy (ocena „superiority”);
- UST ustekinumab;
- PBO placebo.

Większość prób klinicznych składała się z 3 faz:

- I. faza porównania z placebo (tygodnie 0-12 w badaniach *Igarashi 2012*, *PEARL*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* oraz 0-16 w badaniu *Krueger 2007*),
- II. faza randomizacji grupy placebo do ustekinumabu i aktywnego leczenia w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* (odpowiednio w tygodniach 12-40 oraz 12-28), a także faza dodatkowej dawki leku u pacjentów z grupy ustekinumabu, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (PGA \geq 3), trwająca od 16 do 20 tygodnia,
- III. faza terapii podtrzymującej lub przerywanej w badaniu *PHOENIX 1* (tygodnie 40-76), faza intensyfikacji dawkowania i klasycznego dawkowania w badaniu *PHOENIX 2* (tygodnie 28-52) oraz w *Krueger 2007* faza pojedynczej, dodatkowej dawki ustekinumabu 90 mg w grupie placebo (tygodnie 20-36).

W badaniu *PEARL* obecne były tylko dwie fazy: 12-tygodniowa faza porównania z placebo oraz faza dodatkowa trwająca od 12 do 36 tygodnia, w której chorzy z grupy placebo otrzymywali dwie iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg (w 12 i 16 tygodniu). Również w badaniu *Igarashi 2012* po fazie porównania z placebo (tygodnie 0-12), chorzy z grupy placebo przechodzili na ustekinumab, ale mogli otrzymywać dawkę 45 mg lub 90 mg, natomiast w grupach ustekinumabu kontynuowano dotychczasową dawkę leku (tygodnie 12-36). U chorych z poprawą PASI mniejszą niż 50% w 28 tygodniu przerywano leczenie. Od 64 tygodnia do 72 tygodnia prowadzono dodatkową obserwację (ocena bezpieczeństwa).

W każdej z faz poszczególnych badań oceniano skuteczności kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu.

We wszystkich włączonych badaniach zastosowano randomizację oraz podwójne zaślepienie, które zostały opisane i przeprowadzone w sposób poprawny (z wyjątkiem próby *Igarashi 2012*, w której nie przedstawiono opisu procesu randomizacji). W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* pacjenci zostali poddani randomizacji trzykrotnie: na początku badania, w 12 tygodniu (pacjenci z grupy placebo) i w 40 tygodniu w badaniu *PHOENIX 1* (pacjenci z grupy wyjściowo leczonej ustekinumabem, którzy osiągnęli długoterminową odpowiedź kliniczną PASI 75), a w badaniu *PHOENIX 2* w 28 tygodniu (pacjenci z grupy wyjściowo leczonej ustekinumabem, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, \geq PASI 50 < PASI 75). Na początku terapii przeprowadzono randomizację w warstwach, z uwzględnieniem ośrodka przeprowadzającego badanie, masy ciała pacjenta (\leq 90 kg lub > 90 kg)

oraz liczby terapii systemowych, po zastosowaniu których u pacjenta pojawiła się nieadekwatna odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania (< 3 lub ≥ 3). Natomiast w 40 tygodniu i w 28 tygodniu (w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* odpowiednio) wzięto pod uwagę tylko ośrodek przeprowadzający badanie oraz wyjściową masę ciała (≤ 90 kg lub > 90 kg). W badaniu *Krueger 2007* pacjentów poddano randomizacji warstwowej tylko na początku badania, biorąc pod uwagę ośrodek przeprowadzający badanie oraz wyjściową masę ciała pacjenta (< 95 kg i > 95 kg). Również w próbie *PEARL* randomizacja (za pomocą interaktywnego systemu głosowego) wykonywana była z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych, które stanowił ośrodek przeprowadzający badanie oraz wyjściowa masa ciała pacjentów (≤ 65 kg i > 65 kg). W *Igarashi 2012* nie przedstawiono opisu procesu randomizacji.

Badania pozostały zaślepienie względem wszystkich uczestników badania (pacjentów, personelu medycznego, badaczy oraz osób nadzorujących) przez cały okres obserwacji. Wyjątek stanowi badanie *PHOENIX 1*, gdzie w 52 tygodniu terapii zaślepienie zostało zniesione względem sponsorów badania celem przeprowadzenia analizy wyników. Dodatkowo w badaniu *PHOENIX 1*, aby utrzymać zaślepienia próby, pacjenci wycofani z badania w 40 tygodniu otrzymywali placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania według skali Jadad.

Tabela 39. Wynik oceny jakości badań porównujących ustekinumab z placebo według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Krueger 2007</i>	tak	randomizacja warstwowa, czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała (< 95 kg vs > 95 kg)	podwójne	placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
<i>Igarashi 2012</i>	tak	brak opisu procesu randomizacji	podwójne	placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
<i>PEARL</i>	tak	interaktywny system głosowy, czynniki stratyfikacyjne: ośrodek, masa ciała (≤ 65 kg i > 65 kg)	podwójne	chorzy z grupy UST otrzymali iniekcje placebo w 12. tyg. w celu utrzymania zaślepienia	tak
<i>PHOENIX 1</i>	tak	randomizacja warstwowa, czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała (≤ 90 kg lub > 90 kg), liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii systemowych (< 3 lub ≥ 3)	podwójne	placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
<i>PHOENIX 2</i>	tak	randomizacja warstwowa (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała (≤ 90 kg lub > 90 kg), liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii systemowych (< 3 lub ≥ 3)	podwójne	placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów z poszczególnych etapów badania wraz z przyczynami.

Tabela 40. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań porównujących ustekinumab z placebo.

Etap badania	placebo	UST 45 mg		UST 90 mg		
Krueger 2007	Skrzyning: N = 487 → Randomizacja: N = 320					
	N = 64	1 × 45 mg N = 64	4 × 45 mg N = 64	1 × 90 mg N = 64	4 × 90 mg N = 64	
	Nie otrzymali leczenia:	N = 1		N = 1		
	Przedwczesne zakończenie:	N = 7 (11%)	N = 3 (5%)	N = 3 (5%)	N = 4 (6%)	
	– niewystarczająca skut.:	n = 2			n = 1	
	– AE:	n = 5	n = 2		n = 1	
	– wycofanie zgody:	n = 2	n = 1		n = 1	
– utrata z badania:	n = 1			n = 1		
– inne:	n = 4			n = 3	n = 1	
Tydzień 16.:	PBO: N = 50	PBO: N = 24 UST: N = 32	PBO: N = 43 UST: N = 18	PBO: N = 34 UST: N = 26	PBO: N = 49 UST: N = 11	
Przedwczesne zakończenie:	N = 3 (6%)	N = 2 (4%)	N = 0	N = 2 (3%)	N = 2 (3%)	
– niewystarczająca skut.:				n = 1		
– AE:		n = 1			n = 1	
– utrata z badania:	n = 2					
– inne:	n = 1	n = 1		n = 1	n = 1	
Tydzień 20.:	USR 90 mg: N = 47					
Przedwczesne zakończenie:	N = 17 (36%)	N = 11 (20%)	N = 12 (20%)	N = 6 (10%)	N = 8 (13%)	
– wycofanie zgody:	n = 10	n = 10	n = 10	n = 3	n = 7	
– utrata z badania:	n = 4	n = 1	n = 1		n = 1	
– inne:	n = 3		n = 1	n = 3		
Ukończenie badania:	N = 47	N = 53	N = 52	N = 58	N = 56	
Igarashi 2012	Randomizacja: N = 160 → Otrzymujący leczenie: N = 158					
	N = 32	N = 64		N = 62		
	Ukończenie 12-tyg. okresu leczenia	N = 28 (87,5%)	N = 64 (100%)		N = 62 (100%)	
	Przedwczesne zakończenie:	Przedwczesne zakończenie:	Przedwczesne zakończenie:		Przedwczesne zakończenie:	
	n = 4 (12,5%)	n = 0		n = 0		
	Rozpoczęcie kolejnego etapu*	UST 45 mg: N = 15	UST 90 mg: N = 13	N = 64		N = 58
Ukończenie 52-tyg. leczenia	N = 15	N = 11	N = 58 (90,6%)		N = 54 (93,1%)	
Przedwczesne zakończenie:	Przedwczesne zakończenie:	Przedwczesne zakończenie:		Przedwczesne zakończenie:		
n = 1	n = 0	n = 6 (9,4%)		n = 4 (6,9%)		
Ukończenie 72-tyg. leczenia	N = 14	N = 11	N = 58 (%)		N = 54 (%)	
Przedwczesne zakończenie:	Przedwczesne zakończenie:	Przedwczesne zakończenie:		Przedwczesne zakończenie:		
n = 1	n = 0	n = 0		n = 0		
PEARL	Włączeni: N = 159 → Randomizacja: N = 121					
	N = 60	N = 61		-		

Etap badania	placebo	UST 45 mg	UST 90 mg
Zakończenie przed 12. tyg.:	N = 5 (8,3%) – AE: n = 3 – niewystar. skut.: n = 2 w tym: – n = 2 ukończyło 20-tyg. ocenę bezpieczeństwa; – n = 3 zakończyło uczestnictwo w badaniu	N = 4 (6,6%) – błąd randomizacji: n = 2 – niewystar. skut.: n = 1 – wycofanie zgody: n = 1	
Ukończenie 36-tyg. leczenia:	N = 55	N = 56	
Wycofanie interwencji w okresie od 12. do 36. tyg.:	n = 0	n = 1 (z powodu AE)	
– ukończenie 20-tyg. oceny bezpieczeństwa	n = 54	n = 3	
– zakończenie uczestnictwa w badaniu	n = 1	n = 2	
PHOENIX 1	Skryning: N = 984 → Randomizacja: N = 766		
	N = 255	N = 255	N = 256
Nie otrzymali leczenia:			N = 1
Zakończenie przed 12. tyg.:	N = 12 (4,7%)	N = 1 (0,4%)	N = 10 (3,9%)
– brak skuteczności:	n = 3		n = 1
– AE:	n = 6		n = 2
– inne:	n = 3	n = 1	n = 7
Tydzień 12.	UST 45 mg: N = 123	UST 90 mg: N = 120	
Zakończenie leczenia w okresie od 12. do 40. tyg.:	N = 11	N = 5	N = 38
– brak skuteczności:	n = 7	n = 2	n = 19
– AE:	n = 2	n = 1	n = 11
– inne:	n = 2	n = 2	n = 8
Zmiana dawki UST z co 12 tyg. na co 8 tyg.:	N = 44 [^]	N = 23 [^]	N = 66 [^]
Tydzień 40.	PBO→reterapia N = 68	PBO→reterapia N = 92	PBO→reterapia N = 73
			UST 45 mg N = 77
			PBO→reterapia N = 87
			UST 90 mg N = 85
Nie otrzymali leczenia:		N = 1	N = 1
Zakończenie leczenia w okresie od 40. do 76. tyg.:	N = 1	N = 2	N = 4
– brak skuteczności:		n = 1	N = 0
– AE:	n = 1		n = 2
– inne:		n = 1	n = 2
Ukończenie 76-tyg. leczenia	N = 67	N = 89	N = 69
			N = 77
			N = 85
			N = 80
PHOENIX 2	Skryning: N = 1568 → Randomizacja: N = 1230		
	N = 410	N = 409	N = 411
Zakończenie przed 12. tyg.:	N = 18 (4,4%)	N = 6 (1,5%)	N = 9 (2,2%)
– brak skuteczności:	n = 2		
– AE:	n = 8	n = 2	n = 5
– zgon:			n = 1
– inne:	n = 8	n = 4	n = 3
Tydzień 12.	UST 45 mg: N = 197	UST 90 mg: N = 195	
Zakończenie przed 12. tyg.:	N = 22	N = 17	N = 37
– brak skuteczności:	n = 9	n = 7	n = 25
			N = 32
			n = 15

Etap badania	placebo		UST 45 mg		UST 90 mg	
- AE:	n = 4	n = 2	n = 2		n = 7	
- zgon:	n = 1					
- inne:	n = 8	n = 8	n = 10		n = 10	
Kontynuacja leczenia (dawkowanie co 12 tyg.) do 52. tyg.	N = 131	N = 146	N = 273		N = 305	
Tydzień 28.	UST 45 mg co 8 tyg.	UST 90 mg co 8 tyg.	UST 45 mg co 8 tyg.	UST 90 mg co 12 tyg.	UST 45 mg co 8 tyg.	UST 90 mg co 12 tyg.
Zakończenie leczenia:	N = 0	N = 1	N = 3	N = 2	N = 1	N = 1
- brak skuteczności:				n = 1		n = 1
- AE:		n = 1	n = 1			
- inne:			n = 2	n = 1	n = 1	
Ukończenie 52-tyg. leczenia	N = 44	N = 31	N = 88		N = 63	

* chorzy z grupy placebo mieli zmienianą interwencję na ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg, chorzy z grup ustekinumabu kontynuowali leczenie ustekinumabem;
 ^ wszyscy ukończyli 76-tyg. leczenie;
 UST ustekinumab;
 PBO placebo.

W większości z włączonych badań wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności terapii, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT *intention-to-treat*), jedynie w *Igarashi 2012* zaznaczono, że chorzy uwzględniani w analizie musieli mieć dostępne wyniki po randomizacji. Do analizy bezpieczeństwa włączano tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. We wszystkich próbach autorzy szczegółowo opisali przypadki wykluczenia i utraty pacjentów z badania.

2.6.2 Opis populacji

2.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Do wszystkich ocenianych badań włączano dorosłych pacjentów obu płci (w *Igarashi 2012* i *PEARL* chorzy musieli mieć przynajmniej 20 lat), z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej trwającej co najmniej 6 miesięcy, którzy kwalifikowali się do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego, posiadali przynajmniej 10% powierzchni ciała pokrytej zmianami łuszczycowymi, a wyjściowa punktacja wskaźnika nasilenia objawów łuszczycy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) wynosiła przynajmniej 12. Wśród kryteriów wykluczenia pacjentów, autorzy badań wymienili: inną niż plackowata postać łuszczycy, niedawne poważne zakażenie miejscowe lub uogólnione, rozpoznaną chorobę nowotworową (z wyjątkiem podstawnokomórkowego lub płaskokomórkowego raka skóry leczonych od przynajmniej 5 lat), wcześniejsze leczenie jakimkolwiek specyficznym preparatem skierowanych przeciw interleukinom 12 i 23, przyjmowanie w przeciągu ostatnich 3 miesięcy (a w badaniu *Krueger 2007* – w przeciągu 1 miesiąca) leków biologicznych lub badanego preparatu, w przeciągu ostatnich 4 tygodni klasycznych terapii systemowych lub fototerapii, a w przeciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych. Jedynymi dozwolonymi preparatami, do

stosowania również w trakcie trwania badania były kremy nawilżające oraz szampony (w *Igarashi 2012* i *PEARL* nie podano takich informacji). Dodatkowo pacjenci z objawami aktywnej infekcji gruźliczej lub przebytą gruźlicą w przeszłości byli wykluczani z badania, aczkolwiek w badaniach *Igarashi 2012*, *PEARL*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* pacjenci z utajoną infekcją gruźliczą (określoną przez dodatni wynik próby tuberkulinowej bez radiologicznych objawów choroby), mogli uczestniczyć w badaniu pod warunkiem, iż stosowane leczenie rozpoczęło się przed lub równocześnie z podaniem pierwszej dawki ustekinumabu. W próbie *Igarashi 2012* zaznaczono, że chorzy musieli wyrazić zgodę na brak szczepienia przeciw gruźlicy szczepionką BCG (*bacillus Calmette–Guérin vaccine*) w trakcie badania i 1 rok po jego zakończeniu. W badaniu *Krueger 2007* dodatkowo astma stanowiła kryterium wykluczenia z badania.

Należy zaznaczyć, że badania *Igarashi 2012* i *PEARL* prowadzono wyłącznie w populacji azjatyckiej.

Protokoły wszystkich badań zostały zatwierdzone w każdym z ośrodków prowadzących badanie przez niezależne komitety etyczne lub komisje bioetyczne, a każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

2.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących ustekinumab z placebo.

Badanie	Krueger 2007					Igarashi 2012			PEARL		PHOENIX 1			PHOENIX 2			
	UST 45 mg	UST 90 mg	UST 4 × 45 mg	UST 4 × 90 mg	placebo	UST 45 mg	UST 90 mg	placebo	UST 45 mg	placebo	UST 45 mg	UST 90 mg	placebo	UST 45 mg	UST 90 mg	placebo	
Liczba pacjentów	64	64	64	64	64	64	62	32	61	60	255	256	255	409	411	410	
Średni wiek w latach (SD)	46 (14)	46 (13)	45 (12)	44 (13)	44 (14)	45,0 [^]	44,0 [^]	49,0 [^]	40,9 (12,7)	40,4 (10,1)	44,8 (12,5)	46,2 (11,3)	44,8 (11,3)	45,1 (12,1)	46,6 (12,1)	47,0 (12,5)	
Liczba (%) mężczyzn	38 (59%)	47 (73%)	39 (61%)	52 (81%)	46 (72%)	53 (82,8%)	47 (75,8%)	26 (83,9%)	50 (82,0%)	53 (88,3%)	175 (68,6%)	173 (67,6%)	183 (71,8%)	283 (69,2%)	274 (66,7%)	283 (69,0%)	
Średnia masa ciała w kg (SD)	94,3 (25,5)	92,9 (19,1)	92,8 (22,6)	91,9 (25,7)	92,8 (20,8)	73,2 (15,4)	71,1 (14,0)	71,2 (10,9)	73,1 (12,7)	74,6 (13,0)	93,7 (23,8)	93,8 (23,9)	94,2 (23,5)	90,3 (21,0)	91,5 (21,3)	91,1 (21,6)	
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	19,1 (12,3)	17,9 (11,6)	19,8 (11,9)	17,3 (13,5)	16,9 (11,0)	15,8 (8,2)	17,3 (10,7)	16,0 (11,2)	11,9 (7,5)	13,9 (7,3)	19,7 (11,7)	19,6 (11,1)	20,4 (11,7)	19,3 (11,7)	20,3 (12,3)	20,8 (12,2)	
Średnia wartość BSA (SD)	28,5% (16,6)	26,3% (17,6)	27,4% (16,9)	27,4% (18,1)	26,6% (18,4)	47,0% (23,7)	46,6% (19,7)	49,8% (22,5)	41,8% (24,4)	35,8% (21,4)	27,2% (17,5)	25,2% (15,0)	27,7% (17,4)	25,9% (15,5)	27,1% (17,4)	26,1% (17,4)	
Liczba (%) pacjentów z PGA 4 lub 5	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	16 (26,2%)	20 (33,3%)	114 (44,7%)	109 (42,6%)	112 (43,9%)	169 (41,3%)	159 (38,7%)	160 (39,0%)	
Średnia punktacja wskaźnika PASI (SD)	19,0 (7,4)	18,8 (7,3)	18,9 (7,0)	19,0 (7,9)	19,9 (8,3)	30,1 (12,9)	28,7 (11,2)	30,3 (11,8)	25,2 (11,9)	22,9 (8,6)	20,5 (8,6)	19,7 (7,6)	20,4 (8,6)	19,4 (6,8)	20,1 (7,5)	19,4 (7,5)	
Średnia punktacja DLQI (SD)	11,9 (7,0)	13,4 (7,3)	12,6 (6,6)	10,5 (6,7)	12,0 (7,2)	11,4 (6,5)	10,7 (6,4)	10,5 (6,2)	16,1 (6,1)	15,2 (7,0)	11,1 (7,1)	11,6 (6,9)	11,8 (7,4)	12,2 (7,1)	12,6 (7,3)	12,3 (6,9)	
Liczba (%) pacjentów z ŁZS	13 (20%)	12 (19%)	12 (19%)	13 (20%)	12 (19%)	6 (9,4%)	7 (11,3%)	1 (3,1%)	10 (16,4%)	7 (11,7%)	74 (29,0%)	94 (36,7%)	90 (35,3%)	107 (26,2%)	94 (22,9%)	105 (25,6%)	
Liczba (%) pacjentów z gruczną utajoną	bd	bd	bd	bd	bd	9 (14,1%)	5 (8,1%)	7 (21,9%)	18 (29,5%)	27 (45,0%)	8 (3,1%)	7 (2,7%)	10 (3,9%)	16 (3,9%)	16 (3,9%)	11 (2,7%)	
Liczba (%) pacjentów, u których stosowano uprzednio:	LM	63 (98%)	63 (98%)	60 (94%)	61 (95%)	61 (95%)	64 (100%)	62 (100%)	32 (100%)	59 (96,7%)	59 (98,3%)	245 (96,1%)	239 (93,4%)	242 (94,9%)	393 (96,1%)	384 (93,4%)	396 (96,6%)
	PUVA	bd	bd	bd	bd	bd	36 (56,3%)	51 (82,3%)	20 (62,5%)	49 (80,3%)	52 (86,7%)	173 (67,8%)	169 (66,0%)	150 (58,8%)	286 (69,9%)	267 (65,0%)	276 (67,3%)
	SLS	39	37	46	39	39	47	52	21	43	43	141	141	142	223	224	241

Badanie	Krueger 2007					Igarashi 2012			PEARL		PHOENIX 1			PHOENIX 2		
	UST 45 mg	UST 90 mg	UST 4 × 45 mg	UST 4 × 90 mg	placebo	UST 45 mg	UST 90 mg	placebo	UST 45 mg	placebo	UST 45 mg	UST 90 mg	placebo	UST 45 mg	UST 90 mg	placebo
	(61%)	(58%)	(72%)	(61%)	(61%)	(73,4%)	(83,9%)	(65,6%)	(70,5%)	(71,7%)	(55,3%)	(55,1%)	(55,7%)	(54,5%)	(54,5%)	(58,8%)
LB	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (21,3%)	9 (15,0%)	134 (52,5%)	130 (50,8%)	128 (50,2%)	157 (38,4%)	150 (36,5%)	159 (38,8%)

^ mediana;

ŁZS łuszczycowe zapalenie stawów;

LM leczenie miejscowe (zewnętrzne);

PUVA fototerapia – z uwzględnieniem naświetlania promieniowaniem UVB oraz promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu;

SLS standardowe leczenie systemowe – z uwzględnieniem naświetlania promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu oraz leczenia metotreksatem, cyklosporyną lub acytretyną;

LB leczenie biologiczne – z uwzględnieniem etanerceptu, alefaceptu, efalizumabu, infliksymabu lub adalimumabu.

łącznie we wszystkich badaniach oceniano 2595 chorych, z czego 1774 otrzymywało ustekinumab a 566 placebo. Autorzy analizowanych badań nie stwierdzili znamiennych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Jedynie w badaniu *Krueger 2007* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetku mężczyzn pomiędzy grupą ustekinumabu 45 mg i 4 × 90 mg ($p = 0,007$) oraz pomiędzy 4 × 45 mg i 4 × 90 mg ($p = 0,01$). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy którąkolwiek z grup ustekinumabu a placebo.

Wyjściowe demograficzne charakterystyki pacjentów włączonych do badań były zbliżone w obrębie grup w każdej z analizowanych prób klinicznych. Średni wiek włączonych chorych wynosił od 41 do 47 lat. We wszystkich analizowanych badaniach większą część populacji badanej stanowili mężczyźni. Ze względu na oceniane populacje, poszczególne badania różniły się średnią masą ciała pacjentów. W badaniach prowadzonych wyłącznie w populacji azjatyckiej (*Igarashi 2012* i *PEARL*) średnia masa ciała wynosiła około 73 kg, a w pozostałych próbach (włączających chorych z różnych kontynentów) średnia masa ciała pacjentów była o około 20 kg większa – kształtowała się w zakresie 90-94 kg.

Podobnie wyglądały charakterystyki kliniczne ocenianych pacjentów. W badaniach uczestniczyli pacjenci ze średnim czasem trwania choroby mieszczącym się w zakresie 16-21 lat (w badaniu *PEARL* 12-14 lat). We wszystkich próbach uczestniczyli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą – średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe wynosiła około 25%, a średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła około 19. W badaniach na populacji azjatyckiej nasilenie choroby było nieco większe, chorzy włączeni do tych prób mieli BSA wynoszące około 44%, a średnia wartość PASI około 27.

Wszyscy pacjenci z utajoną infekcją gruźliczą przyjmowali izoniazyd w trakcie trwania badania.

2.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Krueger 2007* pacjenci zostali losowo włączeni w stosunku 4:1 do grup aktywnego leczenia lub placebo. Ustekinumab podawano w postaci wstrzyknięć podskórnych w następującym schemacie dawkowania: pojedyncza iniekcja ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg lub cztery cotygodniowe iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg. Grupę piątą stanowiła kontrola, w której podawano placebo. W 16 tygodniu terapii pacjenci z grup, w których administrowany był ustekinumab, byli poddawani ocenie lekarskiej z użyciem 6 punktowej skali PGA (*Physician's Global Assessment*). Pacjenci, u których ocena wyniosła 3 punkty lub więcej byli kwalifikowani do otrzymania dodatkowej dawki ustekinumabu zgodnie z wyjściowym dawkowaniem w swojej grupie (45 mg lub 90 mg). Pozostali otrzymali dawkę placebo. Dodatkowo w 20 tygodniu terapii pacjenci z grupy placebo

otrzymali jedno wstrzyknięcie ustekinumabu w dawce 90 mg. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 36 tygodni.

W badaniach *Igarashi 2012*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* próba kliniczna podzielona była na 3 fazy. W pierwszej fazie trwającej 12 tygodni, chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 (w *Igarashi 2012* w stosunku 2:2:1) do grup otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg (w postaci podskórnego zastrzyku na początku terapii oraz w 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni) lub placebo (podawanego na początku i w 4 tygodniu terapii). Natomiast próba *PEARL* składała się z dwóch faz: 12-tygodniowej fazy porównania z placebo oraz fazy dodatkowej trwającej od 12 do 36 tygodnia, w której chorzy z grupy placebo otrzymywali dwie iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg (w 12 i 16 tygodniu) – chorzy do grup włączani byli w stosunku 1:1.

W fazie drugiej trwającej od 12 do 64 tygodnia w próbie *Igarashi 2012*, od 12 do 40 tygodnia w badaniu *PHOENIX 1* i od 12 do 28 tygodnia w badaniu *PHOENIX 2*, pacjenci z grupy placebo zostali podzieleni losowo na dwie grupy w stosunku 1:1 i rozpoczęli terapię ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg. Lek podawano w 12 i 16 tygodniu badania, a następnie co 12 tygodni.

W 28 tygodniu w badaniach *Igarashi 2012* i *PHOENIX 2* oraz w 28 i 40 tygodniu w badaniu *PHOENIX 1* dokonywano oceny punktacji wskaźnika PASI, a następnie decydowano o dalszym schemacie leczenia pacjentów. W badaniach *Igarashi 2012* i *PHOENIX 2* pacjenci, którzy w 28 tygodniu nie osiągnęli przynajmniej 50% poprawy punktacji wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowych (tzw. PASI < 50) byli wycofywani z badania. W próbie *Igarashi 2012* po fazie aktywnego leczenia następował 8-tygodniowy okres obserwacji (tygodnie 64-72). Z kolei w badaniu *PHOENIX 2* pacjenci, u których zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (większą lub równą 50% lecz mniejszą niż 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowych, tzn. PASI 50 do < 75) byli losowo przydzielani do jednej z dwóch grup (rozpoczynając jednocześnie 3 fazę badania), otrzymując lek albo wg schematu wyjściowego, tj. co 12 tygodni albo wg schematu zintensyfikowanego dawkowania tj. co 8 tygodni. Pacjenci, którzy osiągnęli przynajmniej 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI (tzw. PASI ≥ 75) nadal otrzymywali lek w odstępach 12-tygodniowych. Okres obserwacji w tym badaniu wynosił 52 tygodnie.

W badaniu *PHOENIX 1* w 28 tygodniu leczenia dokonano oceny punktacji PASI we wszystkich grupach pacjentów, zarówno tych od początku leczonych ustekinumabem, jak i tych którzy pierwotnie przyjmowali placebo. Pacjenci, którzy nie osiągnęli przynajmniej 50% poprawy punktacji wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowych (PASI < 50) przerywali leczenie. U pacjentów, u których zaobserwowano częściową odpowiedź na leczenie (PASI 50 do < 75) zastosowano intensyfikację dawkowania rozpoczynając podawanie ustekinumabu co 8 tygodni. Pacjenci którzy osiągnęli przynajmniej

75% poprawę punktacji wskaźnika PASI otrzymywali lek zgodnie z dotychczasowym schematem tj. co 12 tygodni. W 40 tygodniu terapii dokonano kolejnej oceny. Pacjenci od początku badania leczenia ustekinumabem, zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg, u których zaobserwowano długofalową odpowiedź na leczenie (przynajmniej 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowych zarówno w 28 jak i 40 tygodniu terapii) zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup (rozpoczynając tym samym 3 fazę badania). W grupie pierwszej kontynuowano leczenie podtrzymujące ustekinumabem zgodnie z dawkowaniem wyjściowym, natomiast w grupie drugiej zaczęto podawać placebo, zaprzestając jednocześnie podawania ustekinumabu. Placebo podawano do momentu utracenia w przynajmniej 50% efektu terapeutycznego zgodnie ze wskaźnikiem PASI, wówczas powracano do wyjściowego schematu podawania i dawkowania ustekinumabu. U pozostałych pacjentów (PASI < 75) zintensyfikowano dawkowanie podając lek co 8 tygodni (o ile nie dokonano tego po ocenie w 28 tygodniu). Całkowity okres obserwacji w tym badaniu wyniósł 76 tygodni.

W każdym z badań w trakcie trwania próby klinicznej pacjenci mogli dodatkowo (poza badanym lekiem) stosować jedynie kremy nawilżające i szampony. Inne leki lub środki miejscowo stosowane w leczeniu łuszczycy były zabronione.

Tabela 42. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; opis interwencji – faza porównania z placebo: Krueger 2007, PEARL, Igarashi 2012, PHOENIX 1 i PHOENIX 2.

Badanie	Interwencja	Komparator	Leczenie dodatkowe
Schemat podawania ustekinumabu w fazie porównania z placebo (tygodnie 0-12)			
Krueger 2007	ustekinumab 1 × 45 mg (1 iniekcja podskórna w dawce 45 mg)	placebo (4 cotygodniowe iniekcje podskórne)	kremy nawilżające oraz szampony
	ustekinumab 4 × 45 mg (4 cotygodniowe iniekcje podskórne w dawce 45 mg)		
	ustekinumab 1 × 90 mg (1 iniekcja podskórna w dawce 90 mg)		
	ustekinumab 4 × 90 mg (4 cotygodniowe iniekcje podskórne w dawce 90 mg)		
PEARL	ustekinumab 2 × 45 mg (2 iniekcje podskórne w dawce 45 mg w 0 i 4 tygodniu terapii)	placebo (2 iniekcje podskórne w 0 i 4 tygodniu terapii)	brak
Igarashi 2012	ustekinumab 2 × 45 mg (2 iniekcje podskórne w dawce 45 mg w 0 i 4 tygodniu terapii)	placebo (2 iniekcje podskórne w 0 i 4 tygodniu terapii)	brak

Badanie	Interwencja	Komparator	Leczenie dodatkowe
PHOENIX 1	ustekinumab 2 × 90 mg (2 iniekcje podskórne w dawce 90 mg w 0 i 4 tygodniu terapii)	placebo (2 iniekcje podskórne w 0 i 4 tygodniu terapii)	kremy nawilżające oraz szampony
	ustekinumab 2 × 45 mg (2 iniekcje podskórne w dawce 45 mg w 0 i 4 tygodniu terapii)		
PHOENIX 2	ustekinumab 2 × 90 mg (2 iniekcje podskórne w dawce 90 mg w 0 i 4 tygodniu terapii)	placebo (2 iniekcje podskórne w 0 i 4 tygodniu terapii)	kremy nawilżające oraz szampony
	ustekinumab 2 × 45 mg (2 iniekcje podskórne w dawce 45 mg w 0 i 4 tygodniu terapii)		

2.6.4 Skuteczność kliniczna – ustekinumab vs placebo (porównanie bezpośrednie)

We wszystkich ocenianych próbach klinicznych, pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności terapii, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). Oceny punktów końcowych w zakresie skuteczności ustekinumabu w porównaniu z placebo dokonywano w okresie 12 tygodni terapii.

We wszystkich badaniach głównym ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) w 12 tygodniu leczenia (tzw. PASI 75).

W badaniach *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*, *Igarashi 2012* i *PEARL* stosowano schemat podawania leku zalecany w ChPL, jednak nie wprowadzono dawkowania zależnego od masy ciała, tylko podawano dawkę ustaloną w wyniku randomizacji – 45 mg lub 90 mg, natomiast w próbie *Krueger 2007* – chorzy otrzymywali jedną dawkę ustekinumabu lub 4 dawki podawane co tydzień (45 mg lub 90 mg). Z tego względu wyniki badania *Krueger 2007* przedstawiane były oddzielnie i nie były uwzględniane w metaanalizach.

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

2.6.4.1 Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 50)

Powyższy punkt oceniano we wszystkich badaniach włączonych do analizy. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia.

Tabela 43. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

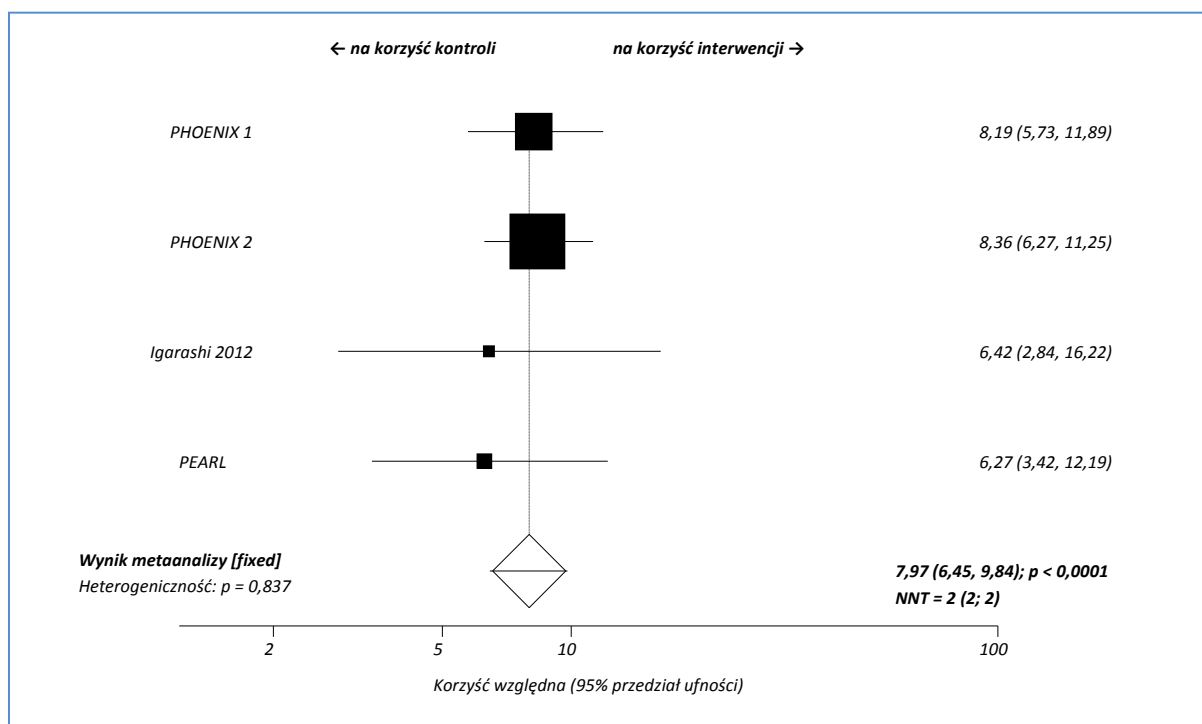
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	213	83,5%	255	26	10,2%	8,19 (5,73; 11,89); NNT = 2 (2; 2)
	90 mg	256	220	85,9%				
PHOENIX 2	45 mg	409	342	83,6%	410	41	10,0%	8,36 (6,27; 11,25); NNT = 2 (2; 2)
	90 mg	411	367	89,3%				
Igarashi 2012	45 mg	64	53	82,8%	31	4	12,9%	6,42 (2,84; 16,22); NNT = 2 (2; 2)
	90 mg	62	52	83,9%				
PEARL	45 mg	61	51	83,6%	60	8	13,3%	6,27 (3,42; 12,19); NNT = 2 (2; 2)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich włączonych badaniach prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy o co najmniej 50% w punktacji wskaźnika PASI było znamienne, kilkakrotnie wyższe zarówno w grupie ustekinumabu 45 mg, jak i 90 mg w porównaniu z grupą placebo.

Na poniższym wykresie została przedstawiona metaanaliza łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których zaobserwowano poprawę o co najmniej 50% w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni.

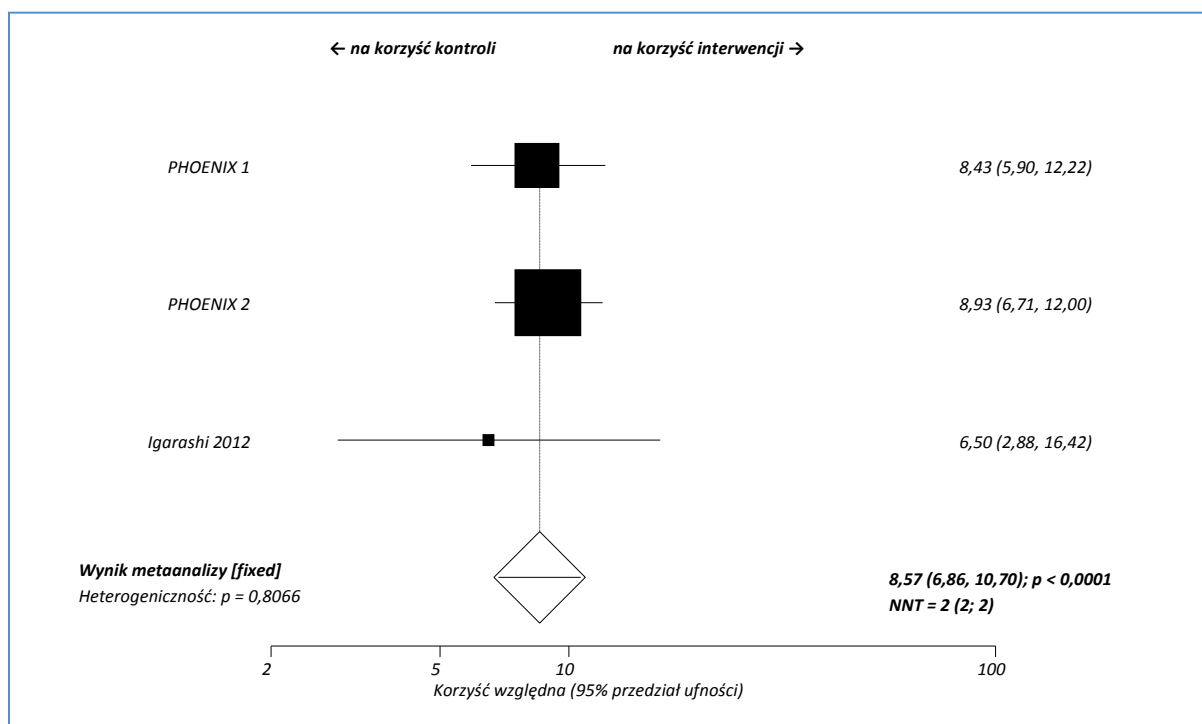
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na prawie 8-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 50% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia, w grupie otrzymującej 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg, w porównaniu do grupy placebo: RB = 7,97 (95% CI: 6,45; 9,84); $p < 0,0001$. Wynik jest znamieny statystycznie. Należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg zamiast placebo 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy płaczkowatej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 50% punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni; NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

Poniżej na wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano co najmniej 50% poprawę punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii.

Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników badań wskazuje na około 8,5-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia minimum 50% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia, po 2-krotnym podaniu ustekinumabu w dawce 90 mg, w porównaniu do grupy z placebo; korzyść względna wynosi 8,57 (95% CI: 6,86; 10,70); p < 0,0001. Wynik osiągnął poziom znamienności statystycznej. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 50% w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni, należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg zamiast placebo 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

2.6.4.2 **Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 75)**

Powyższy punkt końcowy został uznany za główny we wszystkich czterech badaniach włączonych do analizy. PASI (z ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) jest wskaźnikiem nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (zasięg powierzchni ciała zajętej przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce i nogi) oraz ich nasilenia (stopień złuszczenia, rumień i stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Wskaźnik PASI oceniany jest z użyciem skali od 0 do 72, gdzie 0 oznacza brak objawów łuszczycy, a 72 to bardzo ciężkie objawy (Fredriksson 1978). Ocena z użyciem wskaźnika PASI jest dokonywana przez lekarza.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia.

Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

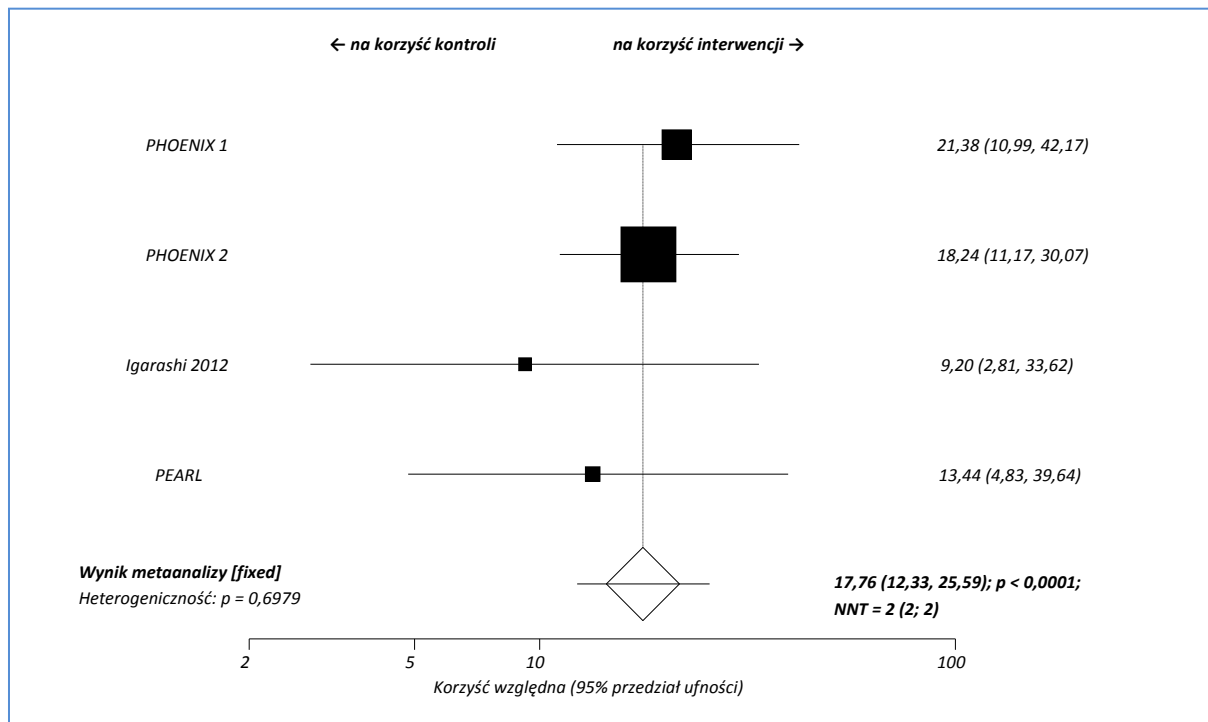
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	171	67,1%	255	8	3,1%	21,38 (10,99; 42,17); NNT = 2 (2; 2)*; p < 0,0001
	90 mg	256	170	66,4%				
PHOENIX 2	45 mg	409	273	66,7%	410	15	3,7%	18,24 (11,17; 30,07); NNT = 2 (2; 2)*; p < 0,0001
	90 mg	411	311	75,7%				
Igarashi 2012	45 mg	64	38	59,4%	31	2	6,5%	9,20 (2,81; 33,62); NNT = 2 (2; 3)*
	90 mg	62	42	67,7%				
PEARL	45 mg	61	41	67,2%	60	3	5,0%	13,44 (4,83; 39,64); NNT = 2 (2; 3)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich włączonych badaniach zarówno w grupie pacjentów przyjmujących ustekinumab w dawce 45 mg, jak i 90 mg częstość występowania poprawy o co najmniej 75% w punktacji wskaźnika PASI była znamienne, kilkunastokrotnie wyższa niż w grupie placebo.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których zaobserwowano przynajmniej 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii.

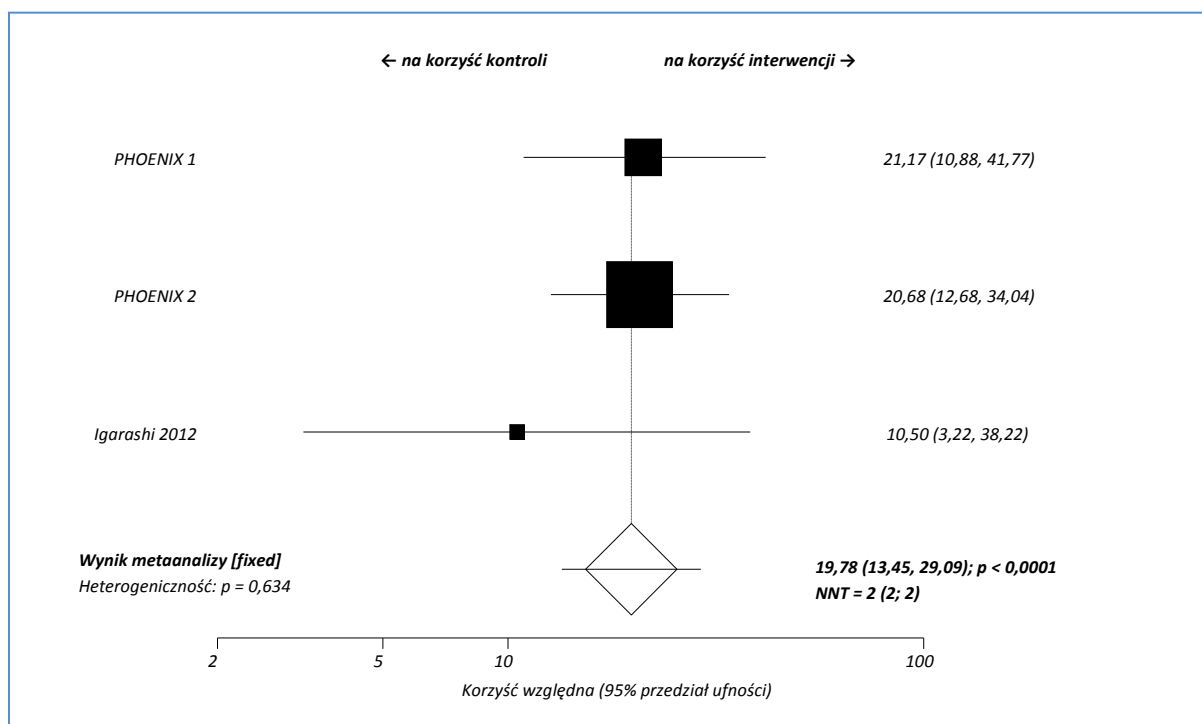
Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza wyników prób klinicznych wskazuje na prawie 18-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 75% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia (po podaniu 2 wstrzyknięć leku), w porównaniu do grupy placebo: RB = 17,76 (95% CI: 12,33; 25,59); $p < 0,0001$. Wynik jest istotny statystycznie. Należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg 2 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej zamiast placebo, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 75% w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni; NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

Wykres poniżej przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano przynajmniej 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii.

Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników prób klinicznych wskazuje na około 20-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 75% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia (po podaniu 2 wstrzyknięć leku), w porównaniu do grupy placebo; korzyść względna wynosi 19,78 (95% CI: 13,45; 29,09); $p < 0,0001$. Wynik jest statystycznie istotny. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 75% w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni, należy podać 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg zamiast placebo: NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

2.6.4.3 *Przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 90)*

Poprawa o co najmniej 90% w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia oceniana była u pacjentów wszystkich trzech badań włączonych do analizy. W poniższej tabeli zostały przedstawione szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

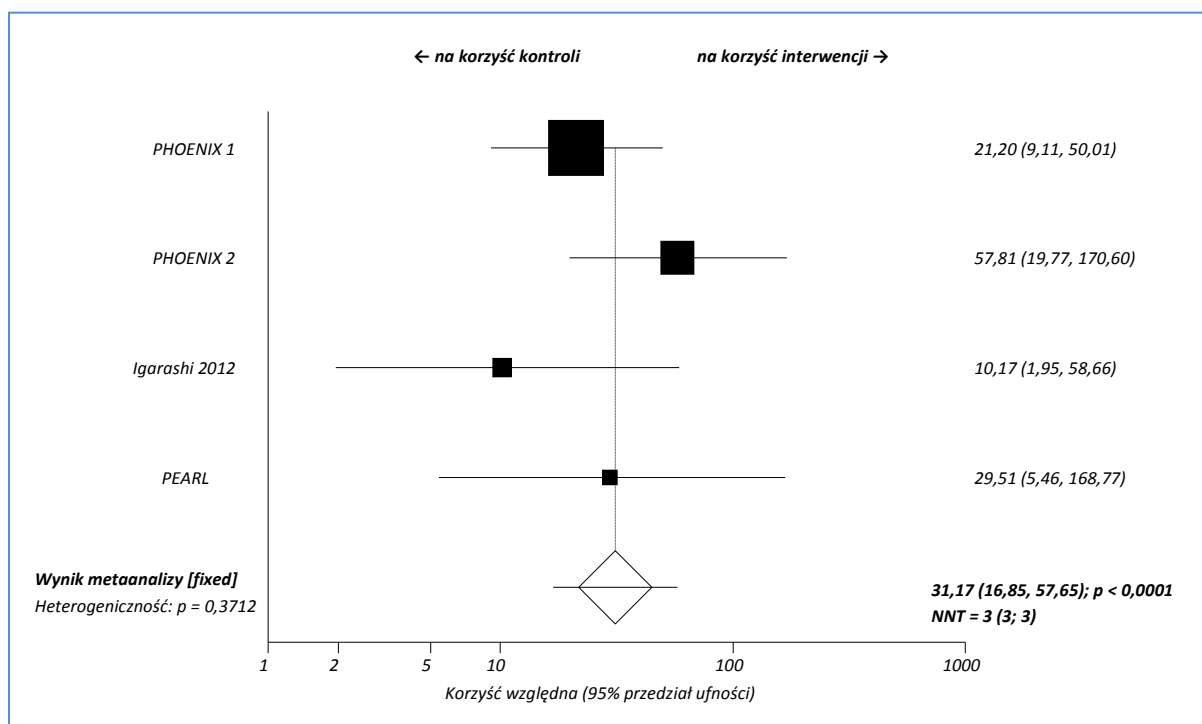
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	106	41,6%	255	5	2,0%	21,20 (9,11; 50,01); NNT = 3 (3; 3)
	90 mg	256	94	36,7%		5		
PHOENIX 2	45 mg	409	173	42,3%	410	3	0,7%	57,81 (19,77; 170,60); NNT = 3 (3; 3)
	90 mg	411	209	50,9%		3		
Igarashi 2012	45 mg	64	21	32,8%	31	1	3,2%	10,17 (1,95; 58,66); NNT = 4 (3; 8)
	90 mg	62	27	43,5%		1		
PEARL	45 mg	61	30	49,2%	60	1	1,7%	29,51 (5,46; 168,77); NNT = 3 (2; 3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich włączonych badaniach prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy o co najmniej 90% w punktacji wskaźnika PASI było znamienne, od kilkunastu do kilkudziesięciu razy wyższe zarówno w grupie ustekinumabu 45 mg, jak i w dawce 90 mg w porównaniu do grupy placebo.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, u których zaobserwowano przynajmniej 90% poprawę punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii.

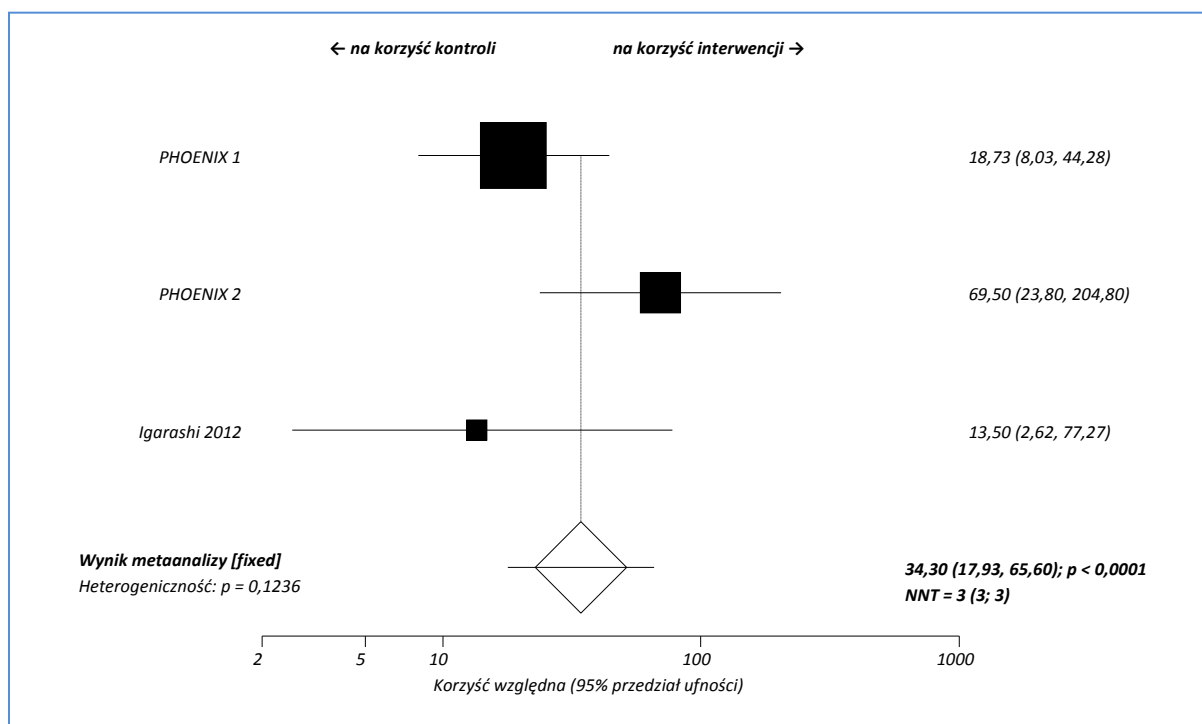
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na około 31-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 90% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia, po dwukrotnym podaniu ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu do grupy placebo: RB = 31,17 (95% CI: 16,85; 57,65); $p < 0,0001$. Wynik jest istotny statystycznie. Należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg 3 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej zamiast placebo, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 90% w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni; NNT = 3 (95% CI: 3; 3).

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano przynajmniej 90% poprawę punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Korzyść względna obliczona na podstawie metaanalizy wynosi 34,30 (95% CI: 17,93; 65,60); $p < 0,0001$, co wskazuje na ponad 34-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przynajmniej 90% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii w grupie otrzymującej 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg, w porównaniu do grupy z placebo. Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 90% w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg zamiast placebo 3 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 3 (95% CI: 3; 3).

2.6.4.4 Całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 100)

Punkt końcowy, o którym mowa powyżej oceniano w trzech badaniach włączonych do analizy. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła poprawa o 100% punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii.

Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła 100% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

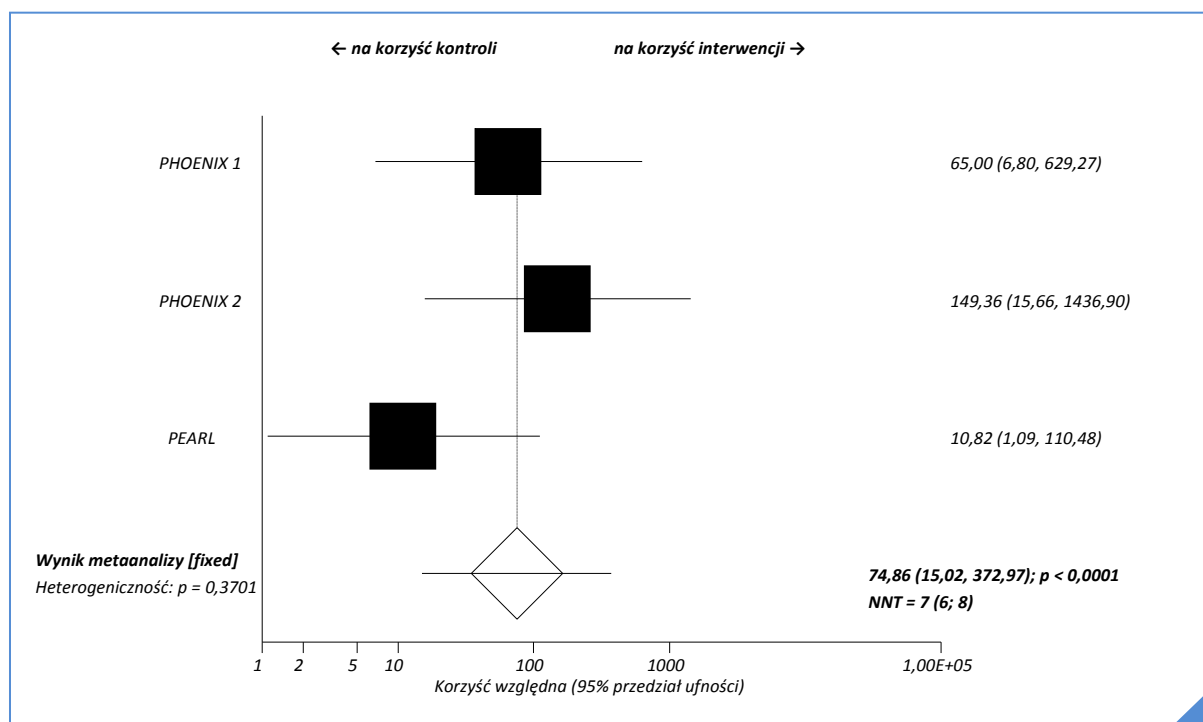
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	32	12,5%	255	0	0,0%	65,00 (6,80; 629,27); NNT = 8 (6; 12)
	90 mg	256	28	10,9%				
PHOENIX 2	45 mg	409	74	18,1%	410	0	0%	149,36 (15,66; 1436,90); NNT = 6 (5; 7)
	90 mg	411	75	18,2%				
PEARL	45 mg	61	5	8,2%	60	0	0,0%	10,82 (1,09; 110,48); NNT = 13 (6; 53)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki włączonych badań pokazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej poprawy w punktacji wskaźnika PASI było istotnie, przynajmniej kilkunastokrotnie wyższe w przypadku grupy leczonej ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których zaobserwowano 100% poprawę w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii.

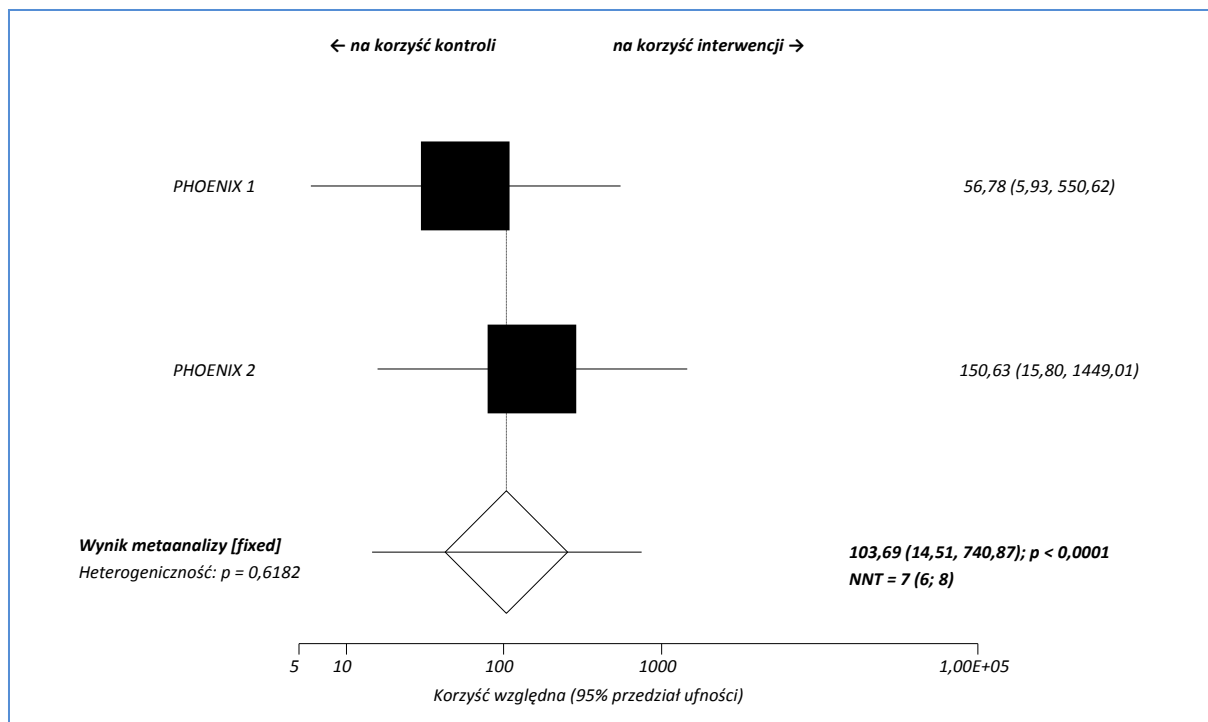
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Wykonana metaanaliza wskazuje na prawie 75-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia 100% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia (po podaniu 2 wstrzyknięć leku) w porównaniu do grupy z placebo: RB = 74,86 (95% CI: 15,02; 372,97); $p < 0,0001$. Wynik osiągnął poziom znamienności statystycznej. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej poprawy w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg zamiast placebo 7 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 7 (95% CI: 6; 8).

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano 100% poprawę w punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii, została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Korzyść względna obliczona na podstawie metaanalizy wyników badań jest równa 103,69 (95% CI: 14,51; 740,87); $p < 0,0001$, co wskazuje na ponad 100-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia po podaniu 2 wstrzyknięć ustekinumabu w dawce 90 mg w porównaniu z placebo. Wynik przekroczył granicę znamienności statystycznej. Należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg zamiast placebo 7 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej poprawy w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni; NNT = 7 (95% CI: 6; 8).

2.6.4.5 Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii

Średnią procentową zmianę w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni terapii w porównaniu do wartości początkowych oceniano we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 47. Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

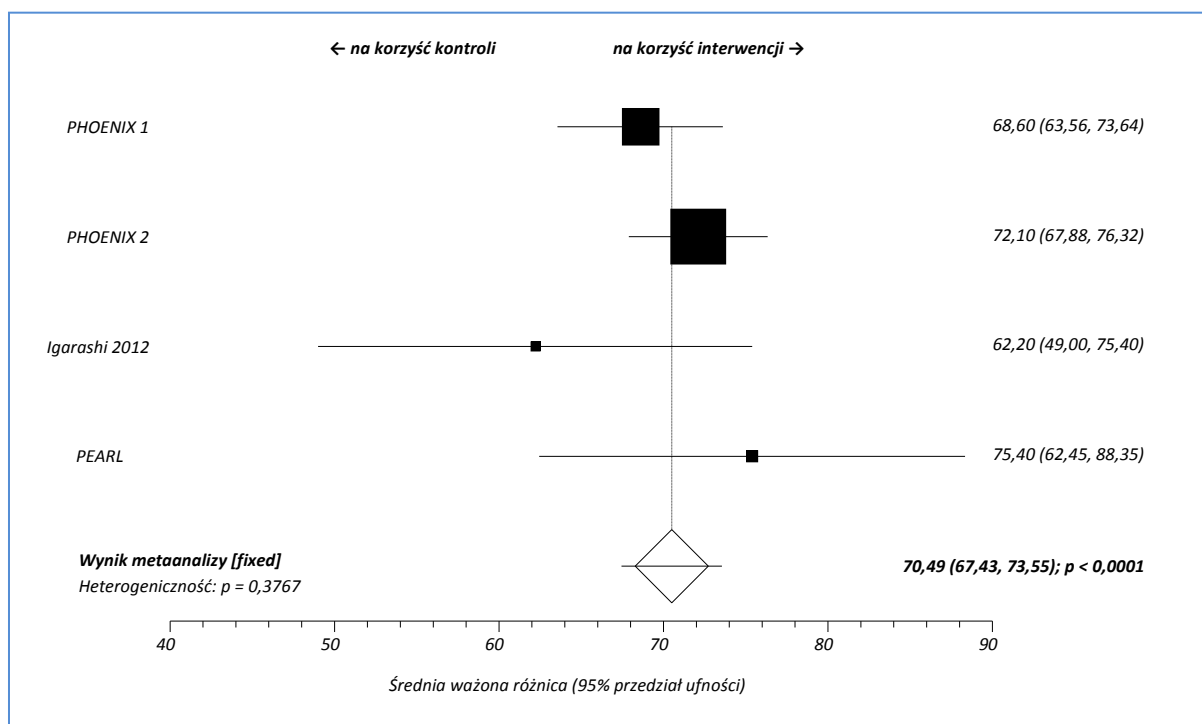
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			MD (95% CI)*
		N	Średnia % zmiana	SD	N	Średnia % zmiana	SD	
PHOENIX 1	45 mg	255	75,6	27,04	253	7,0	30,77	68,60 (63,56; 73,64)
	90 mg	251	77,2	23,67				70,20 (65,40; 75,00)
PHOENIX 2	45 mg	405	77,0	25,78	404	4,9	34,78	72,10 (67,88; 76,32)
	90 mg	407	82,1	22,57				77,20 (73,17; 81,23)
Igarashi 2012	45 mg	62	73,1	29,6	30	10,9	31,7	62,20 (49,00; 75,40)
	90 mg	61	75,0	29,0				64,10 (51,03; 77,17)
PEARL	45 mg	59	78,5	27,2	60	3,1	43,0	75,40 (62,45; 88,35)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich analizowanych badaniach procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii była znamienne, kilkudziesięciokrotnie większa w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu (45 lub 90 mg) w porównaniu do placebo.

Metaanalizę średniej procentowej zmiany względem wartości początkowej w punktacji wskaźnika PASI u pacjentów, którzy otrzymali ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo przedstawiono na wykresie poniżej.

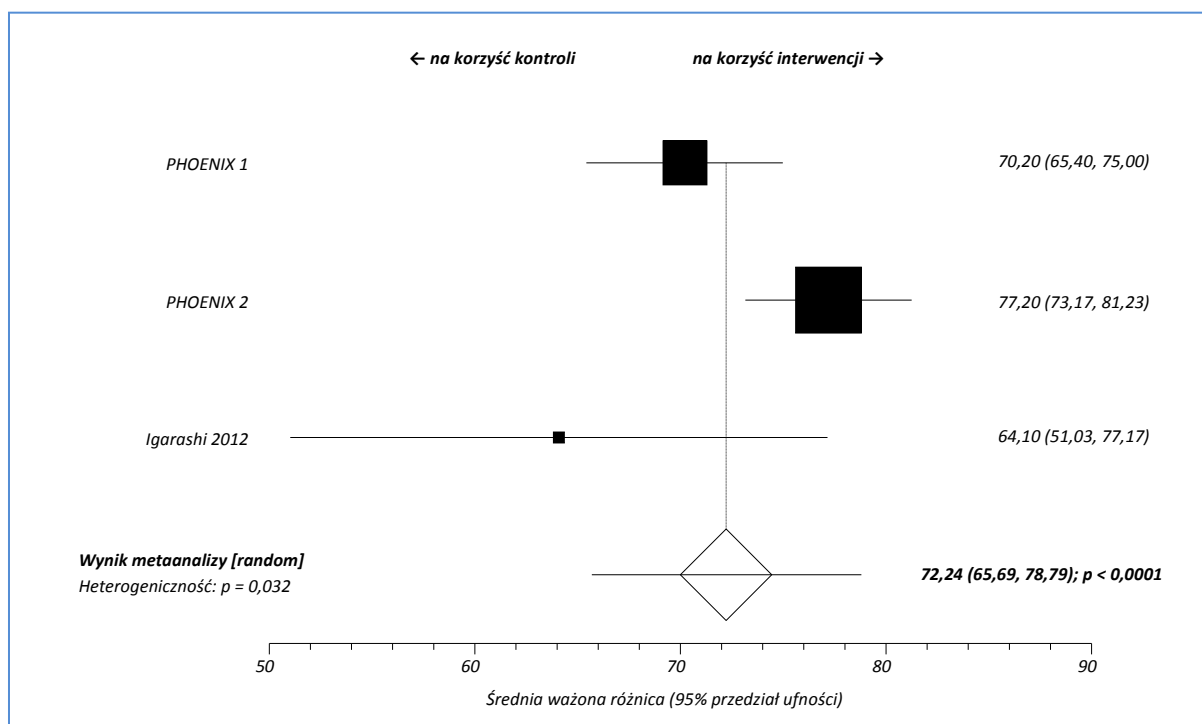
Wykres 11. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości początkowej, dla porównania ustekinumabu w dawce 45 mg z placebo wynosi 70,49 (95% CI: 67,43; 73,55); $p < 0,0001$. Oznacza to, że poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia jest o ponad 70 punktów procentowych większa w grupie ustekinumabu 45 mg w porównaniu z placebo. Wynik osiągnął poziom znamienności statystycznej.

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza średniej procentowej zmiany względem wartości początkowej punktacji wskaźnika PASI u pacjentów, którzy otrzymali ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo.

Wykres 12. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej, dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z placebo wynosi 72,24 (95% CI: 65,69; 78,79); $p < 0,0001$; co oznacza, że poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii jest o około 72 punkty procentowe większa w grupie ustekinumabu 90 mg w porównaniu z placebo. Wynik jest statystycznie istotny.

2.6.4.6 Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii

Powyższy punkt końcowy oceniano w trzech włączonych badaniach (PHOENIX 1, PHOENIX 2 i PEARL). PGA (z ang. *Physician's Global Assessment*) jest wskaźnikiem oceny lekarskiej, określającym ogólny stan chorobowy pacjenta w odniesieniu do wartości wyjściowej, z zastosowaniem 6-stopniowej skali (od 0 do 5), gdzie wartość najniższa (0) oznacza brak zmian łuszczycowych, natomiast wartość najwyższa (5) oznacza wzrost nasilenia objawów choroby. PGA uwzględnia obszar powierzchni ciała zajętej przez chorobę, rumień, zgrubienie i łuszczenie miejsc zmienionych chorobowo.

Całkowite ustąpienie objawów choroby definiowano jako brak jakichkolwiek zmian łuszczycowych na ciele pacjenta w ocenie lekarza w 12 tygodniu terapii (wskazanie najniższej wartości na 6-stopniowej skali wskaźnika PGA). Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.

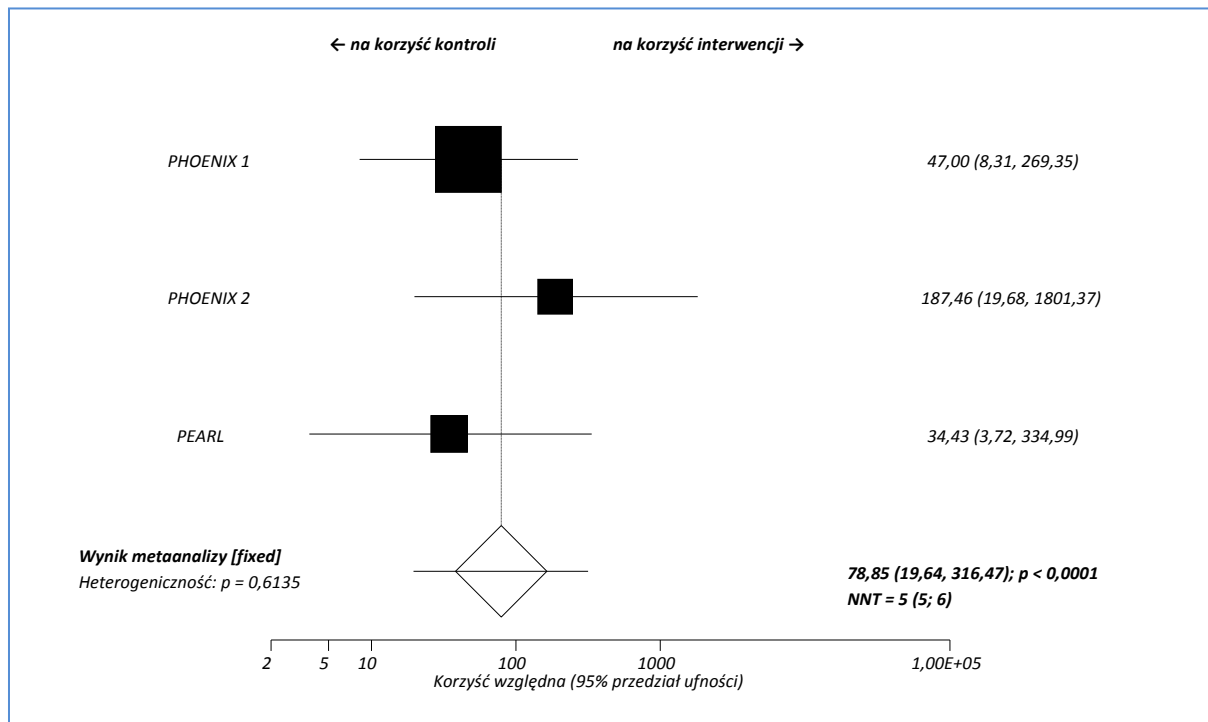
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	47	18,4%	255	1	0,4%	47,00 (8,31; 269,35); NNT = 6 (5; 8)
	90 mg	256	45	17,6%				
PHOENIX 2	45 mg	409	93	22,7%	410	0	0%	187,46 (19,68; 1801,37); NNT = 5 (4; 6)
	90 mg	411	115	28,0%				
PEARL	45 mg	61	17	27,9%	60	0	0,0%	34,43 (3,72; 334,99); NNT = 4 (3; 6)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich włączonych badaniach prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów choroby w 12 tygodniu terapii w ocenie z użyciem wskaźnika PGA było znamienne, przynajmniej kilkudziesięciokrotnie wyższe w grupie leczonej ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów choroby w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia.

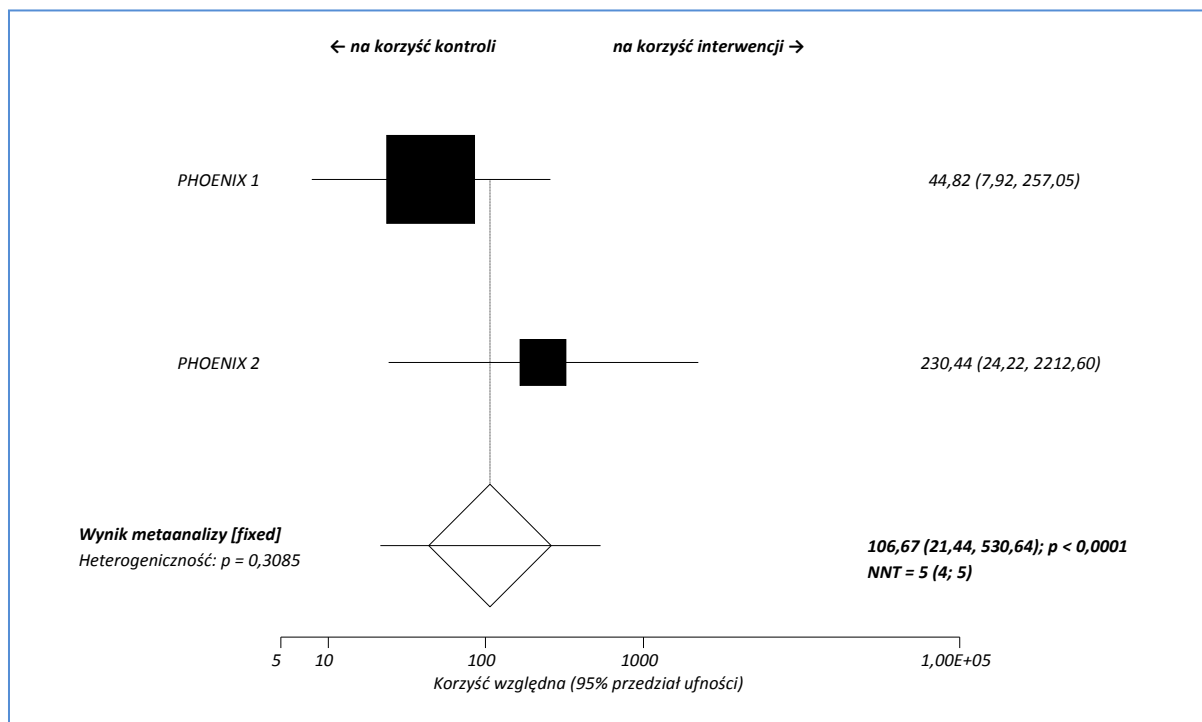
Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników wskazuje na prawie 80-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii (po podaniu 2 wstrzyknięć ustekinumabu), w porównaniu z placebo; RB = 78,85 (95% CI: 19,64; 316,47); $p < 0,0001$. Wynik jest istotny statystycznie. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitego ustąpienia objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg zamiast placebo 5 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 5 (95% CI: 5; 6).

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów choroby w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Korzyść względna obliczona w wyniku metaanalizy wynosi 106,67 (95% CI: 21,44; 530,64); $p < 0,0001$, co wskazuje na ponad 100-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii (po podaniu 2 wstrzyknięć ustekinumabu), w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie. Należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg zamiast placebo 5 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitego ustąpienia objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni; NNT = 5 (95% CI: 4; 5).

2.6.4.7 Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii

Powyższy punkt końcowy był oceniany we wszystkich analizowanych badaniach. Brak objawów lub ich minimalne nasilenie w ocenie lekarza w 12 tygodniu terapii było równoznaczne z osiągnięciem wartości 0-1 w skali PGA. Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.

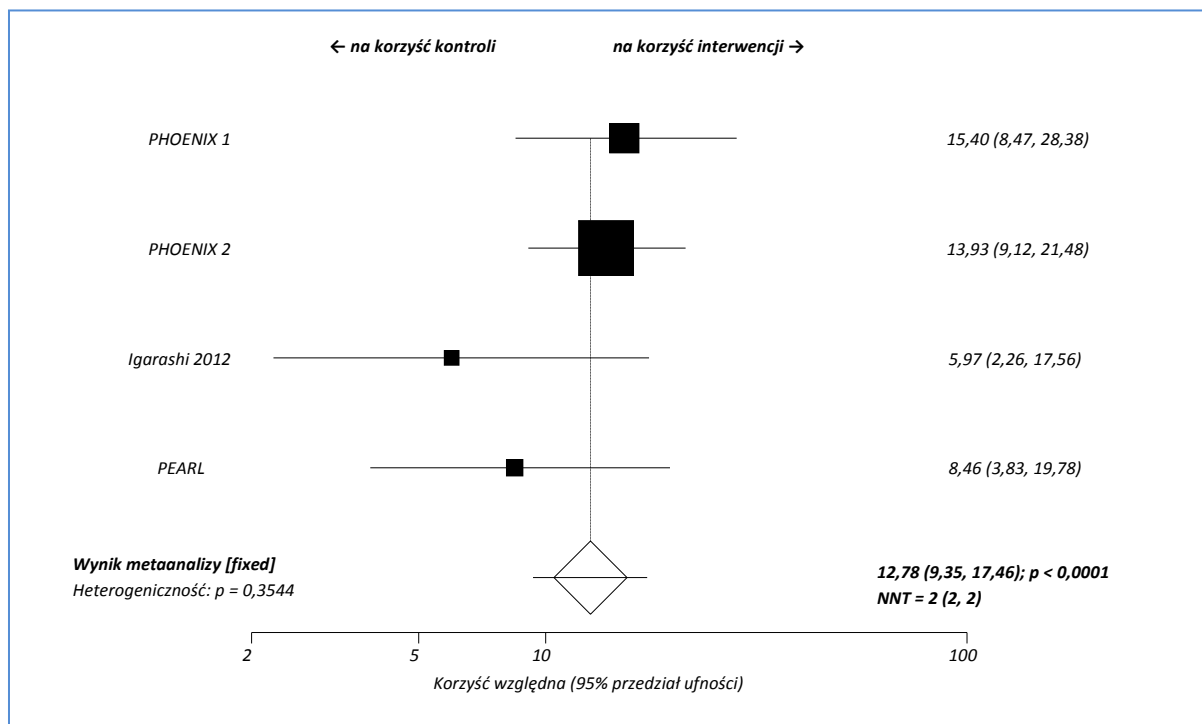
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	154	60,4%	255	10	3,9%	15,40 (8,47; 28,38); NNT = 2 (2; 3)
	90 mg	256	158	61,7%		15,74 (8,66; 28,99); NNT = 2 (2; 2)		
PHOENIX 2	45 mg	409	278	68,0%	410	20	4,9%	13,93 (9,12; 21,48); NNT = 2 (2; 2)
	90 mg	411	302	73,5%		15,06 (9,87; 23,20); NNT = 2 (2; 2)		
Igarashi 2012	45 mg	64	37	57,8%	31	3	9,7%	5,97 (2,26; 17,56); NNT = 3 (2; 4)
	90 mg	62	43	69,4%		7,17 (2,74; 20,94); NNT = 2 (2; 3)		
PEARL	45 mg	61	43	70,5%	60	5	8,3%	8,46 (3,83; 19,78); NNT = 2 (2; 3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich włączonych badaniach prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego ustąpienia lub minimalnych objawów łuszczycy było znamienne, co najmniej kilkukrotnie wyższe zarówno w grupie ustekinumabu 45 mg, jak i 90 mg w porównaniu do grupy placebo.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia.

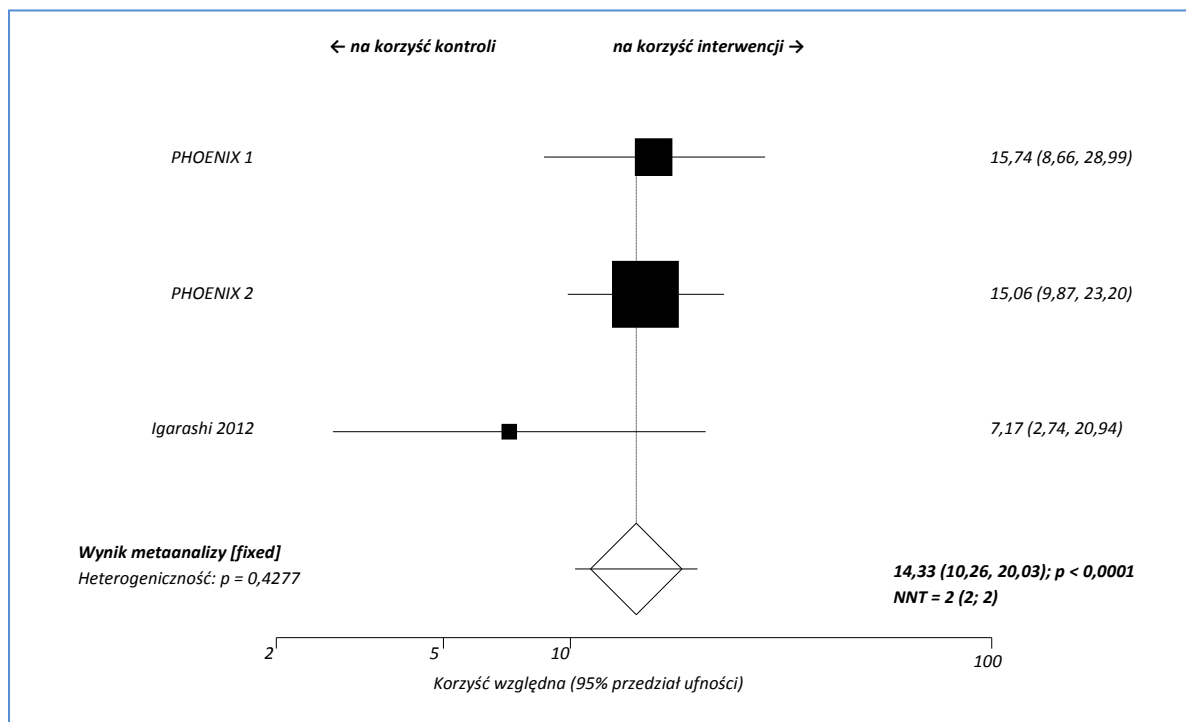
Wykres 15. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego ustąpienia lub minimalnych objawów choroby w 12 tygodniu leczenia po podaniu 2 wstrzyknięć leku w dawce 45 mg jest prawie 13-krotnie większe w porównaniu do grupy placebo: RB = 12,78 (95% CI: 9,35; 17,46); $p < 0,0001$. Wynik jest znamieny statystycznie. Należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg zamiast placebo 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitego ustąpienia lub minimalnych objawów łuszczycy w okresie 12 tygodni; NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano całkowite ustąpienie lub minimalne objawy choroby z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia.

Wykres 16. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Korzyść względna obliczona w wyniku metaanalizy wynosi 14,33 (95% CI: 10,26; 20,03); $p < 0,0001$, co wskazuje na ponad 14-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów choroby w 12 tygodniu leczenia, po podaniu 2 wstrzyknięć ustekinumabu w dawce 90 mg, w porównaniu do grupy placebo. Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia nasilenia objawów choroby w okresie 12 tygodni terapii należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg zamiast placebo 2 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

2.6.4.8 Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA) w okresie 12 tygodni terapii

Ten punkt końcowy oceniano w dwóch spośród trzech badań włączonych do analizy: PHOENIX 1 i PHOENIX 2. Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy definiowane były jako uzyskanie wartości 4 lub 5 na skali PGA w 12 tygodniu terapii. Poniższa tabela przedstawia dane liczbowe.

Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

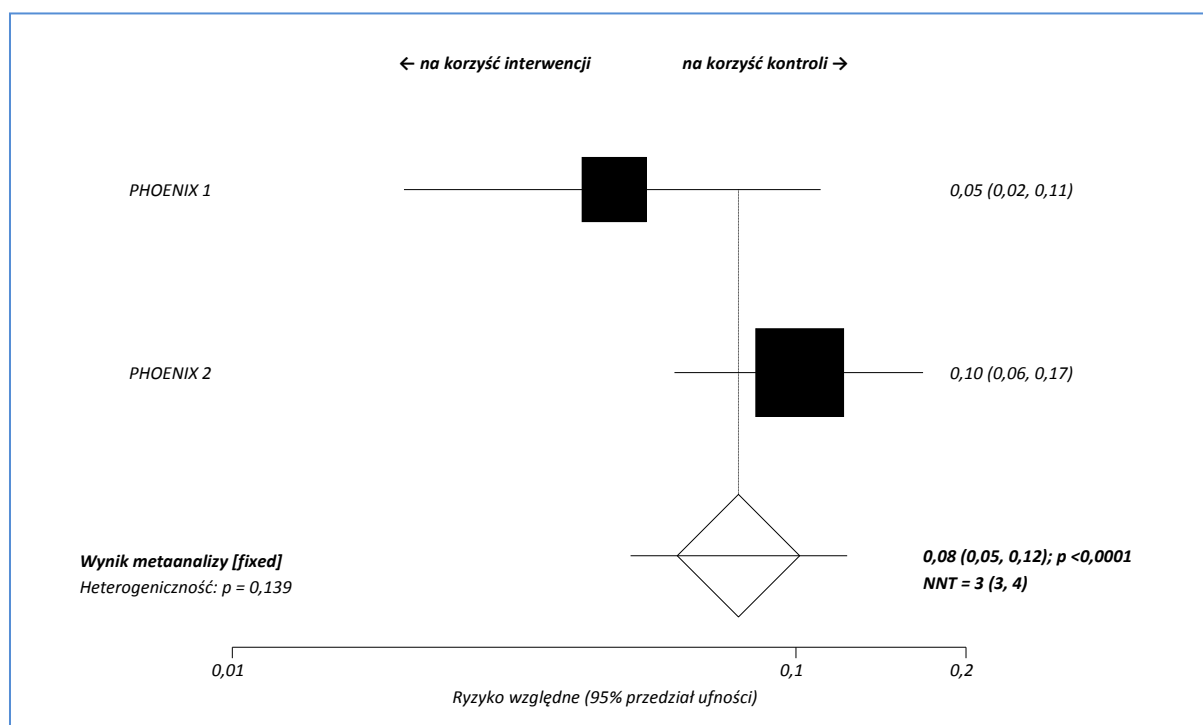
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	5	2,0%	255	105	41,2%	0,05 (0,02; 0,11); NNT = 3 (3; 4)
	90 mg	256	14	5,5%				
PHOENIX 2	45 mg	409	15	3,7%	410	148	36,1%	0,10 (0,06; 0,17); NNT = 4 (3; 4)
	90 mg	411	10	2,4%				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach w grupach otrzymujących ustekinumab (45 mg lub 90 mg) odsetki chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami łuszczycy były znacznie niższe w porównaniu do grup kontrolnych (odpowiednio 2,0-3,7% i 2,4-5,5% vs 36,1-41,2%).

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 12 tygodni leczenia ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo odnotowano znaczące lub ciężkie objawy choroby, w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA.

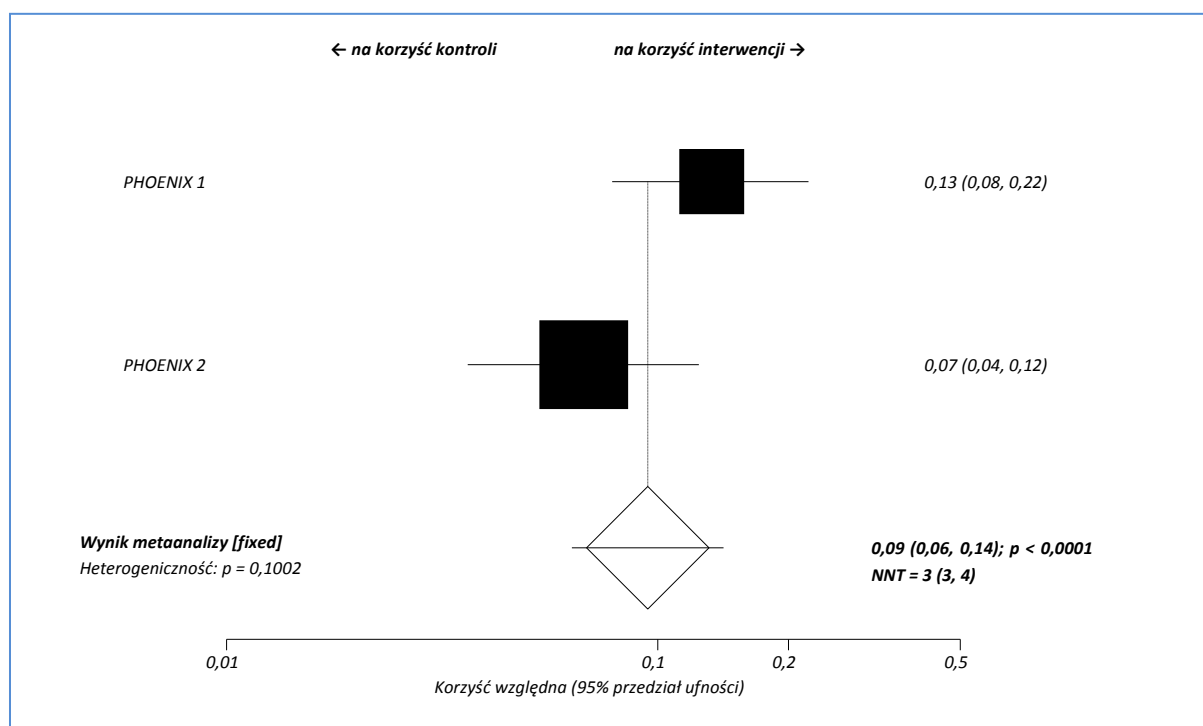
Wykres 17. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne jest równe 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12); $p < 0,0001$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby w ocenie z użyciem wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia jest istotnie mniejsze w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowi 8% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku znaczących lub ciężkich objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni, należy 3 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg zamiast placebo, NNT = 3 (95% CI: 3; 4).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których w okresie 12 tygodni leczenia ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby względem wartości początkowych, w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA.

Wykres 18. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wynosi 0,09 (95% CI: 0,06; 0,14); $p < 0,0001$, co oznacza, że w grupie ustekinumabu 90 mg ryzyko zaostrzenia objawów choroby w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia jest znamienne mniejsze i stanowi 9% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Należy leczyć 3 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, ustekinumabem w dawce 90 mg (2 wstrzyknięcia leku) zamiast placebo przez 12 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku znaczących lub ciężkich objawów choroby wg wskaźnika PGA; NNT = 3 (95% CI: 3; 4).

2.6.4.9 Ocena łuszczycy paznokci według skali NAPSI

Informacje na temat poprawy stanu łuszczycy paznokci ocenianej według skali NAPSI (z ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) przedstawiono tylko w badaniu *Igarashi 2012*. Ocena dotyczyła paznokcia, który wyjściowo charakteryzował się najcięższym stopniem łuszczycy. W skali NAPSI płytkę paznokcia dzieli się na ćwiartki, w których ocenia się występowanie zmian charakterystycznych dla łuszczycy macierzy paznokcia (zagłębień w płytce paznokciowej, bielactwa paznokci, czerwonych plamek na obłączku i kruchości) oraz łuszczycy łożyska (oddzielanie się płytki paznokciowej, „plam olejowych”, linijnych wybroczyn i hiperkeratozy podpaznokciowej) – jeżeli nie stwierdza się żadnych zmian wynik NAPSI wynosi 0, jeżeli w jednym kwadrancie – 1 punkt, w dwóch – 2 punkty itd. Maksymalna możliwa ocena to 8 punktów na jeden paznokieć, choć w przypadku dokładniejszej oceny zmian przyznawać można punkty przy obecności każdego z ośmiu wymienionych rodzajów zmian, co daje wynik od 0 do 32 (*Michalak-Stoma 2006*). Szczegółowe informacje uzyskane z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Średnia zmiana punktacji skali NAPSI w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			MD (95% CI)*
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
<i>Igarashi 2012</i>	45 mg	43	-7,7	95,1	17	2,9	27,8	-10,6 (-56,78; 35,58); p = 0,6541
	90 mg	40	-10,0	66,1				-12,9 (-45,61; 19,81); p = 0,4395

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku grup chorych stosujących ustekinumab (45 mg lub 90 mg) nastąpiło złagodzenie zaawansowania łuszczycy paznokci, z kolei w grupie placebo obserwowano pogorszenie zmian łuszczycowych, jednak obserwowane różnice między grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej – odpowiednio MD = -10,6 (95 CI: -56,78; 35,58), p = 0,6541 i MD = -12,9 (95 CI: -45,61; 19,81), p = 0,4395.

2.6.4.10 Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI) w 12 tygodniu terapii

Powyższy punkt końcowy był oceniany we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Oceny stopnia w jakim choroba wpływa na jakość życia dokonywali sami pacjenci przy użyciu dermatologicznego wskaźnika jakości życia – DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*), wykorzystującego 10 punktowy kwestionariusz, gdzie „0” oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, zaś „10” oznacza, że wpływ choroby jest bardzo silny (*Finlay 1994*). W poniższej tabeli przedstawiono

średnią zmianę punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowych, w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Tabela 52. Średnia zmiana punktacji wskaźnika DLQI w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

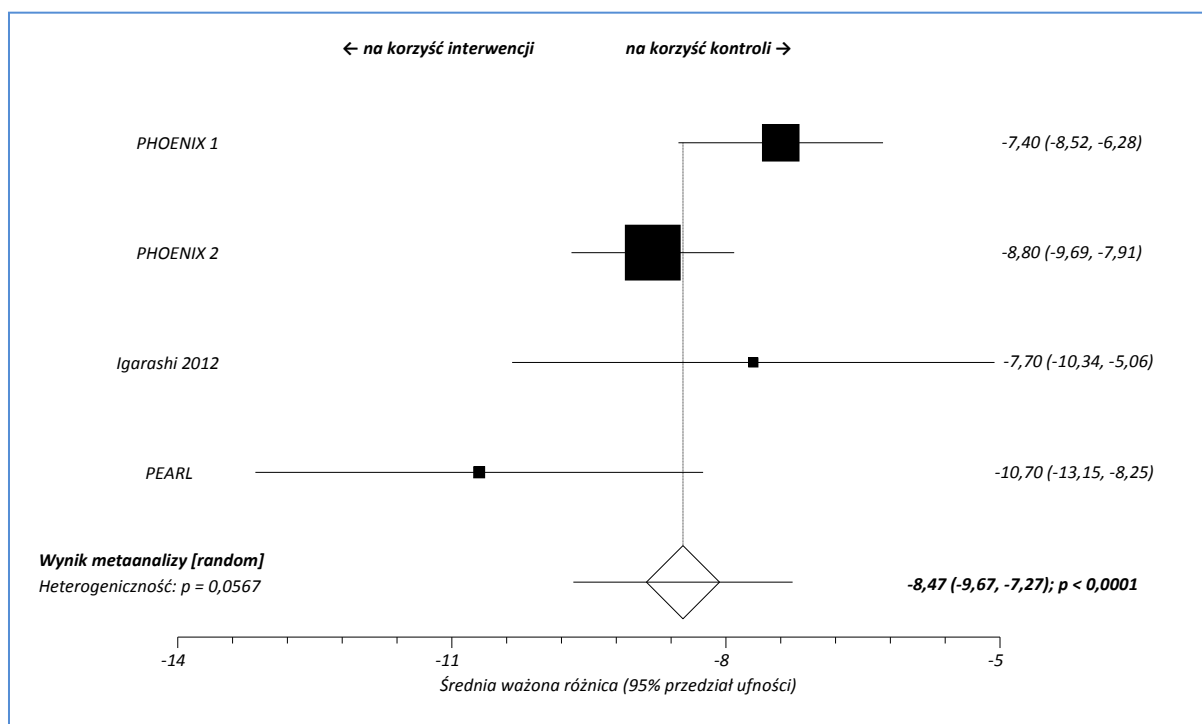
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
PHOENIX 1	45 mg	254	-8,0	6,87	252	-0,6	5,97	-7,40 (-8,52; -6,28)*; p < 0,001
	90 mg	249	-8,7	6,47				
PHOENIX 2	45 mg	401	-9,3	7,12	400	-0,5	5,66	-8,80 (-9,69; -7,91)*; p < 0,001
	90 mg	402	-10,0	6,67				
Igarashi 2012	45 mg	62	-8,0	6,5	31	-0,3	5,3	-7,70 (-10,34; -5,06)*; p < 0,0001
	90 mg	61	-7,4	6,5				
PEARL	45 mg	59	-11,2	7,1	60	-0,5	6,5	-10,70 (-13,15; -8,25)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich analizowanych badaniach spadek punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI był znamieny, o kilka punktów większy zarówno w grupie ustekinumabu 45 mg, jak i 90 mg w porównaniu do grupy placebo. Ponadto w badaniu PHOENIX 1 (*Lebwohl 2010*) podano, że istotne statystycznie różnice obserwowano także w przypadku każdej osobnej domeny wskaźnika DLQI w obu dawkach ustekinumabu w porównaniu do placebo ($p < 0,001$) – największą poprawę odnotowano w przypadku domeny oceniającej objawy i samopoczucie.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę średniej zmiany w punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI w 12 tygodniu leczenia względem wartości początkowej, u pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo.

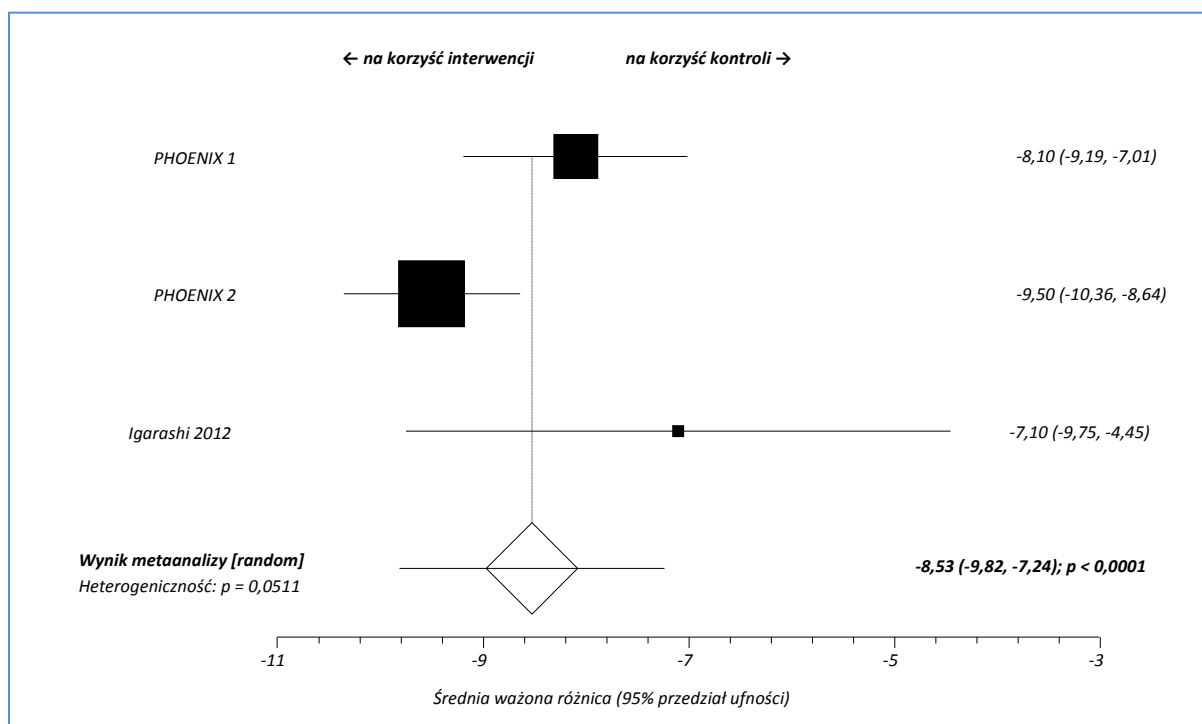
Wykres 19. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Średnia ważona różnica zmiany punktacji wskaźnika DLQI obliczona w wyniku metaanalizy wynosi -8,47 (95% CI: -9,67; -7,27); $p < 0,0001$, co oznacza większą o 8,47 punktu poprawę jakości życia pacjenta w 12 tygodniu terapii w odniesieniu do wartości wyjściowej, w grupie leczonej ustekinumabem w dawce 45 mg (po podaniu 2 wstrzyknięć) w porównaniu do grupy placebo. Wynik jest statystycznie istotny.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę średniej zmiany w punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI w 12 tygodniu terapii względem wartości wyjściowej u pacjentów, otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo.

Wykres 20. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników badań wskazuje na większą o 8,53 punktu poprawę jakości życia pacjenta wg wskaźnika DLQI w 12 tygodniu terapii w porównaniu do wartości początkowych, w grupie otrzymującej 2 wstrzyknięcia ustekinumabu 90 mg w porównaniu do grupy placebo. Średnia ważona różnica zmiany punktacji wskaźnika DLQI wynosi -8,53 (95% CI: -9,82; -7,24); p < 0,0001. Wynik osiągnął poziom znamienności statystycznej.

2.6.4.10.1 Klinicznie istotna poprawa wyniki DLQI

Autorzy publikacji *Guenther 2011* wykonali analizę *post-hoc* danych z badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, w której przedstawili wyniki dotyczące częstości występowania klinicznie istotnej poprawy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza DLQI. Za klinicznie istotną poprawę uznaje się zmniejszenie wartości wyniku DLQI o przynajmniej 5 punktów względem wartości początkowej. Autorzy publikacji przedstawili dane łącznie dla obu badań – wyniki zebrano w tabeli poniżej. Dane takie przedstawiono także dla badania *Igarashi 2012* (w publikacji *Nakagawa 2012*).

Tabela 53. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku DLQI w 12 tygodniu; ustekinumab vs placebo; badanie Igarashi 2012 oraz łączne dane z badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2.

Badanie	Ustekinumab			Placebo			p
	dawka	N	%	N	%		
łączne dane z badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2	UST 45 mg	664	458*	665	134*	20,1%	p < 0,001

Badanie	Ustekinumab			Placebo			p
	dawka	N	%	N	%		
<i>Igarashi 2012</i>	UST 90 mg	667	798*	74,7%			p < 0,001
	UST 45 mg	62	36	58,1%	31	5	3,60 (1,71; 8,37) NNT = 3 (2; 5)*; p = 0,0001
	UST 90 mg	61	33	54,1%		16,1%	3,35 (1,58; 7,84) NNT = 3 (2; 6)*; p = 0,0006

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach *PHOENIX* (1 i 2) chorych leczonych ustekinumabem zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg, klinicznie istotna poprawa wyniku DLQI występowała częściej niż u chorych otrzymujących placebo, odpowiednio 69,0%, 74,7% vs 20,1%. Wyniki były istotne statystycznie, $p < 0,001$ dla obu porównań. Również w próbie *Igarashi 2012* istotnie więcej chorych leczonych ustekinumabem w jednej z dwóch dawek, w porównaniu do placebo, uzyskało klinicznie istotną poprawę w 12 tygodniu leczenia, $p = 0,0001$ i $p = 0,0006$.

2.6.4.11 Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta w ocenie z użyciem wskaźnika DLQI

Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjentów oceniano w trzech analizowanych próbach klinicznych (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* i *Igarashi 2012*). Oceny dokonywali pacjenci z użyciem dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI. We wszystkich badaniach wzięto pod uwagę chorych, którzy osiągnęli ocenę 0 lub 1 według wskaźnika DLQI. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy w okresie 12 tygodni terapii sprawozdali, iż choroba nie ma wpływu, bądź ma minimalny wpływ na jakość ich życia.

Tabela 54. Liczby i odsetki pacjentów, którzy w 12 tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia; ustekinumab vs placebo.

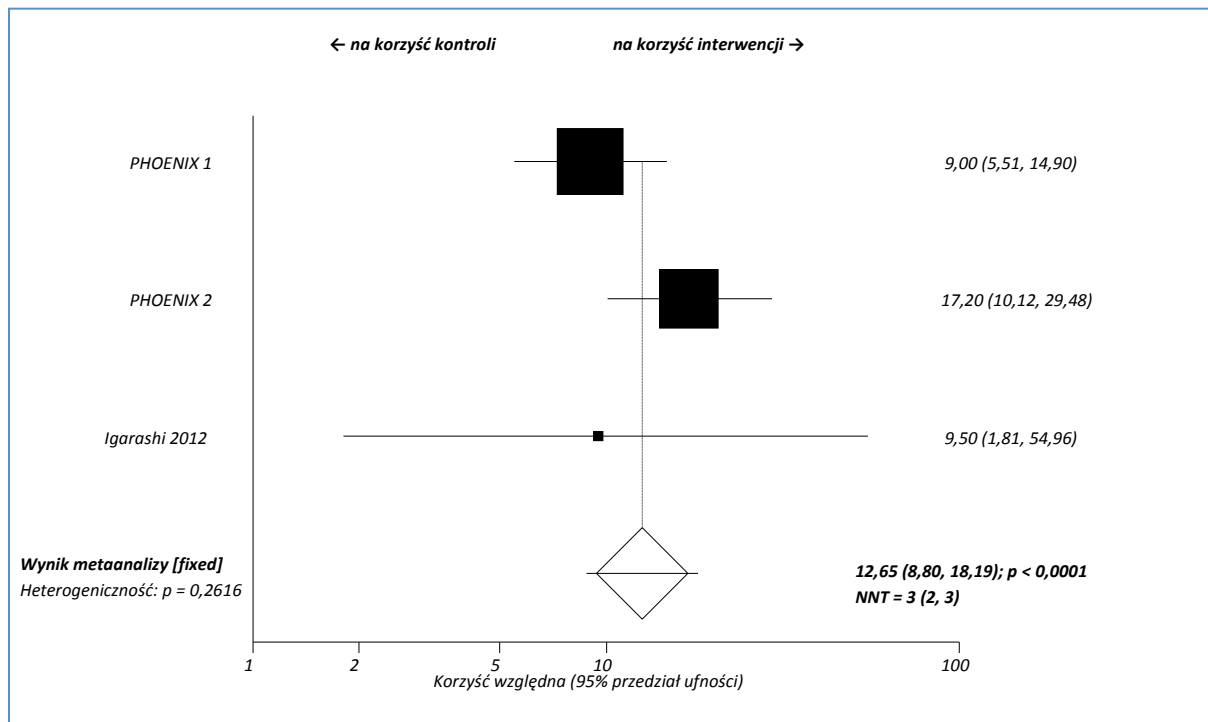
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	135	53,1%	255	15	6,0%	9,00 (5,51; 14,90); NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001
	90 mg	256	131	52,4%				
PHOENIX 2	45 mg	409	223	55,3%	410	13	3,2%	17,20 (10,12; 29,48); NNT = 2 (2; 3)*
	90 mg	411	228	56,4%				
Igarashi 2012	45 mg	62	19	30,6%	31	1	3,2%	9,50 (1,81; 54,96); NNT = 4 (3; 9)*
	90 mg	61	20	32,8%				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich włączonych badaniach prawdopodobieństwo ograniczenia wpływu choroby na jakość życia pacjenta było znamienne, od kilku do kilkunastokrotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg, jak i 90 mg w porównaniu do grupy placebo.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, którzy w 12 tygodniu terapii zaobserwowali brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia.

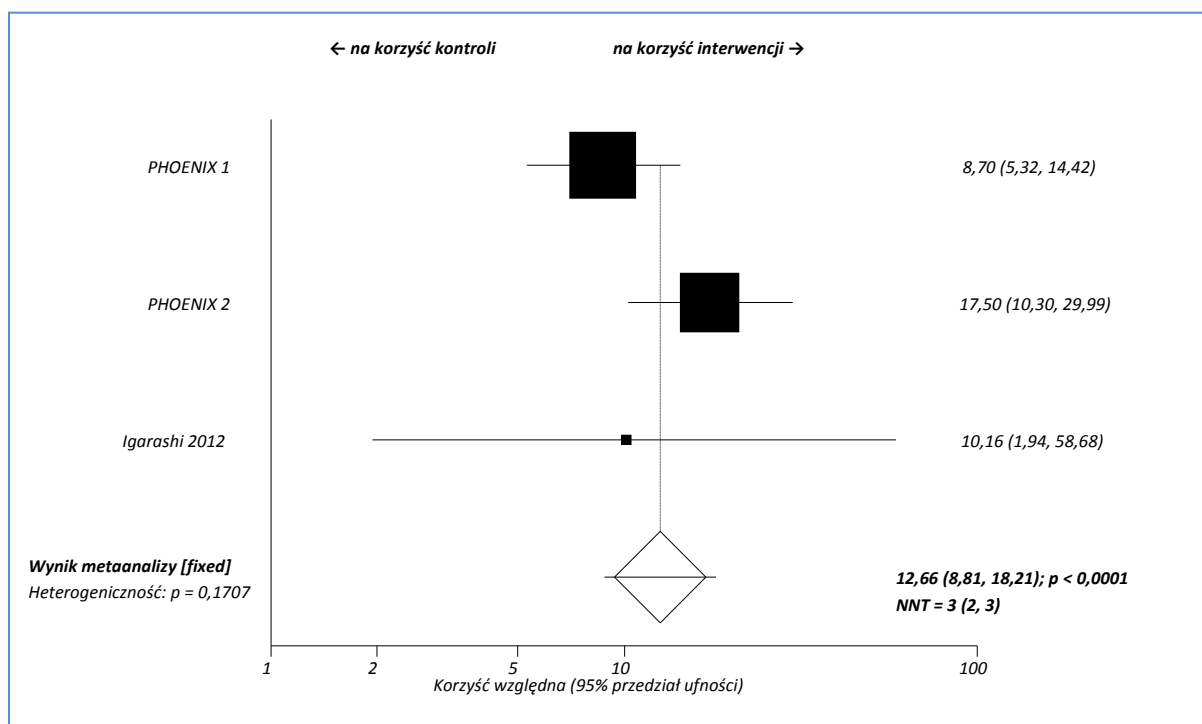
Wykres 21. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12 tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników badań wskazuje na ponad 12-krotnie wyższe prawdopodobieństwo zaobserwowania przez pacjenta (z użyciem wskaźnika DLQI) braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia w 12 tygodniu leczenia, po podaniu 2 wstrzyknień ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu do grupy placebo: RB = 12,65 (95% CI: 8,80; 18,19); $p < 0,0001$. Wynik jest istotny statystycznie. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek stwierdzenia przez pacjenta braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia w 12 tygodniu leczenia, należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg zamiast placebo 3 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, którzy w 12 tygodniu leczenia stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia.

Wykres 22. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12 tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Korzyść względna obliczona w wyniku metaanalizy jest równa 12,66 (95% CI: 8,81; 18,21); $p < 0,0001$, co oznacza ponad 12-krotnie wyższe prawdopodobieństwo stwierdzenia przez pacjenta (z użyciem wskaźnika DLQI), braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia w 12 tygodniu terapii, w grupie 2 podań ustekinumabu 90 mg w porównaniu do placebo. Wynik osiągnął poziom znamienności statycznej. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek stwierdzenia przez pacjenta braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia w 12 tygodniu terapii, należy podać 2 wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg zamiast placebo 3 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

2.6.4.12 Ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniach *PHOENIX 1* i *Igarashi 2012*. Kwestionariusz, wypełniany przez chorego, składa się z 8 domen oceniających stan zdrowia i jest podzielony na dwie podskale: fizyczną i psychiczną. W badaniu przyjęto, że wzrost punktacji o przynajmniej 5 punktów stanowił zmianę istotną klinicznie. Dane dotyczące zmian punktacji kwestionariusza SF-36 w 12 tygodniu próby zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Średnia zmiana punktacji kwestionariusza SF-36 w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

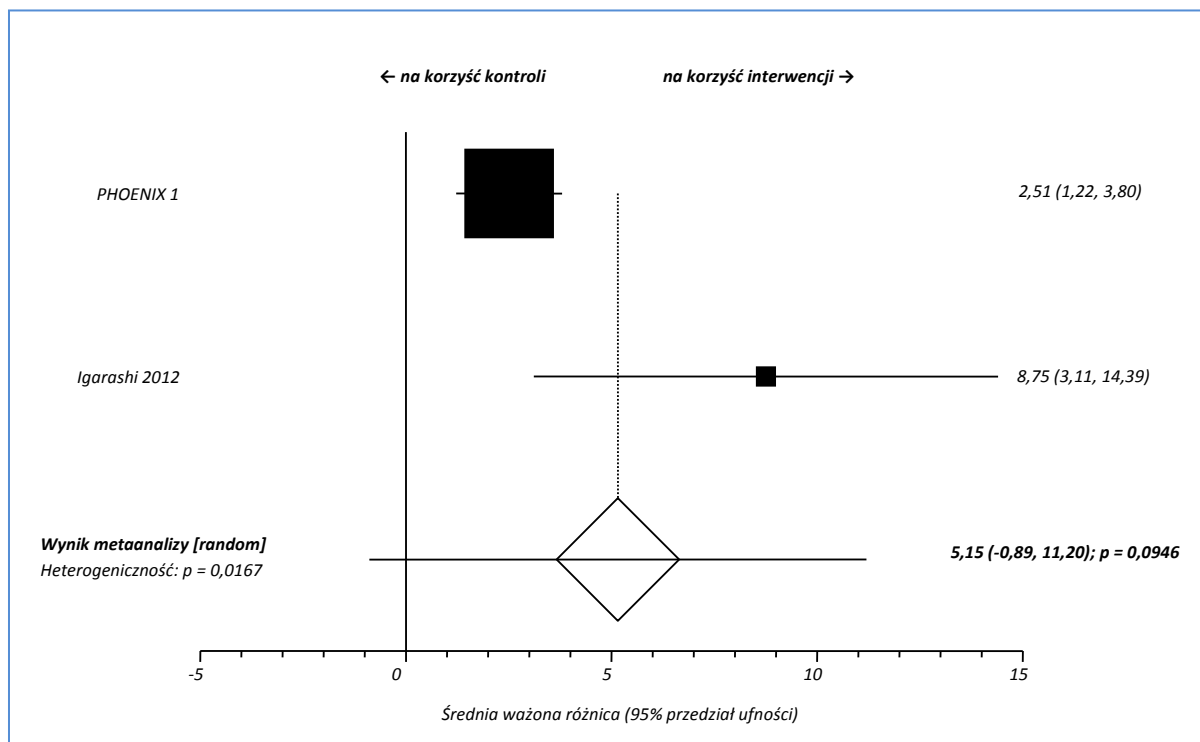
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Podskala fizyczna (PCS)								
PHOENIX 1	45 mg	255	2,0	7,4	255	-0,51	7,5	2,51 (1,22; 3,80)*; p < 0,001
	90 mg	256	3,2	7,6				
Igarashi 2012	45 mg	62	7,8	14,5	31	-0,95	9,6	8,75 (3,11; 14,39)*; p = 0,0033
	90 mg	61	5,1	12,0				
Podskala psychiczna (MCS)								
PHOENIX 1	45 mg	255	2,1	9,3	255	-1,3	7,5	3,40 (1,93; 4,87)*; p < 0,001
	90 mg	256	2,5	9,5				
Igarashi 2012	45 mg	62	5,3	9,8	31	2,0	6,8	3,30 (-0,55; 7,15)*; p = 0,1006
	90 mg	61	5,8	10,5				

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

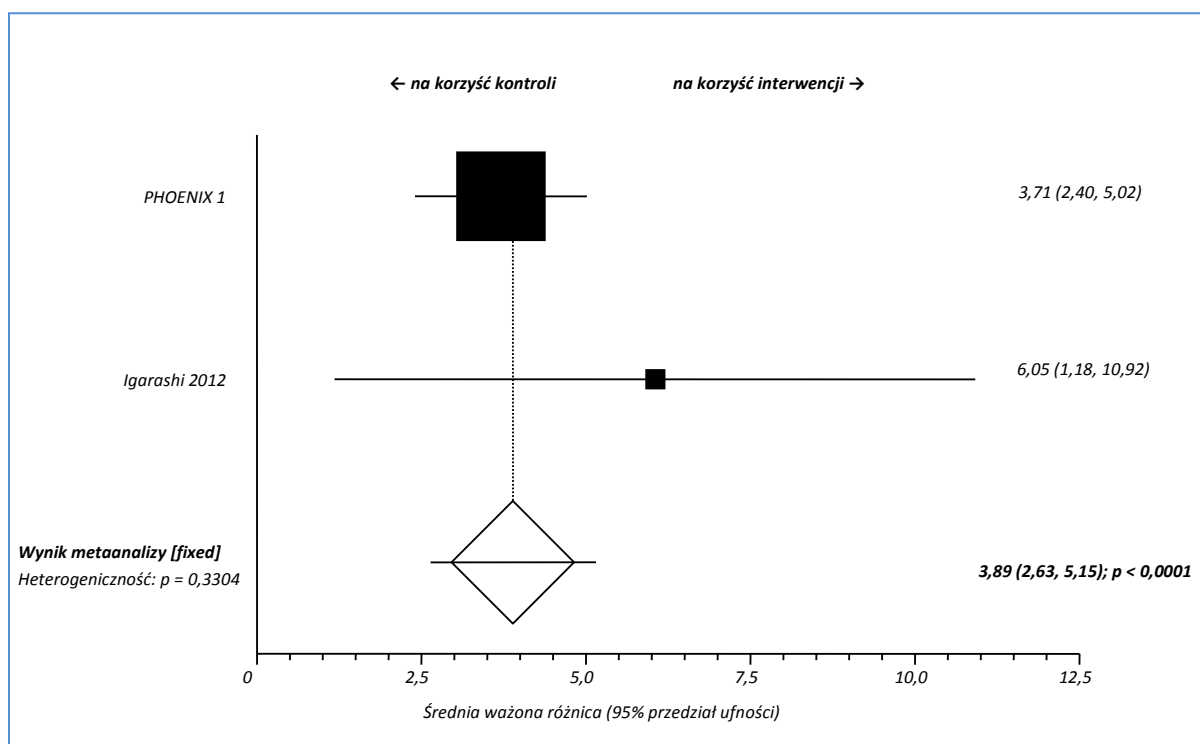
W obu analizowanych badaniach zarówno w ocenie stanu fizycznego, jak i psychicznego chorych w grupach przyjmujących ustekinumab (45 mg lub 90 mg) obserwowano poprawę jakości życia chorych. W obu próbach w grupie placebo odnotowano pogorszenie w ocenie stanu fizycznego, natomiast w ocenie stanu psychicznego pogorszenie obserwowano jedynie w badaniu *PHOENIX 1*, zaś w badaniu *Igarashi 2012* stwierdzono poprawę jakości życia chorych. Obserwowane różnice między grupami były istotne statystycznie w obu podskalach w badaniu *PHOENIX 1*, zaś w badaniu *Igarashi 2012* jedynie w przypadku podskali fizycznej i wskazywały na kilkupunktową znamienne większą poprawę w ocenie jakości życia wśród chorych przyjmujących ustekinumab 45 mg lub 90 mg w porównaniu do pacjentów z grupy placebo. W 12 tygodniu odnotowano istotnie większą poprawę we wszystkich ośmiu domenach kwestionariusza SF-36 u chorych otrzymujących ustekinumab niż placebo.

Na poniższych wykresach przedstawiono metaanalizę średniej zmiany wyników poszczególnych podskal kwestionariusza SF-36 w 12 tygodniu leczenia względem wartości początkowej, u pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg względem placebo.

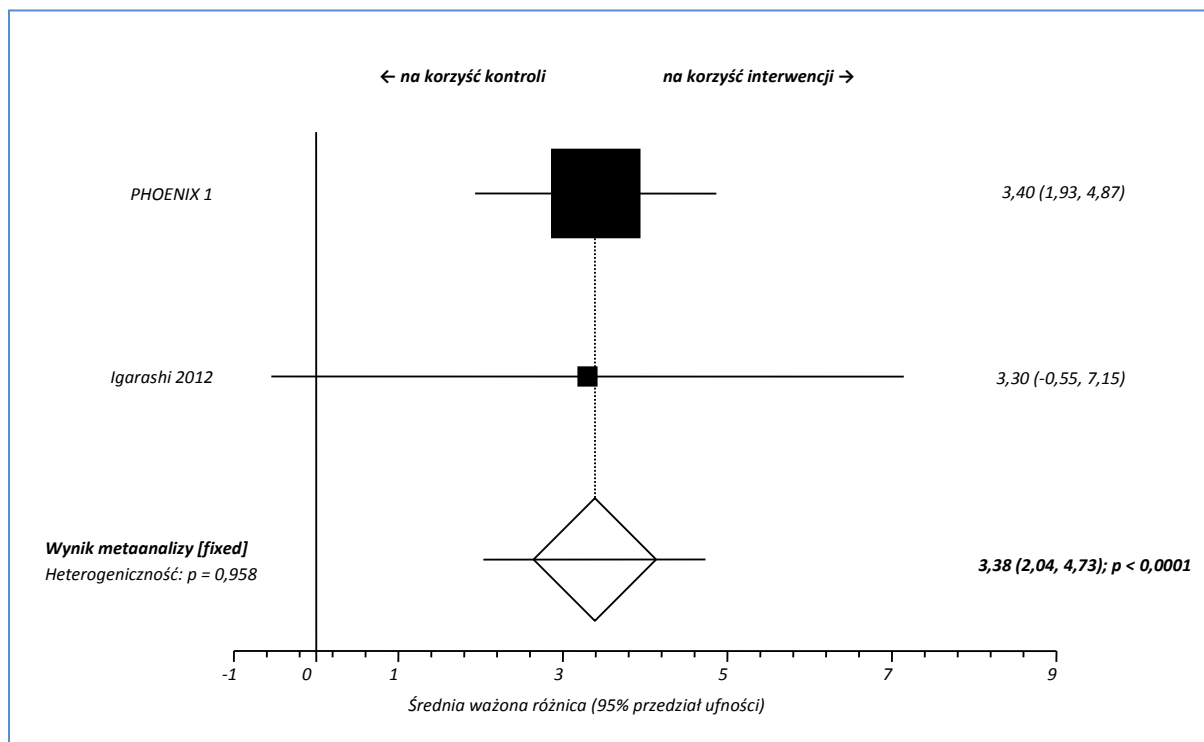
Wykres 23. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali fizycznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.



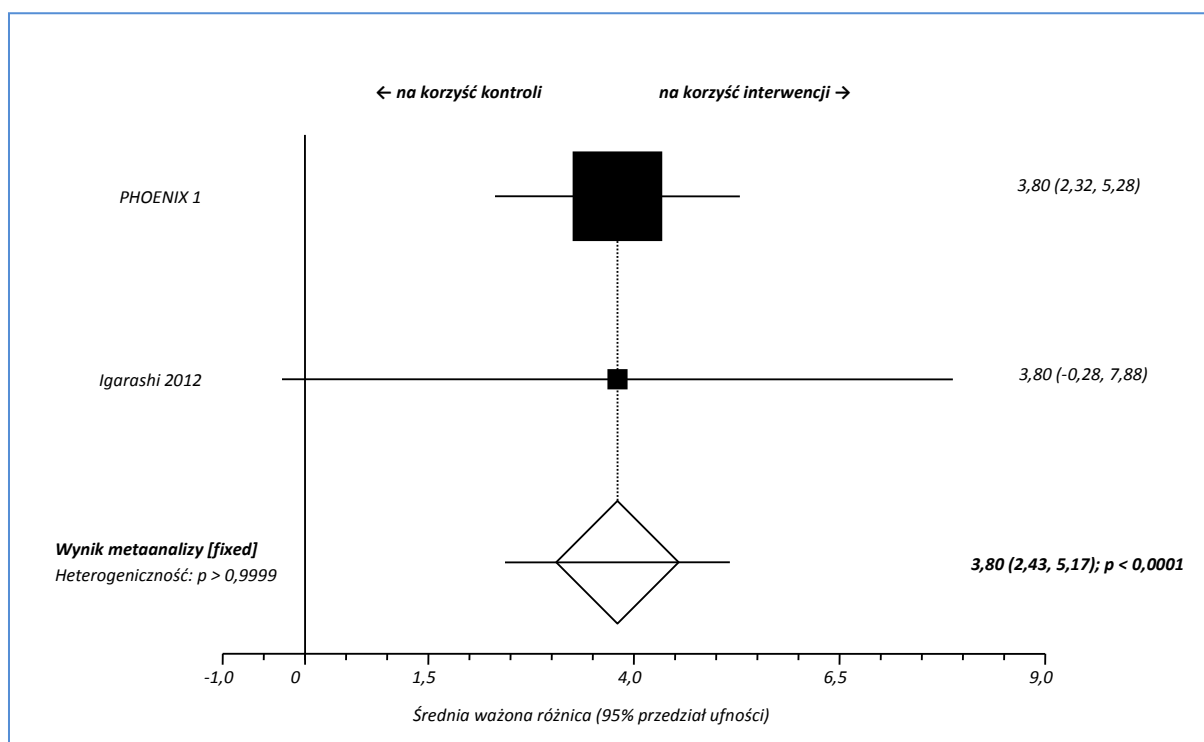
Wykres 24. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali fizycznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Wykres 25. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali psychicznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Wykres 26. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali psychicznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników badań wskazuje na istotnie większą, o około 3,5-4 punktów poprawę jakości życia pacjenta w podskali fizycznej kwestionariusza SF-36 w 12 tygodniu terapii w porównaniu do wartości początkowych w grupie otrzymującej 2 wstrzyknięcia ustekinumabu 90 mg w porównaniu do grupy placebo oraz w podskali psychicznej dla chorych z grup obu analizowanych dawek (45 mg lub 90 mg) w porównaniu do placebo. Średnie ważone różnice zmiany punktacji poszczególnych podskal SF-36 wyniosły odpowiednio 3,89 (95% CI: 2,63; 5,15); 3,38 (95% CI: 2,04; 4,73) oraz 3,80 (95% CI: 2,43; 5,17) i były znamienne statystycznie (dla wszystkich $p < 0,0001$). Jedynie w przypadku porównania zmian wyników podskali fizycznej kwestionariusza SF-36 między grupą chorych przyjmujących ustekinumab w dawce 45 mg a grupą placebo nie odnotowano znamienych różnic, WMD = 5,15 (95% CI: -0,89; 11,20), $p = 0,0946$.

2.6.4.13 Ocena jakości życia według kwestionariusza PDI

Ocenę jakości życia według kwestionariusza PDI (z ang. *Psoriasis Disability Index*) przedstawiono jedynie w próbie *Igarashi 2012*. Pytania w kwestionariuszu dotyczą 28 problemów najczęściej wymienianych przez chorych z łuszczycą – wyższa ocena oznacza większy wpływ schorzenia na jakość życia pacjentów (*Miękość-Zydek 2006*). Informacje zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 56. Średnia zmiana punktacji kwestionariusza PDI w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

Badanie	Interwencja				Placebo			MD (95% CI)
	dawka	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Podskala fizyczna								
<i>Igarashi 2012</i>	45 mg	62	-8,6	9,6	31	0,1	4,2	-8,7 (-12,24; -5,16)*; $p < 0,0001$
	90 mg	61	-12,0	11,8				-12,1 (-16,40; -7,80)*; $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupach chorych otrzymujących ustekinumab (45 mg lub 90 mg) zaobserwowano redukcję wpływu schorzenia na jakość życia chorych, zaś w grupie placebo obserwowano niewielkie nasilenie tego wpływu. Obserwowane różnice między grupami aktywnej interwencji a placebo osiągnęły poziom znamienności statystycznej. Wartości różnicy zmian wyniosły odpowiednio MD = -8,7 (95% CI: -12,24; -5,16) i MD = -12,1 (95% CI: -16,40; -7,80), co oznacza, że lek w obu dawkach znamienne bardziej redukował wpływ choroby na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo.

2.6.4.14 Ocena lęku i depresji według skali HADS

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *PHOENIX 2*. Skala HADS (z ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) składa się z dwóch podskali oceniających cięż-

kość lęku i depresji (odpowiednio podskala HADS-A i HADS-D). Każda z podskali składa się z 7 pytań i jest oceniana oddzielnie w przedziale od 0 do 21 punktów, gdzie niższa wartość oznacza łagodniejszy stan chorego. W zależności od uzyskanej punktacji stan chorego jest kategoryzowany jako: normalny (0-7 punktów), łagodny (8-10), umiarkowany (11-14) lub ciężki (15-21). Szczegółowe informacje na temat zmian wyników obu podskal uzyskane z badania zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 57. Średnia zmiana punktacji podskal HADS w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

Badanie	Interwencja				Placebo			MD (95% CI)
	dawka	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
HADS-A								
PHOENIX 2	45 mg	399	-1,6	3,6	395	-0,11	2,7	-1,49 (-1,93; -1,05)*; p < 0,001
	90 mg	399	-1,6	3,4				
HADS-D								
PHOENIX 2	45 mg	399	-1,7	3,1	398	0,21	2,8	-1,91 (-2,32; -1,50)*; p < 0,001
	90 mg	401	-2,1	3,4				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w przypadku ustekinumabu w dawce 45 mg, jak i w dawce 90 mg odnotowano, że lek istotnie skuteczniej redukuje nasilenie objawów zarówno lęku i depresji w porównaniu do placebo (dla wszystkich porównań $p < 0,001$).

Ponadto w badaniu podano, że w grupie chorych leczonych ustekinumabem u 47,9% (152/317) pacjentów nastąpiła zmiana ich statusu nasilenia lęku z więcej niż 8 punktów podskali HADS-A na początku badania do mniej niż 8 punktów w tej podskali w 12 tygodniu, podczas gdy w grupie placebo taką zmianę odnotowano u 22,2% (37/167) chorych. Podobnie u większego odsetka chorych przyjmujących ustekinumab w 12 tygodniu zaobserwowano redukcję z łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich objawów depresji do stanu normalnego w porównaniu do placebo (odpowiednio 63,5% vs 29,9%). W 12 tygodniu próby zaobserwowano także, że odsetek chorych z objawami łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi lęku zmniejszył się z 38,2% do 25,7% dla dawki 45 mg ustekinumabu oraz z 41,0% do 27,1% dla dawki 90 mg i była to zmiana znamienna statystycznie względem placebo (dla obu $p < 0,001$). Podobne obserwacje poczyniono w przypadku oceny depresji – odsetki chorych uległy redukcji odpowiednio z 24,7% do 12,8% i z 31,1% do 12,5% i względem grupy placebo były to zmiany istotne statystycznie (dla obu $p < 0,001$). W grupie pacjentów leczonych ustekinumabem bez względu na dawkę w 12 tygodniu odnotowano także istotnie większy odsetek chorych z prawidłową

punktacją podskal HADS-A i HADS-D w porównaniu do placebo (odpowiednio 73,6% vs 57,8% i 87,4% vs 73,3%, dla obu $p < 0,001$). W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat odsetków chorych z prawidłową punktacją podskal HADS-A i HADS-D w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu.

Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono prawidłową punktację podskali HADS-A i HADS-D w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
HADS-A								
PHOENIX 2	45 mg	399	296*	74,3%*	395	228*	57,8%	1,29 (1,16; 1,43); NNT = 7 (5; 11)
	90 mg	399	291*	72,9%*				
HADS-D								
PHOENIX 2	45 mg	399	348*	87,2%*	395	289*	73,3%	1,19 (1,11; 1,28); NNT = 8 (6; 12)
	90 mg	401	351*	87,5%*				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych z badania PHOENIX 2 można stwierdzić, że w przypadku grup obu analizowanych dawek (45 mg lub 90 mg) prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowej punktacji podskali HADS-A i HADS-D było istotnie wyższe niż w grupie placebo. Korzyść względna wyniosła odpowiednio 1,29 (95% CI: 1,16; 1,43), 1,26 (95% CI: 1,14; 1,40), 1,19 (95% CI: 1,11; 1,28) oraz 1,20 (95% CI: 1,12; 1,29). Wartości NNT dla podskali oceniającej lęk wskazują, że należy leczyć 7 chorych ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg zamiast placebo, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek prawidłowej punktacji podskali HADS-A, odpowiednio $NNT = 7$ (95% CI: 5; 11) i $NNT = 7$ (95% CI: 5; 12). W przypadku oceny depresji, podawanie 8 lub 7 chorym odpowiednio dawki 45 mg lub 90 mg ustekinumabu zamiast placebo będzie skutkowało u jednego dodatkowego chorego osiągnięciem prawidłowych wartości podskali HADS-D, odpowiednio $NNT = 8$ (95% CI: 6; 12) i $NNT = 7$ (95% CI: 6; 12).

2.6.4.15 Ocena produktywności według skali VAS

Ocenę produktywności według skali VAS przedstawiono jedynie w badaniu PHOENIX 2. Wartość 0% na skali VAS oznaczała, że łuszczycza nie miała w ogóle wpływu na produktywność chorego, natomiast wartość 100% oznaczała, że produktywność pacjenta była w istotny sposób ograniczana przez jego chorobę. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje otrzymane z badania.

Tabela 59. Mediana procentowej zmiany wyniku skali VAS dotyczącego oceny produktywności w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

Badanie	Interwencja				Placebo			Różnica procentowych zmian
	dawka	N	Mediana % zmiany	SD	N	Mediana % zmiany	SD	
Chorzy poddani randomizacji								
PHOENIX 2	45 mg	395	72,6	bd.	399	0,0	bd.	72,6*; p < 0,001
	90 mg	399	71,4	bd.				
Chorzy z przynajmniej 1 dniem absencji w pracy na początku badania								
PHOENIX 2	45 mg	34	81,6	bd.	31	10,6	bd.	71,0*; p < 0,001
	90 mg	20	78,4	bd.				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W 12 tygodniu badania PHOENIX 2 zarówno w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, jak i w populacji chorych, u których w ciągu 4 tygodni przed początkiem badania stwierdzono przynajmniej 1 dzień absencji w pracy, obserwowano istotnie większą medianę procentowej poprawy produktywności według skali VAS dla obu analizowanych dawek ustekinumabu (45 mg i 90 mg) w porównaniu do placebo – odpowiednio 72,6% i 71,4% vs 0% oraz 81,6% i 78,4% vs 10,6%; $p < 0,001$ dla wszystkich zestawień.

Podobne rezultaty obserwowano w przypadku średniej zmiany punktowej od wartości początkowej, która w 12 tygodniu próby w grupie chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg wynosiła -2,48, a ustekinumab 90 mg -2,62, w porównaniu do -0,12 w grupie placebo – dla obu porównań $p < 0,001$. Autorzy badania stwierdzili, że efekt terapeutyczny był duży i wynosił względem placebo 0,81 w grupie ustekinumabu 45 mg i 0,83 w grupie ustekinumabu 90 mg.

Ponadto w badaniu zaobserwowano, że odsetek chorych uzyskujących minimalną istotną różnicę (MID, z ang. *minimal important difference*) w produktywności wg VAS w 12 tygodniu badania był znacznie wyższy w grupach chorych leczonych ustekinumabem (45 mg lub 90 mg) w odniesieniu do grupy kontrolnej – odpowiednio 57,0% i 56,4% vs 28,1%, dla obu porównań $p < 0,001$.

2.6.4.16 Odsetek chorych z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy

Powyższy punkt końcowy przedstawiono jedynie w próbie PHOENIX 2. Informacje na temat liczby i odsetka chorych z populacji pacjentów zatrudnionych na początku badania z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy w ciągu 4 tygodni przed 12 tygodniem badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy w okresie 4 tygodni przed 12 tygodniem terapii; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 2	45 mg	307	6	2,0%	306	25	8,3%	0,24 (0,10; 0,56); NNT = 17 (10; 35)*; p < 0,001
	90 mg	306	6	2,0%				

W grupach obu analizowanych dawek ustekinumabu ryzyko wystąpienia co najmniej jednego dnia absencji w pracy było o 76% niższe niż w grupie placebo – dla obu porównań RR = 0,24 (95% CI: 0,10; 0,56), p < 0,001. Wartość NNT wskazuje, że leczenie 17 chorych ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg zamiast placebo skutkować będzie uniknięciem jednego dodatkowego przypadku dnia absencji w pracy, NNT = 17 (95% CI: 10; 35).

Ponadto w badaniu podano, że w 12 tygodniu leczenia średnia dni absencji w pracy w ciągu poprzednich 4 tygodni była znamienne większa w grupie placebo w porównaniu do obu dawek ustekinumabu (45 mg lub 90 mg) – odpowiednio 0,37 vs 0,20, p < 0,05 i 0,04, p < 0,012.

2.6.4.17 Ocena ograniczeń zawodowych według kwestionariusza WLQ

Ocenę stopnia ograniczeń zawodowych według kwestionariusza WLQ (z ang. *Work Limitations Questionnaire*) przedstawiono w badaniu PHOENIX 2. Kwestionariusz ocenia cztery domeny ograniczeń zawodowych: fizyczne (z ang. *physical*), zarządzania czasem (z ang. *time management*), psychiczno-interpersonalne (z ang. *mental-interpersonal*) oraz wydajności pracy (z ang. *output demands*). Chory ocenia wpływ łuszczycy na wykonywaną pracę w ciągu poprzednich 2 tygodni. Punktacja poszczególnych punktów kwestionariusza mieści się od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak ograniczeń przez cały okres pracy, a 100 ograniczenia przez cały okres pracy.

W badaniu zaobserwowano, że w 12 tygodniu leczenia średnia poprawa ograniczeń zawodowych w grupie chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg była istotnie większa niż w grupie placebo we wszystkich domenach kwestionariusza WLQ (p < 0,001). Z kolei w przypadku chorych przyjmujących lek w dawce 90 mg również obserwowano znamienne większą średnią poprawę ograniczeń zawodowych niż w grupie kontrolnej (p < 0,001), lecz obejmowała ona trzy analizowane domeny, z wyjątkiem ograniczeń fizycznych. Średnia poprawa w poszczególnych grupach badania (placebo, ustekinumab 45 mg i ustekinumab 90 mg) wyniosła odpowiednio dla ograniczeń fizycznych 0,2; 7,6 i 5,1; dla ograniczeń w zarządzaniu czasem -0,7; 6,6 i 9,1; ograniczeń psychiczno-interpersonalnych -1,1; 7,8 i 7,5 oraz ograniczeń wydajności pracy -1,1; 6,8 i 7,0.

2.6.4.18 Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej (faza II badań)

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie (*Igarashi 2012*, *PEARL*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*) po 12 tygodniu pacjenci mieli zmienianą interwencję i od tej pory wszyscy chorzy otrzymywali lek badany (randomizacja grupy placebo do ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg). Faza II, dotycząca długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku, trwała od 12 tygodnia do 16 (*PEARL*), do 28 (*PHOENIX 2*; u części pacjentów z PASI 75, którzy nie zostali w tym badaniu włączeni do III fazy – 52 tygodnie), do 40 (*PHOENIX 1*) lub do 64 tygodnia (*Igarashi 2012*).

Autorzy badania *PHOENIX 1* zauważyli, że skuteczność kliniczna ustekinumabu utrzymywała się po zakończeniu fazy porównania z placebo, wykazując tendencję wzrostową aż do 24 tygodnia kiedy to zaobserwowano maksymalną skuteczność terapii. U 76,1% pacjentów z grupy ustekinumabu 45 mg i u 85,0% pacjentów z grupy ustekinumabu 90 mg wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 24 tygodniu terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane liczbowe dotyczące skuteczności ustekinumabu w 28 tygodniu terapii, u pacjentów leczonych ustekinumabem od początku trwania badania oraz u pacjentów otrzymujących wyjściowo placebo i w 12 tygodniu włączonych losowo do jednej z dwóch grup aktywnego leczenia ustekinumabem (badanie *PHOENIX 1*).

Tabela 61. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28 tygodniu terapii – faza II badania *PHOENIX 1*.

Parametr	Ustekinumab 45 mg (N = 250)	Ustekinumab 90 mg (N = 243)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N = 123)	Placebo → Ustekinumab 90 mg (N = 119)
Poprawa punktacji wskaźnika PASI (odsetek pacjentów)				
PASI 50	228 (91,2%)	234 (96,3%)	118 (95,9%)	117 (98,3%)
PASI 75	178 (71,2%)	191 (78,6%)	81 (65,9%)	101 (84,9%)
PASI 90	123 (49,2%)	135 (55,6%)	55 (44,7%)	74 (62,2%)
PASI 100	52 (20,8%)	71 (29,%)	24 (19,5%)	40 (33,6%)
Procentowa poprawa punktacji wskaźnika PASI				
Średnia (SD)	80,3 (23,65)	85,2 (19,40)	80,4 (20,60)	88,2 (15,73)
Mediana (zakres)	89,38 (69,7; 97,9)	91,43 (77,8; 100,0)	86,43 (67,8; 97,6)	93,48 (81,8; 100,0)
Ocena nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w odniesieniu do wartości wyjściowych (odsetek pacjentów)				
Ustąpienie objawów choroby	66 (26,4%)	86 (35,4%)	28 (22,8%)	48 (40,3%)
Zmniejszenie nasilenia objawów	147 (58,8%)	161 (66,3%)	75 (61,0%)	87 (73,1%)

Parametr	Ustekinumab 45 mg (N = 250)	Ustekinumab 90 mg (N = 243)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N = 123)	Placebo → Ustekinumab 90 mg (N = 119)
choroby				
Wzrost nasilenia objawów choroby	15 (6,0%)	5 (2,1%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)
Zmiana punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI				
	N = 249	N = 241	N = 123	N = 118
Średnia (SD)	-8,1 (7,23)	-9,6 (7,17)	-8,7 (7,56)	-9,6 (6,75)
Mediana (zakres)	-7,00 (-12,0; -3,0)	-8,00 (-13,0; -4,0)	-8,00 (-13,0; -4,0)	-8,00 (-14,0; -4,0)
Brak lub minimalny wpływ choroby na ograniczenie jakości życia wg wskaźnika DLQI (odsetek pacjentów)*				
	146 (58,6%)	167 (69,0%)	74 (60,2%)	90 (76,3%)
Zmiana punktacji podskal kwestionariusza SF-36				
Podskala fizyczna	1,9 (8,3)	3,2 (7,9)	2,7 (8,6)	2,9 (9,3)
Podskala psychiczna	1,8 (9,6)	3,5 (9,6)	1,8 (8,7)	2,1 (8,3)

* wartość 0 lub 1 wskaźnika DLQI.

Wartości ocenianych punktów końcowych w 28 tygodniu terapii były porównywalne w obrębie grup zarówno u pacjentów od początku leczonych ustekinumabem w obu dawkach, jak i u pacjentów wyjściowo otrzymujących placebo i w 12 tygodniu terapii włączonych do grup aktywnego leczenia (badanie *PHOENIX 1*). Wartości obserwowane w 28 tygodniu dotyczące odpowiedzi utrzymywały się do 40 tygodnia, gdy chorzy przeszli do fazy III badania.

Skuteczność kliniczna ustekinumabu w badaniu *PHOENIX 2* wykazywała tendencję wzrostową po zakończeniu fazy porównania z placebo, aż do 20 tygodnia kiedy to zaobserwowano maksymalną odpowiedź na leczenie. Poprawa kliniczna PASI 75 wystąpiła w 20 tygodniu terapii u 74,9% pacjentów z grupy ustekinumabu 45 mg i u 83,5% pacjentów z grupy ustekinumabu 90 mg. Podobny schemat odpowiedzi na leczenie obserwowano również w przypadku pozostałych punktów końcowych.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe dotyczące skuteczności ustekinumabu w 28 tygodniu terapii, u pacjentów leczonych ustekinumabem wyjściowo oraz u pacjentów leczonych początkowo placebo i następnie w 12 tygodniu włączonych losowo do jednej z dwóch grup aktywnego leczenia ustekinumabem (badanie *PHOENIX 2*).

Tabela 62. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28 tygodniu terapii – faza II badania PHOENIX 2.

Parametr	Ustekinumab 45 mg (N=397)	Ustekinumab 90 mg (N=400)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N=193)	Placebo → Ustekinumab 90 mg (N=194)
Poprawa punktacji wskaźnika PASI (odsetek pacjentów)				
PASI 50	369 (92,9%)	380 (95,0%)	180 (93,3%)	185 (95,4%)
PASI 75	276 (69,5%)	314 (78,5%)	135 (69,9%)	153 (78,9%)
PASI 90	178 (44,8%)	217 (54,3%)	82 (42,5%)	100 (51,5%)
PASI 100	74 (18,6%)	118 (29,5%)	30 (15,5%)	42 (21,6%)
Procentowa poprawa punktacji wskaźnika PASI				
Średnia (SD)	79,8 (23,70)	84,8 (20,46)	79,7 (21,40)	84,0 (19,44)
Mediana (zakres)	87,50 (71,5; 96,7)	92,29 (78,7; 100,0)	86,90 (69,2; 95,2)	90,37 (76,1; 97,5)
Ocena nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w odniesieniu do wartości wyjściowych (odsetek pacjentów)				
Ustąpienie objawów choroby	88 (22,2%)	137 (34,3%)	46 (23,8%)	49 (25,3%)
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	243 (61,2%)	280 (70,0%)	125 (64,8%)	136 (70,1%)
Wzrost nasilenia objawów choroby	8 (2,0%)	8 (2,0%)	3 (1,6%)	4 (2,1%)
Zmiana punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI				
	N = 394	N = 399	N = 189	N = 192
Średnia (SD)	-9,5 (7,26)	-10,3 (6,96)	-9,2 (6,06)	-8,9 (6,19)
Mediana (zakres)	-8,00 (-14,0; -4,0)	-9,00 (-16,0; -5,0)	-8,00 (-13,0; -5,0)	-8,00 (-12,0; -4,0)
Brak lub minimalny wpływ choroby na ograniczenie jakości życia wg wskaźnika DLQI (odsetek pacjentów)*				
	251 (63,4%)	258 (64,3%)	88 (46,6%)	108 (56,0%)
Zmiana punktacji podskal HADS-A**				
	N = 393	N = 395	N = 183	N = 191
HADS-A	-1,8 (3,7)	-2,0 (3,5)	-1,5 (3,1)	-1,8 (3,2)
Zmiana punktacji podskal HADS-D**				
	N = 391	N = 398	N = 184	N = 190
HADS-D	-1,8 (3,4)	-2,3 (3,5)	-1,7 (3,2)	-1,4 (3,0)

Parametr	Ustekinumab 45 mg (N=397)	Ustekinumab 90 mg (N=400)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N=193)	Placebo → Ustekinumab 90 mg (N=194)
Procentowa zmiana oceny produktywności według skali VAS (chorzy poddani randomizacji)**				
	N = 391	N = 396	N = 185	N = 191
% zmiana	75,4%	75,0%	66,1%	74,5%
Procentowa zmiana oceny produktywności według skali VAS (chorzy z przynajmniej 1 dniem absencji w pracy na początku badania)**				
	N = 35	N = 20	N = 15	N = 15
% zmiana	83,3%	80,7%	87,2%	72,6%
Przynajmniej jeden dzień absencji w pracy w ciągu poprzednich 4 tygodni **				
	N = 307	N = 306	N = 154	N = 152
n (%)	6 (2,0%)	4 (1,3%)	2 (1,4%)	5 (3,4%)
Średnia poprawa w punktacji poszczególnych ograniczeń zawodowych według kwestionariusza WLQ**				
Fizyczne	8,6	10,6	5,8	5,6
Zarządzanie czasem	8,0	10,2	10,8	9,7
Psychiczno-interpersonalne	8,0	9,1	9,2	8,1
Wydajności pracy	7,8	7,8	7,5	8,0

* wartość 0 lub 1 wskaźnika DLQI;

** dane dla 24 tygodnia badania.

W 28 tygodniu terapii (dla HADS, oceny produktywności według VAS, absencji w pracy oraz ograniczeń zawodowych według WLQ w 24 tygodniu) wartości ocenianych punktów końcowych były porównywalne w grupie pacjentów leczonych ustekinumabem wyjściowo oraz tych, którzy początkowo otrzymywali placebo, a następnie w 12 tygodniu terapii zostali włączeni do grup aktywnego leczenia (badanie *PHOENIX 2*).

U pacjentów, u których zaobserwowano poprawę kliniczną PASI 75 w 28 tygodniu terapii i którzy kontynuowali leczenie otrzymując ustekinumab co 12 tygodni, skuteczność kliniczna utrzymywała się na stałym poziomie do końca 52-tygodniowego okresu obserwacji. Podobnie w przypadku wartości wskaźników PASI 50, PASI 90 i PGA. W 52 tygodniu leczenia mediana procentowej poprawy punktacji wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła 95,3% i 95,6% w grupie ustekinumabu 45 mg i 90 mg odpowiednio.

W badaniu *Igarashi 2012* odnotowano, że odsetek chorych uzyskujących PASI 75 zwiększał się po 12 tygodniu badania, a następnie od 24 tygodnia utrzymywał się na stałym poziomie – w 28 tygodniu

w grupie chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg wynosił 68,8% (44/64), a w grupie 90 mg 71,2% (42/59), a w 64 tygodniu odpowiednio 65% (39/60) i 78,6% (44/56). U chorych, którzy wyjściowo otrzymywali placebo i w 12 tygodniu terapii zostali włączeni do grup aktywnego leczenia częstość uzyskiwania PASI 75 była podobna do tej w grupie chorych otrzymujących ustekinumab od początku badania. Podobne obserwacje poczyniono również w przypadku PASI 90 – przynajmniej 90% poprawę punktacji wskaźnika PASI odnotowano u 42,2% chorych w grupie ustekinumabu w dawce 45 mg i u 57,6% pacjentów z grupy leku w dawce 90 mg w 28 tygodniu badania, zaś w 64 tygodniu odpowiednio u 50% i 55,4% chorych. PASI 50 w 64 tygodniu badania uzyskała natomiast 91,7% chorych z grupy ustekinumabu 45 mg i 89,3% pacjentów z grupy ustekinumabu 90 mg. Podobną częstość 90% i 50% poprawy punktacji wskaźnika PASI obserwowano także w grupie chorych przechodzących z placebo na aktywną interwencję w 12 tygodniu próby. Mediana procentowej poprawy PASI była porównywalna u wszystkich chorych leczonych ustekinumabem i utrzymywała się do 64 tygodnia badania. W 64 tygodniu mediana procentowej poprawy u wszystkich pacjentów wynosiła około 90%.

W przypadku oceny łuszczycy paznokci w 64 tygodniu średnia poprawa wyniku skali NAPS1 wynosiła 56,6% (SD: 43,2%) dla ustekinumabu w dawce 45 mg i 67,8% (SD: 37,5%) dla ustekinumabu w dawce 90 mg w próbie *Igarashi 2012*.

Poprawa punktacji DLQI w badaniu *Igarashi 2012* była podobna do tej obserwowanej w 12 tygodniu próby i porównywalna między grupami chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 lub 90 mg, odpowiednio -7,4 (SD: 6,9) i -7,9 (SD: 6,4). Obserwowana w 12 tygodniu klinicznie istotna poprawa punktacji DLQI utrzymywała się w czasie do 64 tygodnia, w którym około 60% chorych początkowo przypisanych do otrzymywania ustekinumabu uzyskały przynajmniej 5-punktową poprawę punktacji tej skali, 60,0% i 60,7% odpowiednio w grupie 45 mg i 90 mg. Odsetek pacjentów leczonych ustekinumabem (45 mg i 90 mg) uzyskujących 0 lub 1 w skali DLQI utrzymywał się w czasie. Z kolei średnia zmiana punktacji podskali fizycznej SF-36 w grupie pacjentów przyjmujących oceniany lek w dawce 45 mg była równa 8,3 (SD: 15,5), a w grupie z dawką 90 mg 6,7 (SD: 13,0), co oznaczało poprawę istotną klinicznie. Poprawa w podskali psychicznej SF-36 utrzymywała się do 64 tygodnia badania. Tak jak w przypadku DLQI średnia poprawa wyniku kwestionariusza PDI w 64 tygodniu była podobna do tej obserwowanej w 12 tygodniu badania – w grupie chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg wynosiła -10,7 (SD: 9,7), a w dawce 90 mg -14,3 (SD: 10,2).

Autorzy badania *PEARL* odnotowali, że odsetek chorych uzyskujących PASI 75 po okresie z kontrolą placebo nadal wzrastał, a w 24 tygodniu obserwowano maksymalną efektywność (79,3%), która ogólnie utrzymywała się do 28 tygodnia badania (72,4%). Ponadto podano, że w grupie chorych, którzy w 12 tygodniu przeszli z placebo na leczenie ustekinumabem 45 mg odsetek chorych uzyskujących

poszczególną odpowiedź w 28 tygodniu próby był zbliżony do tego w grupie chorych przyjmujących oceniany lek od początku próby: dla PASI 50, 75, 100 odpowiednio 87% i 84,5%, 74,1% i 72,4% oraz 16,7% i 20,7%, jedynie dla PASI 90 różnice były nieco większe – odpowiednio 46,3% i 60,3%.

W badaniu *PEARL* również w przypadku odsetka chorych wykazujących całkowite ustąpienie lub minimalne objawy po okresie badania z kontrolą placebo obserwowano tendencję wzrostową, a następnie utrzymywanie się na stałym poziomie aż do 28 tygodnia badania. Podobnie jak w przypadku wskaźnika PASI, odsetki poszczególnych stopni nasilenia objawów choroby w ocenie lekarza (PGA) były podobne w grupach pacjentów otrzymujących ustekinumab od początku badania i chorych przyjmujących lek od 12 tygodnia próby.

Poprawa DLQI uzyskana w 12 tygodniu badania *PEARL* również utrzymywała się do 28 tygodnia i wynosiła dla chorych stosujących ustekinumab od początku badania -10,0 (SD: 6,4), a dla chorych przechodzących w 12 tygodniu na ustekinumab z placebo -10,8 (SD: 7,5).

2.6.4.19 Porównanie terapii podtrzymującej i przerywanej – faza III badania *PHOENIX 1*

W ramach fazy III w badaniu *PHOENIX 1* porównywano leczenie podtrzymujące ustekinumabem z leczeniem przerywanym. W 40 tygodniu pacjenci z wyjściowych grup ustekinumabu, z odpowiedzią na leczenie PASI 75 w okresie 28 i 40 tygodnia byli ponownie poddani randomizacji do leczenia podtrzymującego lub przerwania terapii (podawanie placebo). Pacjenci w grupie przerwanej leczenia, u których doszło do utraty co najmniej 50% uzyskanej odpowiedzi, ponownie je otrzymywali. Pozostali chorzy z wyjściowych grup ustekinumabu, którzy nie osiągnęli co najmniej 75% poprawy we wskaźniku PASI w tygodniu 28 lub 40 przerwali dotychczasowe leczenie lub uległo ono modyfikacji (zgodnie z zasadami jak w tygodniu 28). Po ponownej randomizacji grupy były prawidłowo zbalansowane, zaślepienie pacjentów i badaczy zostało utrzymane do 76 tygodnia, czyli w całym okresie obserwacji.

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w utrzymywaniu się odpowiedzi klinicznej PASI 75 (przez przynajmniej roku) u pacjentów, którzy kontynuowali terapię ustekinumabem przez cały czas trwania badania, w porównaniu do pacjentów u których przerwano leczenie w 40 tygodniu ($p < 0,0001$). Autorzy badania podali, że mediana czasu do utraty odpowiedzi klinicznej PASI 75 u pacjentów wycofanych w 40 tygodniu wynosiła około 15 tygodni. Dodatkowo zanotowano, że po ponownym rozpoczęciu leczenia, u 167 (85,6%) spośród 195 pacjentów w ciągu 12 tygodni terapii wystąpiła poprawa o przynajmniej 75% w punktacji wskaźnika PASI. Autorzy badania podali również, że u pacjentów kontynuujących terapię ustekinumabem przez cały okres trwania badania, skutecz-

ność kliniczna mierzona wskaźnikami PASI 50, PASI 75, PASI 90 i PGA, a także mediana procentowej poprawy punktacji wskaźnika PASI utrzymywały się na stałym poziomie przez okres przynajmniej 76 tygodni. U pacjentów wycofanych z badania, począwszy od 40 tygodnia, mediana procentowej poprawy punktacji wskaźnika PASI stopniowo malała osiągając w 64 tygodniu 40% (z wyjściowych 96% w 40 tygodniu). Poprawa jakości życia w ocenie z użyciem dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI zaobserwowana w 12 tygodniu, utrzymywała się do końca okresu obserwacji na stałym poziomie u pacjentów kontynuujących terapię ustekinumabem od początku, natomiast uległa pogorszeniu u pacjentów wycofanych z badania w 40 tygodniu. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku oceny jakości życia wg podskali fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 – w grupie chorych kontynuujących leczenie ustekinumabem wartości obserwowane w 12 tygodniu utrzymywały się do 52 tygodnia badania, podczas gdy w grupie chorych, którzy przegrali leczenie w 40 tygodniu terapii, uległy pogorszeniu.

2.6.4.20 Ocena intensyfikacji leczenia u pacjentów z częściową odpowiedzią na klasyczne dawkowanie – faza III badania PHOENIX 2

U około 20% pacjentów (22,7% w grupie ustekinumabu 45 mg oraz 15,8% w grupie ustekinumabu 90 mg), autorzy badania zaobserwowali jedynie częściową odpowiedź na leczenie w 28 tygodniu terapii. Chorzy z taką odpowiedzią (PASI od 50 do < 75) byli randomizowani do kontynuacji leczenia w schemacie co 12 tygodni lub intensyfikacji częstości dawkowania co 8 tygodni – III faza badania PHOENIX 2 służąca ocenie intensyfikacji dawki. Całkowity okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie.

Zastosowana w obu grupach losowa intensyfikacja dawkowania, w postaci zmniejszenia odstępów pomiędzy kolejnymi podaniami leku z 12 do 8 tygodni, przyniosła efekt terapeutyczny w 52 tygodniu terapii w przypadku grupy otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg. Statystycznie istotnie więcej pacjentów z grupy otrzymującej ustekinumab co 8 tygodni osiągnęło poprawę kliniczną PASI 75 w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek co 12 tygodni (odpowiednio 68,8% i 33,3%; $p = 0,004$). Podobne wyniki obserwowano również w przypadku wartości wskaźników PASI 50, PASI 90 oraz PGA. Zintensyfikowanie dawkowania u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie ustekinumabu 45 mg nie przyniosło efektu klinicznego w postaci wyższej skuteczności terapii.

Autorzy badania podali, że do prawdopodobnych przyczyn wystąpienia tylko częściowej odpowiedzi na leczenie mogą należeć: wyższa masa ciała ($p < 0,0001$), nieprawidłowa odpowiedź na co najmniej jeden lek biologiczny ($p = 0,024$), dłuższy czas trwania choroby ($p = 0,036$) oraz łuszczycowe zapalenie stawów w wywiadzie ($p = 0,047$). Ponadto w 52 tygodniu u większego odsetka pacjentów z odpowie-

dzią częściową (20/158; 12,7%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciw ustekinumabowi w porównaniu do pacjentów z PASI 75 (12/589; 2,0%).

2.6.4.21 Trzyletnia ocena skuteczności klinicznej

Informacje na temat trzyletniej oceny skuteczności klinicznej ustekinumabu odnaleziono w publikacji *Kimball 2012* oraz trzech dodatkowych doniesieniach konferencyjnych do badania *PHOENIX 1* (*Gordon 2011*, *Kimball 2010* i *Leonardi 2011*). W publikacji *Kimball 2012* przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej z 3-letniego okresu obserwacji i porównano je z danymi dla 76 tygodni, z kolei w pierwszym abstrakcie konferencyjnym przedstawiono informacje na temat długotrwałej skuteczności w populacji chorych odpowiadających na leczenie ustekinumabem, w drugim zaprezentowano te dane odnośnie populacji pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg w grupie ustekinumabu 45 mg i > 100 kg w grupie ustekinumabu 90 mg, a w ostatnim informacje na temat oceny jakości życia według DLQI w grupie chorych odpowiadających na leczenie w 40 tygodniu terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono dane z publikacji *Kimball 2012*.

Tabela 63. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu po 3 latach leczenia – badanie PHOENIX 1.

Parametr	Ustekinumab 45 mg		Ustekinumab 90 mg	
	76 tydzień	po 3 latach	76 tydzień	po 3 latach
PASI 75	61,2%	62,7%	72,4%	72,2%
PASI 90	33,9%	36,1%	44,9%	45,5%
Mediana procentowej poprawy PASI	82,4%	83,6%	87,2%	88,4%
PGA = 0 lub 1	43,6%	42,6%	54,9%	52,5%

Długoterminowe wyniki oceny skuteczności klinicznej ustekinumabu 45 mg i 90 mg wskazują, że odpowiedź utrzymuje się w czasie. Wyniki uzyskane po 3 latach były podobne do tych uzyskanych w 76 tygodniu terapii.

W publikacji *Kimball 2012* przedstawiono również analizę w podgrupie chorych wykazujących odpowiedź na leczenie (pacjenci początkowo przypisani do leczenia ustekinumabem w 40 tygodniu poddani byli ponownej randomizacji – albo kontynuowali ustekinumab albo go przerywali). Wśród chorych kontynuujących stosowanie ustekinumabu co 12 tygodni $> 80\%$ utrzymywało odpowiedź PASI 75 do 76 tygodnia (45 mg: 81,8%; 90 mg: 86,6%), oraz do 3 lat (45 mg: 80,9%; 90 mg: 82,7%). Prawie wszyscy z tych pacjentów (93,3%) uzyskali \geq PASI 50 do 3 lat. Istotnie duży odsetek chorych uzyskał i utrzymał istotną klinicznie odpowiedź w okresie do 3 lat leczenia – PASI 90 (45 mg: 42,6%; 90 mg:

58,0%) i PASI 100 (45 mg: 22,1%; 90 mg: 38,3%). Odwrotnie, utrata odpowiedzi PASI 75 była obserwowana u 50% chorych przerywających leczenie w ciągu około 16 tygodni terapii. Kilku chorych z tej grupy utrzymało odpowiedź PASI 50 (n = 4) i PASI 75 (n = 1) w okresie 3 lat obserwacji. Jednakże większość chorych, którzy mieli ponownie wprowadzony ustekinumab po nawrocie objawów łuszczycy szybko uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego wprowadzenia leku (45 mg: 83,7%; 90 mg: 85,4%). Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny jakości życia – istotna klinicznie poprawa wyniku DLQI (≥ 5 punktów) wśród chorych wykazujących odpowiedź i kontynuujących stosowanie ustekinumabu co 12 tygodni utrzymywała się w okresie do 3 lat, a w grupie chorych przerywających terapię ustekinumabem obserwowano pogorszenie wyniku DLQI.

Aby sprawdzić czy chorzy wykazujący początkowo częściową odpowiedź uzyskają korzyść ze zwiększenia ekspozycji na lek, w 28 tygodniu (PASI 50-74 w 28 tygodniu) lub w 40 tygodniu (< PASI 75 w 40 tygodniu) wprowadzono częstsze dawkowanie ustekinumabu – co 8 tygodni. Znaczny odsetek chorych z początkowo częściową odpowiedzią uzyskał PASI 75 w okresie do 52 tygodni w trakcie dawkowania co 8 tygodni (45 mg: 51,7%; 90 mg: 42,3%). Przy takim dawkowaniu odpowiedź PASI 75 utrzymywała się w okresie do 3 lat (45 mg: 50,9%; 90 mg: 52,0%). Około 80-84% chorych stosujących jedną z dwóch dawek ustekinumabu utrzymywało odpowiedź \geq PASI 50 i 21-27% PASI 90 w okresie do 3 lat.

Szczegółowe dane z doniesień konferencyjnych na temat skuteczności klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu w 148 tygodniu leczenia – badanie PHOENIX 1.

Parametr	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg
doniesienie Gordon 2012		
PASI 50	96%	98%
PASI 75	82%	87%
PASI 90	43%	62%
Mediana procentowej poprawy PASI	91%	97%
PGA = 0 lub 1	53%	63%
doniesienie Kimball 2010		
PASI 50	96%	92%
PASI 75	88%	72%

Parametr		Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg
PASI 90		48%	44%
Mediana procentowej poprawy PASI		96%	100%
doniesienie <i>Leonardi</i> 2011			
Średnia zmiana DLQI (SD) w grupie pacjentów poddanych ponownej randomizacji do ustekinumabu w 40 tygodniu badania	w 76 tygodniu	-9,1 (7,0)	-10,0 (6,1)
	po 3 latach	-8,6 (6,9)	-9,7 (6,2)
Średnia zmiana DLQI (SD) w grupie pacjentów przerywających leczenie w 40 tygodniu badania	w 76 tygodniu	-1,4 (5,8)	-4,2 (4,7)
	po 3 latach	0,9 (2,2)	-2,8 (0,9)
DLQI = 0 lub 1 w grupie pacjentów poddanych ponownej randomizacji do ustekinumabu w 40 tygodniu badania	w 76 tygodniu	64,0%	74,7%
	po 3 latach	64,6%	65,4%
DLQI = 0 lub 1 w grupie pacjentów przerywających leczenie w 40 tygodniu badania	w 76 tygodniu	10,9%	19,2%
	po 3 latach	3,1%	13,9%
Klinicznie istotna poprawa DLQI (≥ 5 punktów) w grupie pacjentów poddanych ponownej randomizacji do ustekinumabu w 40 tygodniu badania	w 76 tygodniu	73,3%	78,5%
	po 3 latach	70,8%	78,2%
Klinicznie istotna poprawa DLQI (≥ 5 punktów) w grupie pacjentów przerywających leczenie w 40 tygodniu badania	w 76 tygodniu	19,6%	20,9%
	po 3 latach	0,78%	1,3%

Zarówno w populacji chorych odpowiadających na leczenie ustekinumabem, jak i populacji pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg w grupie ustekinumabu 45 mg lub > 100 kg w grupie ustekinumabu 90 mg, odnotowano, że kliniczna odpowiedź na leczenie ustekinumabem była trwała i generalnie utrzymała się na wysokim i stałym poziomie aż do 148 tygodnia terapii, podczas gdy u chorych przerywających leczenie obserwowano zmniejszenie odsetka odpowiedzi. Podobnie w przypadku oceny jakości życia odnotowano, że wśród pacjentów odpowiadających na leczenie w 40 tygodniu badania i kontynuujących leczenie ustekinumabem, klinicznie istotna poprawa jakości życia utrzymywała się na stałym poziomie aż do 3 roku terapii.

2.6.4.22 Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie danych z badania Krueger 2007

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej w 12 tygodniu terapii dla poszczególnych punktów końcowych uzyskane przez autorów badania *Krueger 2007*. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 65. Ocena skuteczności terapii w 12 tygodniu; ustekinumab vs placebo; badanie Krueger 2007.

Punkt końcowy	Ustekinumab				Placebo N = 64
	1 × 45 mg N = 64	1 × 90 mg N = 64	4 × 45 mg N = 64	4 × 90 mg N = 64	
Wartość PASI					
w tyg. 0 (SD)	19,0 (7,4)	18,8 (7,3)	18,9 (7,0)	19,0 (7,9)	19,9 (8,3)
w 12 tyg. (SD)	6,5 (6,6)	5,7 (7,0)	3,6 (4,2)	3,0 (3,7)	16,4 (8,1)
MD (95% CI)* p dla UST vs placebo	MD = 9,0; p < 0,001	MD = 9,6; p < 0,001	MD = 11,8; p < 0,001	MD = 12,5; p < 0,001	
PASI 50, n (%)	48 (75%)	52 (81%)	59 (92%)	59 (92%)	7 (11%)
RB (95% CI)* NNT (95% CI)* p dla UST vs placebo	RB = 6,86 (3,52; 14,06); NNT = 2 (2; 3); p < 0,001	RB = 7,43 (3,84; 15,17); NNT = 2 (2; 2); p < 0,001	RB = 8,43 (4,39; 17,12); NNT = 2 (2; 2); p < 0,001	RB = 8,43 (4,39; 17,12); NNT = 2 (2; 2); p < 0,001	
PASI 75, n (%)	33 (52%)	38 (59%)	43 (67%)	52 (81%)	1 (2%)
RB (95% CI)* NNT (95% CI)* p dla UST vs placebo	RB = 33,00 (6,09; 188,48); NNT = 2 (2; 3); p < 0,001	RB = 38,00 (7,05; 216,44); NNT = 2 (2; 3); p < 0,001	RB = 43,00 (8,00; 244,40); NNT = 2 (2; 2); p < 0,001	RB = 52,00 (9,71; 294,74); NNT = 2 (2; 2); p < 0,001	
PASI 90, n (%)	15 (23%)	19 (30%)	28 (44%)	33 (52%)	1 (2%)
RB (95% CI)* NNT (95% CI)* p dla UST vs placebo	RB = 15,00 (2,68; 87,80); NNT = 5 (3; 9); p < 0,001	RB = 19,00 (3,43; 110,18); NNT = 4 (3; 6); p < 0,001	RB = 28,00 (5,14; 160,51); NNT = 3 (2; 4); p < 0,001	RB = 33,00 (6,09; 188,48); NNT = 2 (2; 3); p < 0,001	
PASI 100, n (%)	3 (5%)	10 (16%)	10 (16%)	13 (20%)	0 (0%)
RB (95% CI)* NNT (95% CI)* p dla UST vs placebo	RB = 7,00 (0,67; 74,29); NS	RB = 21,00 (2,21; 207,47); NNT = 7 (4; 12); p = 0,001	RB = 21,00 (2,21; 207,47); NNT = 7 (4; 12); p = 0,001	RB = 27,00 (2,88; 264,55); NNT = 5 (3; 8); p < 0,001	
PGA = 0 lub 1, n (%)	32 (50%)	34 (53%)	46 (72%)	53 (83%)	0 (0%)
RB (95% CI)* NNT (95% CI)* p dla UST vs placebo	RB = 65,00 (7,12; 626,02); NNT = 3 (2; 3); p < 0,001	RB = 69,00 (7,57; 664,07); NNT = 2 (2; 3); p < 0,001	RB = 93,00 (10,25; 892,37); NNT = 2 (2; 2); p < 0,001	RB = 107,00 (11,82; 1025,54); NNT = 2 (2; 2); p < 0,001	
PGA = 0, n (%)	4 (6%)	11 (17%)	10 (16%)	15 (23%)	0 (0%)
RB (95% CI)* NNT (95% CI)* p dla UST vs placebo	RB = 9,00 (0,89; 93,32); NS	RB = 23,00 (2,44; 226,50); NNT = 6 (4; 10); p < 0,001	RB = 21,00 (2,21; 207,47); NNT = 7 (4; 12); p = 0,001	RB = 31,00 (3,33; 302,60); NNT = 5 (3; 7); p < 0,001	

Punkt końcowy	Ustekinumab				Placebo N = 64
	1 × 45 mg N = 64	1 × 90 mg N = 64	4 × 45 mg N = 64	4 × 90 mg N = 64	
Średnia zmiana DLQI w 12 tyg. (SD)	-7,4 (6,2)	-9,8 (7,0)	-10,2 (6,8)	-8,4 (6,2)	-2,2 (4,2)
MD (95% CI)* p dla UST vs placebo	MD = -5,2 (-7,03; -3,37); p < 0,001	MD = -7,6 (-9,60; -5,60); p < 0,001	MD = -8,0 (-9,96; -6,04); p < 0,001	MD = -6,2 (-8,03; -4,37); p < 0,001	
DLQI = 0, n (%)	13 (20%)	19 (30%)	27 (42%)	26 (41%)	1 (2%)
RB (95% CI)* NNT (95% CI)* p dla UST vs placebo	RB = 13,00 (2,30; 76,62); NNT = 6 (4; 11); p < 0,001	RB = 19,00 (3,43; 110,18); NNT = 4 (3; 6); p < 0,001	RB = 27,00 (4,95; 154,92); NNT = 3 (2; 4); p < 0,001	RB = 26,00 (4,76; 149,33); NNT = 3 (2; 4); p < 0,001	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Krueger 2007* wykazano istotnie większą skuteczność ustekinumabu w zmniejszaniu nasilenia choroby wobec placebo u chorych z łuszczycą. Istotnie więcej chorych leczonych ustekinumabem (bez względu na schemat podawania) uzyskiwało 50%, 75% i 90% poprawę punktacji wskaźnika PASI (PASI 50, PASI 75 i PASI 90) w porównaniu do grupy placebo, $p < 0,001$ dla każdego z porównań. W przypadku całkowitego wyeliminowania objawów choroby (PASI 100), ten punkt końcowy raportowany był częściej niż w grupie kontrolnej, wyniki były istotne statystycznie dla obu grup stosujących ustekinumab w dawce 90 mg oraz dla grupy z 4 dawkami po 45 mg.

Ocenę PGA równą 0 lub 1 uzyskało istotnie statystycznie więcej chorych leczonych ustekinumabem (bez względu na schemat podawania) niż chorych z grupy placebo, $p < 0,001$ dla każdego z porównań. Również wynik oceny PGA wskazujący całkowite ustąpienie objawów łuszczycy (PGA = 0) uzyskiwało więcej chorych w grupach ustekinumabu niż placebo, tylko w przypadku porównania grupy z pojedynczą iniekcją 45 mg ustekinumabu wobec placebo nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku.

Leczenie ustekinumabem (bez względu na schemat podawania) wpływało również na istotnie większą poprawę jakości pacjentów z łuszczycą niż podawanie im placebo. W każdej z grup ustekinumabu istotnie więcej chorych uzyskało ocenę DLQI równą 0 w porównaniu do grupy placebo, $p < 0,001$ dla każdego z porównań.

2.6.5 Bezpieczeństwo – ustekinumab vs placebo (porównanie bezpośrednie)

We wszystkich ocenianych próbach klinicznych do analizy bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w porównaniu z placebo włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Ocenę bezpieczeństwa w analizowanych badaniach przedstawiono dla okresu pierwszych 12 tygodni, kiedy obecna była grupa kontrolna (placebo).

W badaniach *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*, *Igarashi 2012* i *PEARL* stosowano schemat podawania leku zalecany w ChPL, jednak nie wprowadzono dawkowania zależnego od masy ciała, tylko podawano dawkę ustaloną w wyniku randomizacji – 45 mg lub 90 mg, natomiast w próbie *Krueger 2007* – chorzy otrzymywali jedną dawkę ustekinumabu lub 4 dawki podawane co tydzień (45 mg lub 90 mg). Z tego względu wyniki badania *Krueger 2007* przedstawiane były oddzielnie i nie były uwzględniane w metaanalizach.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane o średnim czasie trwania okresu obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych analizowanych badań.

Tabela 66. Średni czas trwania okresu obserwacji w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa ustekinumabu w porównaniu z placebo.

Badanie	Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach		
	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Placebo
<i>PHOENIX 1</i>	12,2	12,1	12,1
<i>PHOENIX 2</i>	12,1	12,2	12,0
<i>Igarashi 2012</i>	11,8	11,7	11,5
<i>PEARL</i>	11,8	-	11,7

2.6.5.1 Zgon

W badaniach *Igarashi 2012* oraz *PEARL*, a także w próbie *PHOENIX 1* autorzy nie podali informacji o zgonach – tzn. nie stwierdzono wprost braku takich zdarzeń, nie przedstawiono również ich ewentualnej liczby. Jedynie w badaniu *PHOENIX 2* podano informację o zgonach – dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>PHOENIX 2</i>	90 mg	411	1	0,2%	410	0	0,0%	2,99 (0,25; 36,36); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odnotowano jeden zgon w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg i żadnego w grupie placebo. Nie stwierdzono jednak znamienych różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 2,99 (95% CI: 0,25; 36,36).

2.6.5.2 Działania niepożądane ogółem

Ogólną częstość występowania działań niepożądanych (pojawienie się co najmniej jednego takiego działania u badanego chorego) oceniano we wszystkich badaniach włączonych do analizy. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przynajmniej jedno działanie niepożądane w okresie obserwacji 12 tygodni.

Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab vs placebo.

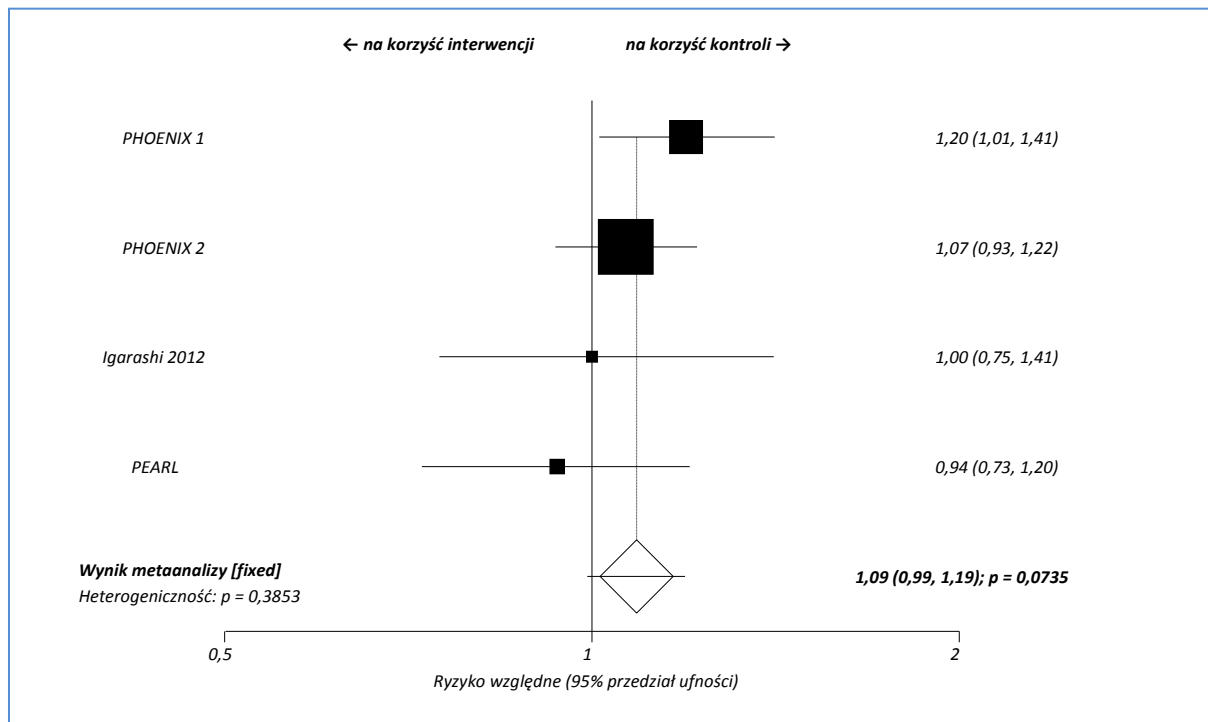
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	147	57,6%	255	123	48,2%	1,20 (1,01; 1,41); NNH = 11 (6; 136)
	90 mg	255	131	51,4%				
PHOENIX 2	45 mg	409	217	53,1%	410	204	49,8%	1,07 (0,93; 1,22); NS
	90 mg	411	197	47,9%				
Igarashi 2012	45 mg	64	42	65,6%	32	21	65,6%	1,00 (0,75; 1,41); NS
	90 mg	62	37	59,7%				
PEARL	45 mg	61	40	65,6%	60	42	70,0%	0,94 (0,73; 1,20); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości analizowanych badań częstości występowania działań niepożądanych były podobne pomiędzy analizowanymi grupami, jedynie w przypadku próby PHOENIX 1 zaobserwowano nieco wyższą częstość ich występowania w grupie ustekinumabu w porównaniu do grupy kontrolnej (57,6% i 51,4% vs 48,2%, ustekinumab 45 oraz 90 vs placebo) i różnice te okazały się znamienne statystycznie dla porównania dawki 45 mg z placebo, choć wynik zbliżał się do granicy istotności: RR = 1,20 (95% CI:1,01; 1,41); NNH = 11 (95% CI: 6; 136).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpił przynajmniej jeden przypadek jakiegokolwiek działania niepożądanego.

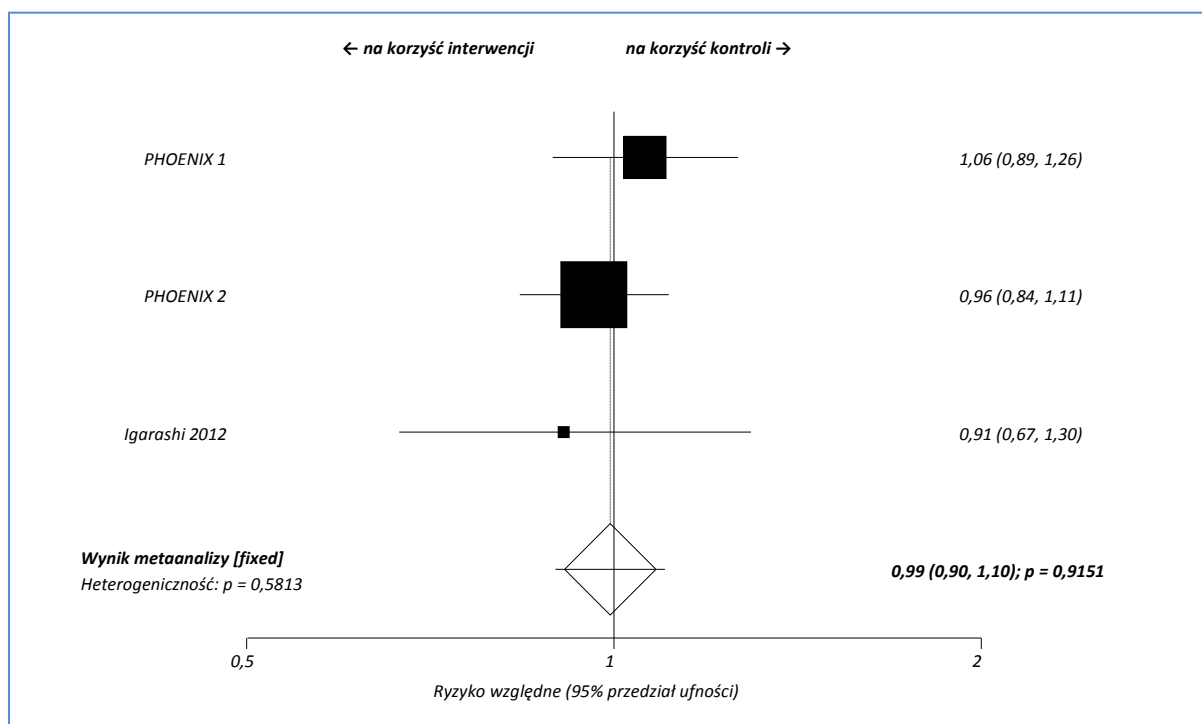
Wykres 27. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod jakiegokolwiek działania niepożądanego; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wynosiło 1,09 (95% CI: 0,99; 1,19); $p = 0,0735$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg stanowi 109% tego ryzyka w grupie placebo, jednak wynik nie był statystycznie istotny.

Poniższy wykres przedstawia z kolei metaanalizę łącznej liczby pacjentów, otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpił co najmniej jeden epizod jakiegokolwiek działania niepożądanego.

Wykres 28. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod jakiegokolwiek działania niepożądanego; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy uwzględnionych badań wynosiło 0,99 (95% CI: 0,90; 1,10); $p = 0,9151$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg było podobne do tego w grupie placebo (różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie).

2.6.5.3 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W każdym z analizowanych badań oceniano częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego wycofania pacjentów z dalszego uczestnictwa u badaniu. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów przedwześnie kończących leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab vs placebo.

Badanie	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*	
	dawka	N	n	%	N	n		%
PHOENIX 1	45 mg	255	1	0,4%	255	6	2,4%	0,17 (0,03; 1,04); NS
	90 mg	255	4	1,6%		6	2,4%	0,67 (0,20; 2,17); NS
PHOENIX 2	45 mg	409	1	0,2%	410	8	2,0%	0,13 (0,02; 0,77); NNT = 59 (28; 278)
	90 mg	411	6	1,5%		8	2,0%	0,75 (0,27; 2,05); NS
Igarashi	45 mg	64	0	0,0%	32	2	6,3%	0,10 (0,01; 1,09); NS

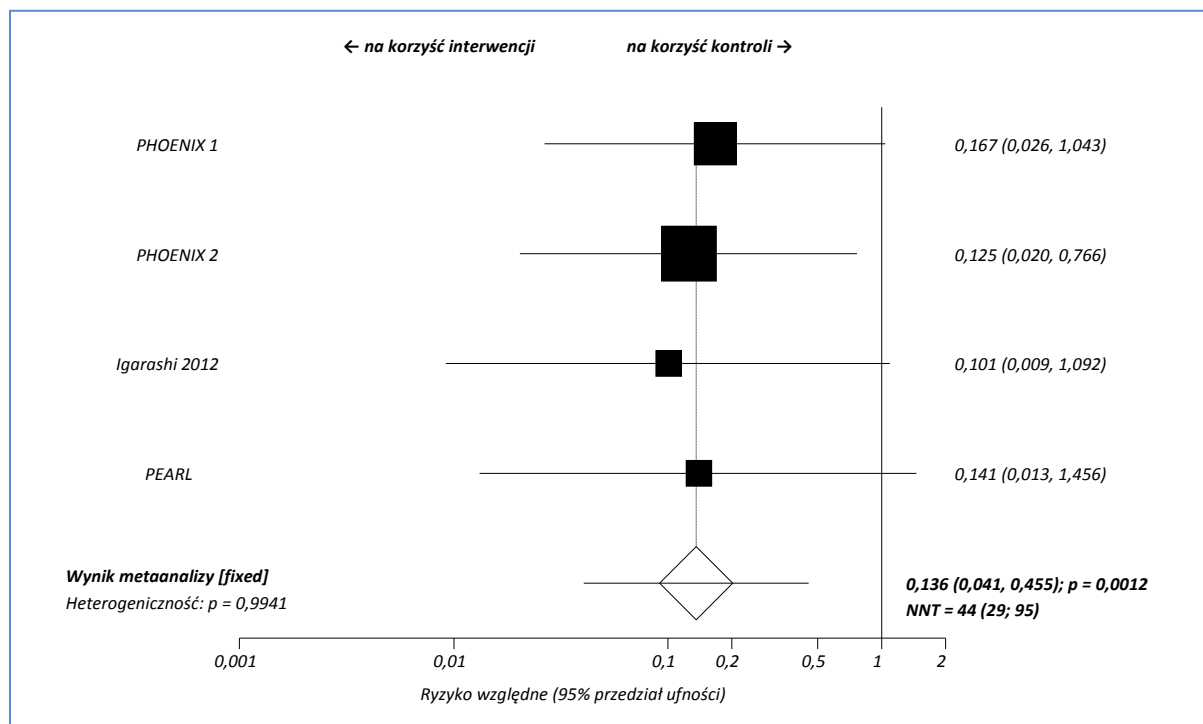
Badanie	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*	
	dawka	N	n	%	N	n		%
2012	90 mg	62	4	6,5%			1,03 (0,24; 4,69); NS	
PEARL	45 mg	61	0	0,0%	60	3	5,0%	0,14 (0,01; 1,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości badań ryzyko wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych było mniejsze w grupie ustekinumabu, jednak różnice wobec grupy kontrolnej okazały się nieistotne statystycznie. Jedynie w przypadku porównania ustekinumabu 45 mg z placebo w ramach badania PHOENIX 2 odnotowano znamienne niższe ryzyko wystąpienia przedwczesnego zakończenia terapii w grupie otrzymującej aktywne leczenie: RR = 0,13 (95% CI: 0,02; 0,77); NNT = 59 (95% CI: 28; 278).

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza łącznej liczby pacjentów, leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, przedwcześnie wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych.

Wykres 29. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, przedwcześnie wycofanych z badania powodu działań niepożądanych; ustekinumab 45 mg vs placebo.

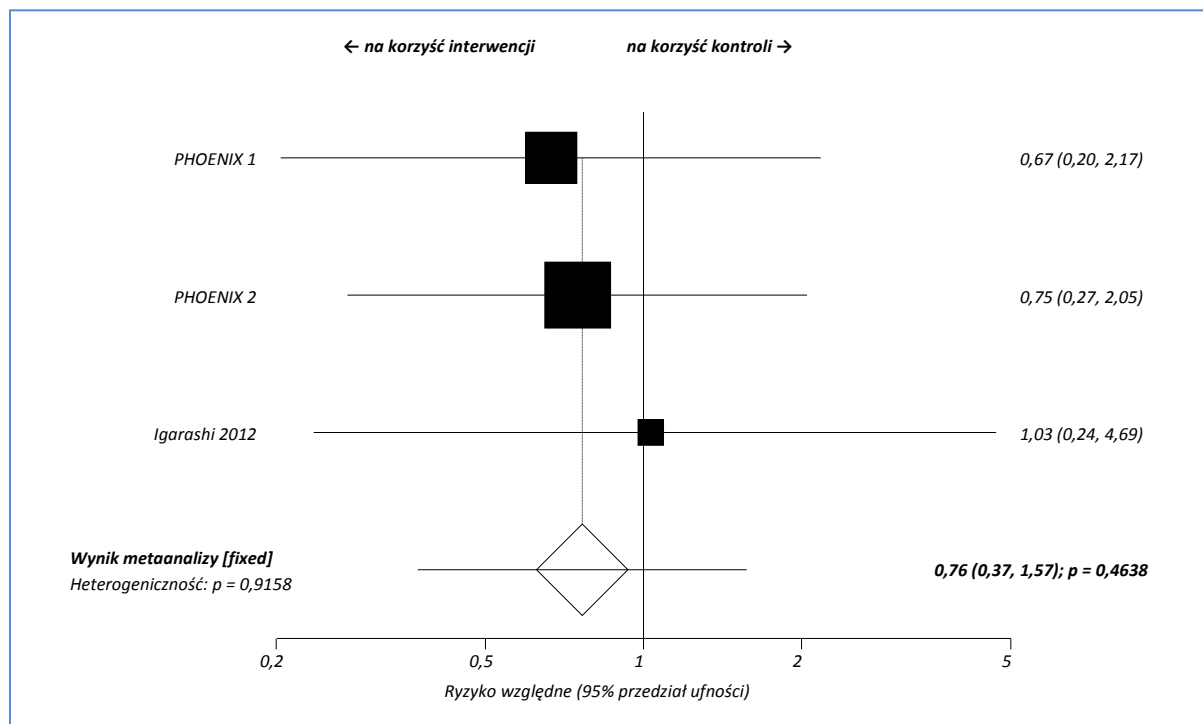


Metaanaliza wykazała, że ryzyko wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg, jest mniejsze i stanowi około 14% tego ryzyka w grupie placebo: RR = 0,136 (95% CI: 0,041; 0,455); p = 0,0012. Wynik jest znamieny statystycznie. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepo-

żądanych należy leczyć ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo 44 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 44 (95% CI: 29; 95).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo przedwcześnie wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych.

Wykres 30. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów przedwcześnie wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko wycofania chorych z badania z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg, stanowiło 76% tego ryzyka w grupie placebo: RR = 0,76 (95% CI: 0,37; 1,57); p = 0,4638. Wynik nie jest istotny statystycznie.

2.6.5.4 Poważne działania niepożądane

Poważne działania niepożądane definiowano w badaniach *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* oraz *PEARL* jako wszystkie zdarzenia powodujące zgon, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia lub działania niepożądane, których wynikiem jest trwałe bądź znaczne inwalidztwo, niesprawność lub wada wrodzona/wada okołoporodowa, bez względu na ich związek ze stosowanym leczeniem. W próbie *Igarashi 2012* przedstawiono odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi, jednak nie przedstawiono ich definicji (przyjęto więc, że działania te definiowano standardowo, tak jak w pozostałych badaniach).

Autorzy badania *PHOENIX 1* wśród poważnych działań niepożądanych wymienili: w grupie placebo – zapalenie płuc i zaburzenia psychiczne, w grupie ustekinumabu 45 mg – nadciśnienie i udar, a w grupie ustekinumabu 90 mg – poważne infekcje (obustronne zapalenie tkanki łącznej kończyny dolnej i pępka), hospitalizację w celu wszczepienia bajpasów do tętnicy wieńcowej u pacjenta z chorobą naczyń wieńcowych i pogorszenie dolegliwości związanych z łuszczycą.

W badaniu *PHOENIX 2* wśród poważnych działań niepożądanych znalazły się: dwa przypadki zapalenia tkanki łącznej, łuszczycowe zapalenie stawów, zespół szyjno-barkowy, rak wątrobowokomórkowy, ból w klatce piersiowej, astma i łupież czerwony mieszkowy – w grupie placebo; wypuklina dysku międzykręgowego, dusznica bolesna, zapalenie palców (*dactylitis*), złamanie obojczyka, rwa kulszowa, kamica nerkowa, surowiczak kikuta amputacyjnego – w grupie ustekinumabu 45 mg oraz nagła śmierć sercowa (nie związana z chorobą niedokrwinną) u pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową, zapalenie tkanki łącznej, łagodny oponiak, zespół abstynencji alkoholowej, zespół przejściowego kołatania serca, dodatkowe skurcze komorowe, zawroty głowy i nadciśnienie po wstrzyknięciu leku – w grupie ustekinumabu 90 mg.

Z kolei w próbie *PEARL* poważne działania niepożądane obejmowały pojawienie się ropnia odbytu oraz pogorszenia łuszczycy, natomiast w przypadku próby *Igarashi 2012* nie przedstawiono rodzaju obserwowanych poważnych działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawione zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły łącznie poważne działania niepożądane.

Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ustekinumab vs placebo.

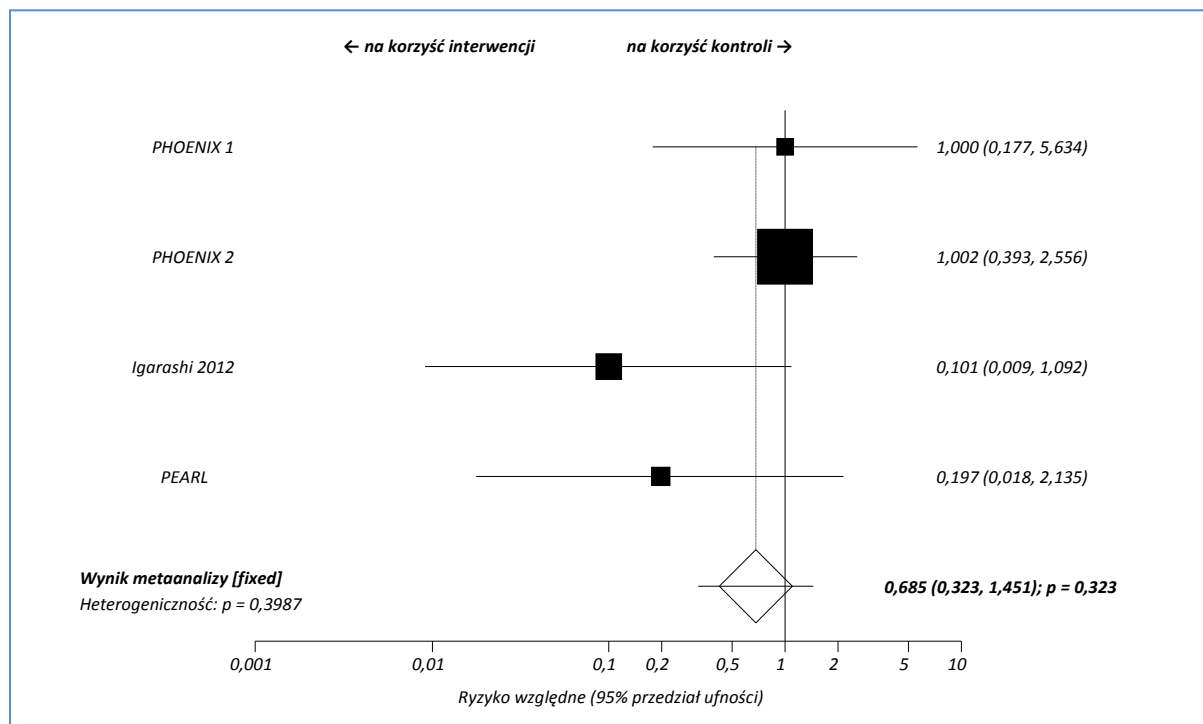
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>PHOENIX 1</i>	45 mg	255	2	0,8%	255	2	0,8%	1,00 (0,18; 5,63); NS
	90 mg	255	4	1,6%		2,00 (0,43; 9,28); NS		
<i>PHOENIX 2</i>	45 mg	409	8	2,0%	410	8	2,0%	1,00 (0,39; 2,56); NS
	90 mg	411	5	1,2%		0,62 (0,22; 1,80); NS		
<i>Igarashi 2012</i>	45 mg	64	0	0,0%	32	2	6,3%	0,10 (0,01; 1,09); NS
	90 mg	62	3	4,8%		0,77 (0,16; 3,77); NS		
<i>PEARL</i>	45 mg	61	0	0,0%	60	2	3,3%	0,20 (0,02; 2,13); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w analizowanych badaniach była niska (< 7%) i nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami chorych otrzymujących ustekinumab, a grupą kontrolną.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpiły poważne działania niepożądane.

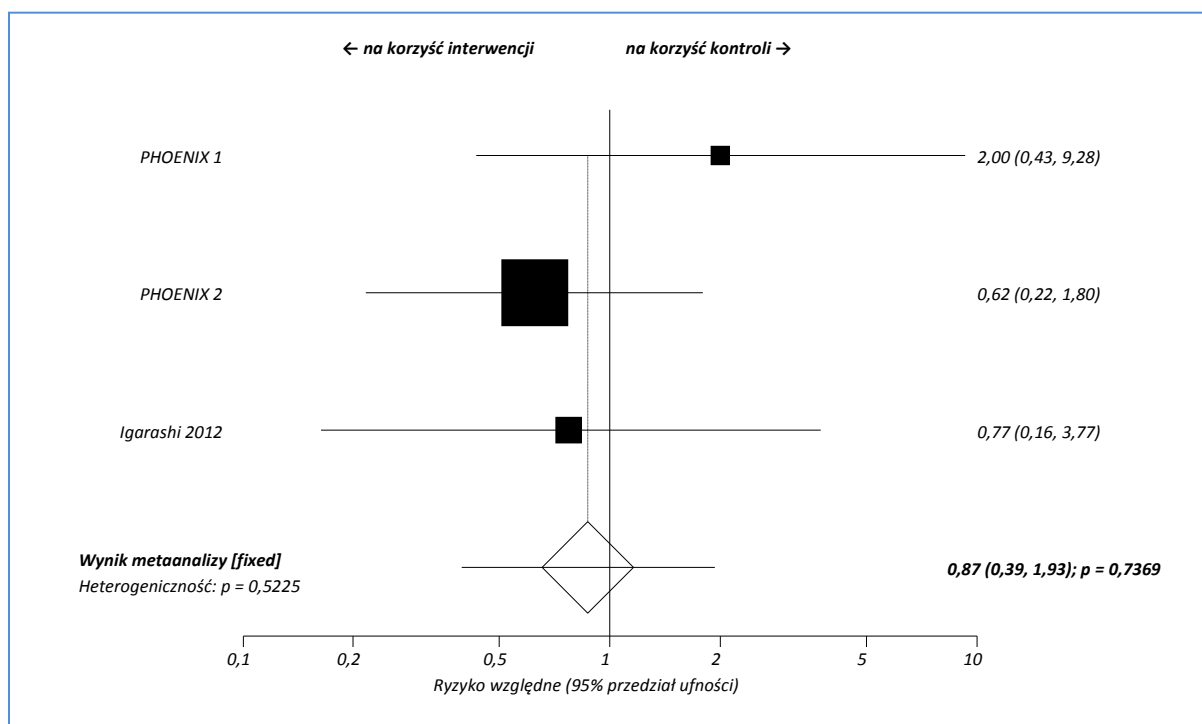
Wykres 31. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wyniosło 0,685 (95% CI: 0,323; 1,451); p = 0,323, co oznacza, że ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg było podobne pomiędzy analizowanymi grupami.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 32. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie ustekinumabu 90 mg w stosunku do grupy kontrolnej wyniosło 0,87 (95% CI: 0,39; 1,93), więc chorzy otrzymujący ustekinumab charakteryzowali się mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, choć różnice wobec grupy kontrolnej okazały się nieznacznie statystycznie ($p = 0,7369$).

2.6.5.5 Bóle stawów

Ten punkt końcowy oceniano w dwóch spośród czterech badań włączonych do analizy: PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano bóle stawów w trakcie trwania badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; ustekinumab vs placebo.

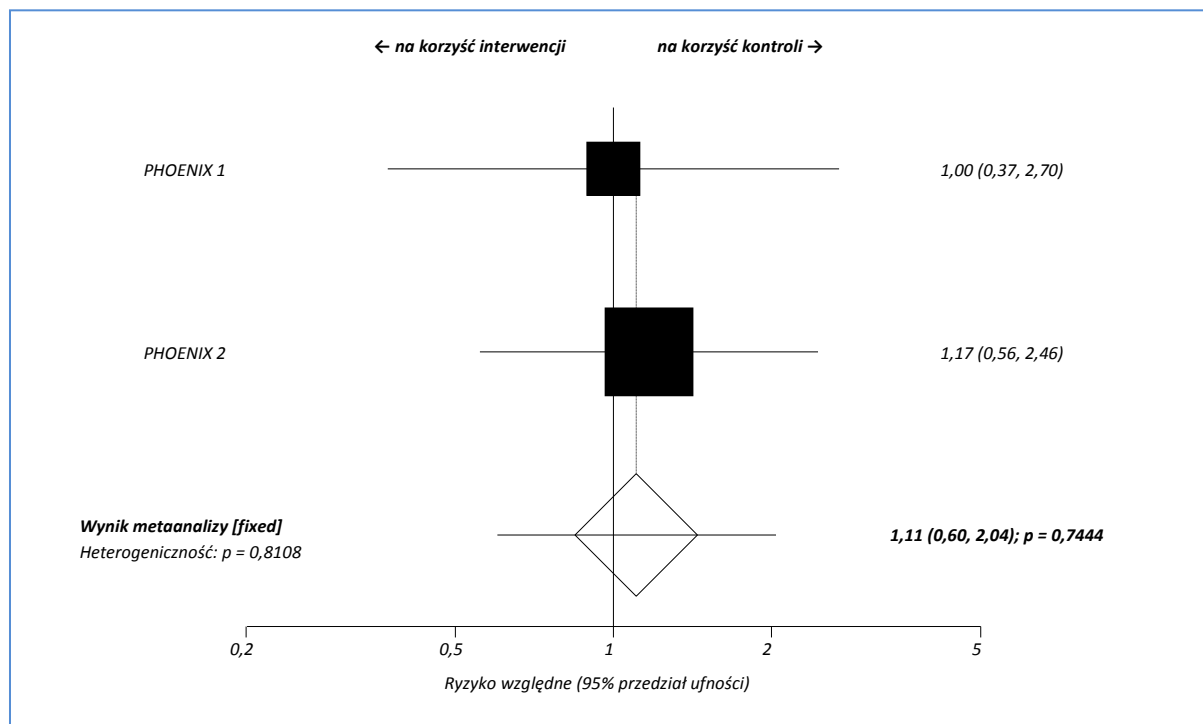
Badanie	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*	
	dawka	N	n	%	N	n		%
PHOENIX 1	45 mg	255	7	2,7%	255	7	2,7%	1,00 (0,37; 2,70); NS
	90 mg	255	6	2,4%				
PHOENIX 2	45 mg	409	14	3,4%	410	12	2,9%	1,17 (0,56; 2,46); NS
	90 mg	411	10	2,4%				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotnie statystycznie.

Odsetki chorych, u których wystąpiły bóle stawów były podobne w grupach otrzymujących ustekinumab oraz w grupach kontrolnych; nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między nimi w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpiły bóle stawów.

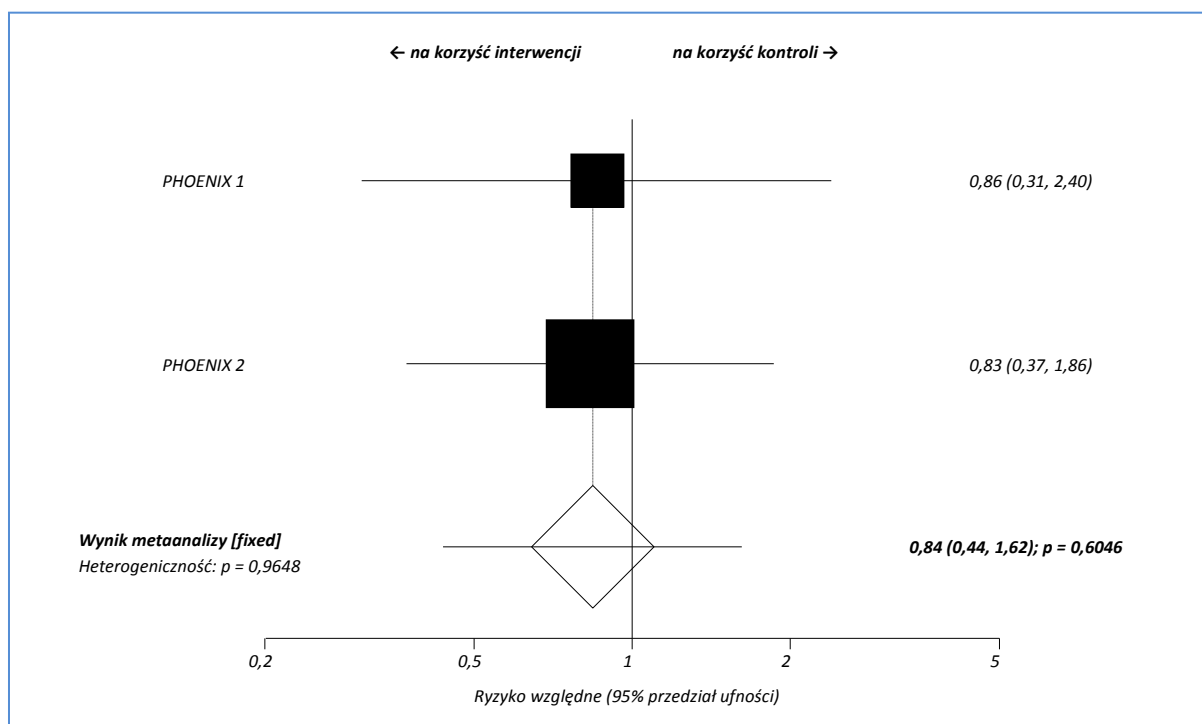
Wykres 33. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne było równe 1,11 (95% CI: 0,60; 2,04); p = 0,7444, co oznacza, że ryzyko wystąpienia bólu stawów w grupie ustekinumabu 45 mg stanowi 111% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik jednak nie przekroczył granicy znaczenia statystycznego.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano bóle stawów, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 34. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wynosi 0,84 (95% CI: 0,44; 1,62); p = 0,6046, co oznacza, że ryzyko wystąpienia dolegliwości bólowych stawów w grupie leczonej ustekinumabem w dawce 90 mg stanowi 84% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej.

2.6.5.6 Kaszel

Powyższy punkt końcowy oceniano w dwóch analizowanych badaniach, PHOENIX 2 oraz PEARL. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel.

Tabela 72. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; badania PHOENIX 2 oraz PEARL; ustekinumab vs placebo.

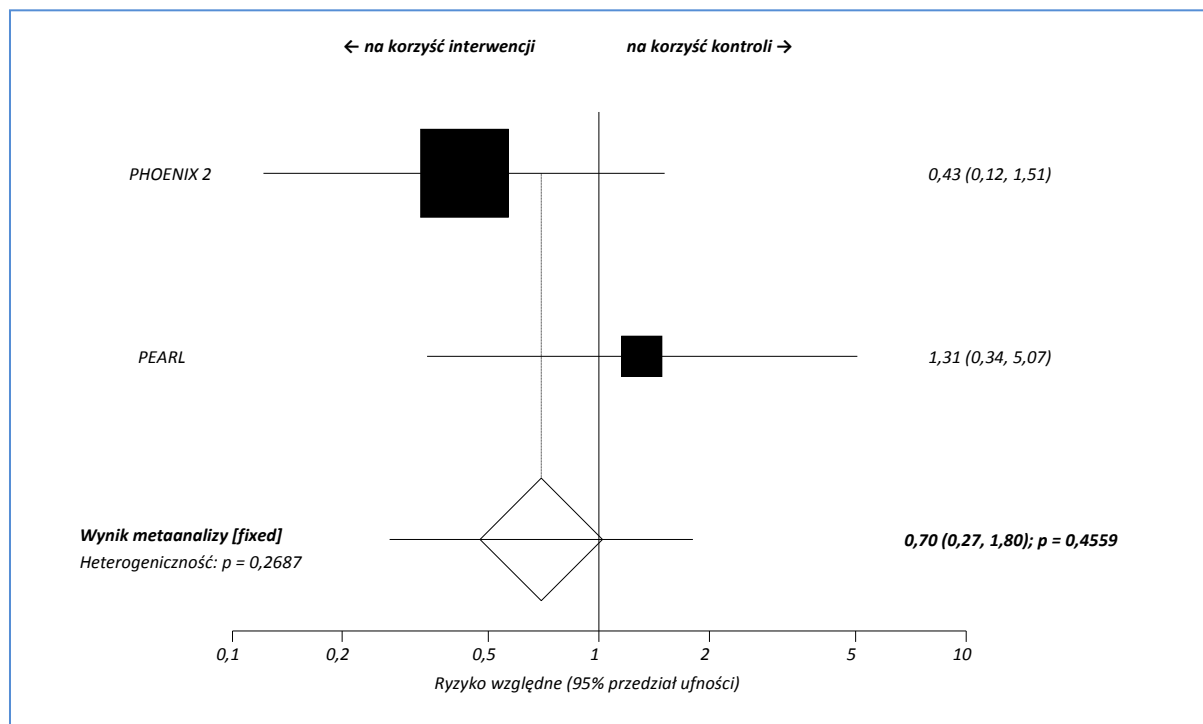
Badanie	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*	
	dawka	N	n	%	N	n		%
PHOENIX 2	45 mg	409	3	0,7%	410	7	1,7%	0,43 (0,12; 1,51); NS
	90 mg	411	4	1,0%		7	1,7%	0,57 (0,18; 1,81); NS
PEARL	45 mg	61	4	6,6%	60	3	5,0%	1,31 (0,34; 5,07); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych, u których wystąpił kaszel był niski w przypadku rozpatrywanych grup i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi aktywną terapię, a kontrolą.

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę danych dotyczących częstości występowania kaszlu w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wykres 35. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpi kaszel; ustekinumab 45mg vs placebo.



Ryzyko wystąpienia kaszlu było o 30% mniejsze w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg, w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,70 (95% CI: 0,27; 1,80), co nie było znamienym statystycznie wynikiem ($p = 0,4559$).

2.6.5.7 Bóle głowy

Częstość występowania dolegliwości bólowych głowy oceniano w dwóch analizowanych badaniach, PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy.

Tabela 73. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; ustekinumab vs placebo.

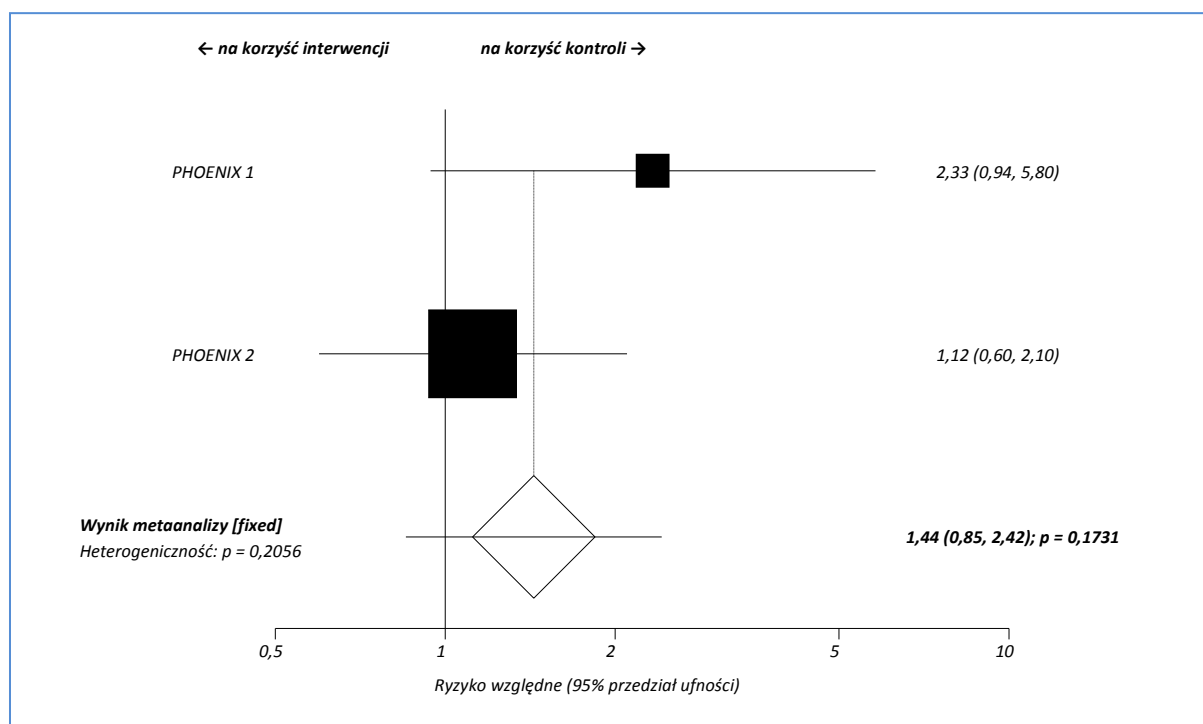
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	14	5,5%	255	6	2,4%	2,33 (0,94; 5,80); NS
	90 mg	255	13	5,1%				
PHOENIX 2	45 mg	409	19	4,6%	410	17	4,1%	1,12 (0,60; 2,10); NS
	90 mg	411	19	4,6%				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach odsetki chorych z bólem głowy były podobne pomiędzy grupami ustekinumabu oraz kontrolą – różnice pomiędzy nimi nie były znamienne statystycznie.

Wykres poniżej przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpiły bóle głowy w trakcie trwania badania.

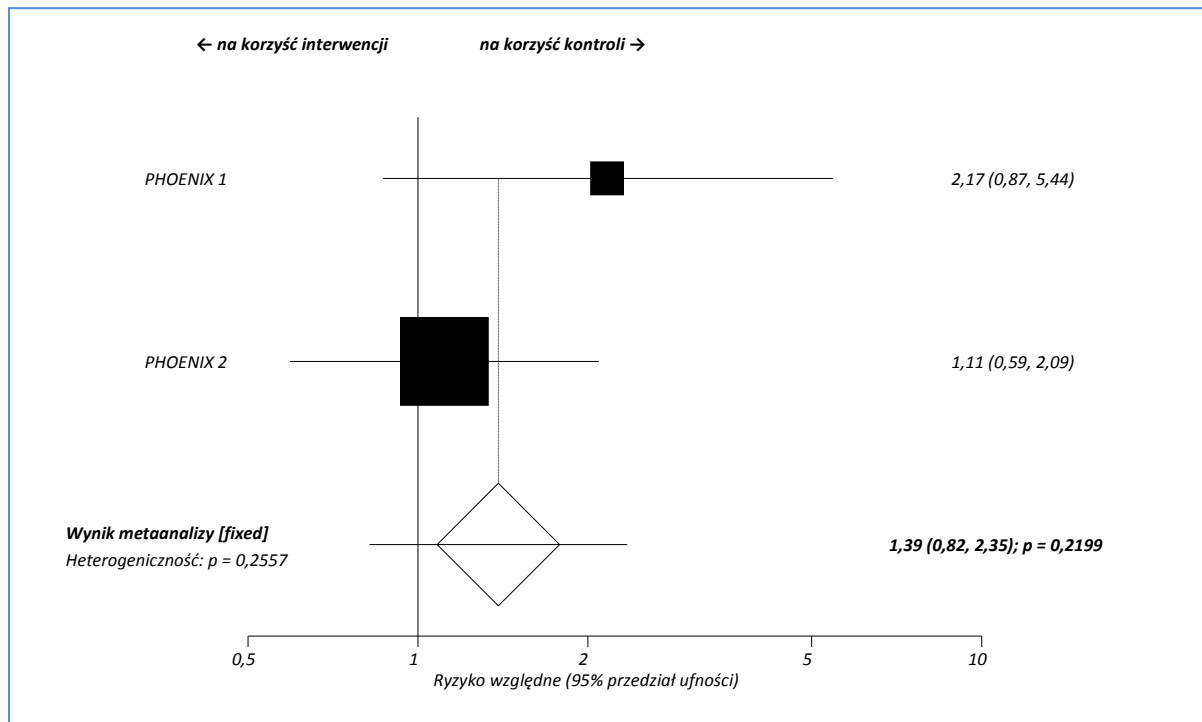
Wykres 36. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza analizowanych badań wykazała, że ryzyko bólu głowy w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg było większe i stanowiło 144% tego ryzyka w grupie placebo: RR = 1,44 (95% CI: 0,85; 2,42); p = 0,1731. Wynik nie był znamieny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpiły bóle głowy w trakcie trwania badania.

Wykres 37. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy dwóch badań wynosiło 1,39 (95% CI: 0,82; 2,35); $p = 0,2199$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia bólu głowy w grupie ustekinumabu w dawce 90 mg, jest większe i stanowi 139% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik nie był znamieny statystycznie.

2.6.5.8 Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Powyższy punkt końcowy oceniano we wszystkich włączonych badaniach. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 74. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	26	10,2%	255	22	8,6%	1,18 (0,69; 2,02); NS
	90 mg	255	21	8,2%				
PHOENIX 2	45 mg	409	30	7,3%	410	29	7,1%	1,04 (0,64; 1,69); NS
	90 mg	411	28	6,8%				

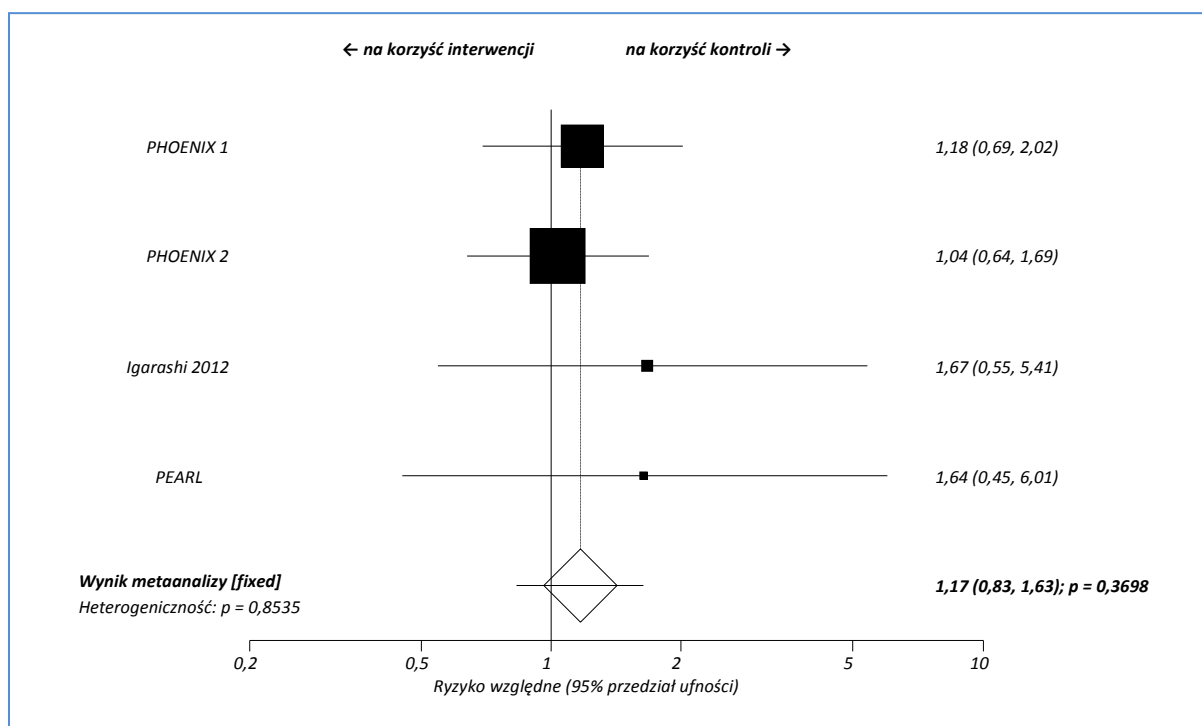
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Igarashi 2012	45 mg	64	10	15,6%	32	3	9,4%	1,67 (0,55; 5,41); NS
	90 mg	62	10	16,1%				
PEARL	45 mg	61	5	8,2%	60	3	5,0%	1,64 (0,45; 6,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości analizowanych badań odsetek chorych z zapaleniem śluzówki nosa i gardła był nieco wyższy w grupie otrzymującej ustekinumab, jednak w żadnym z przeprowadzonych porównań różnice wobec grupy placebo były znamienne statystycznie.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła, przedstawiono na poniższym wykresie.

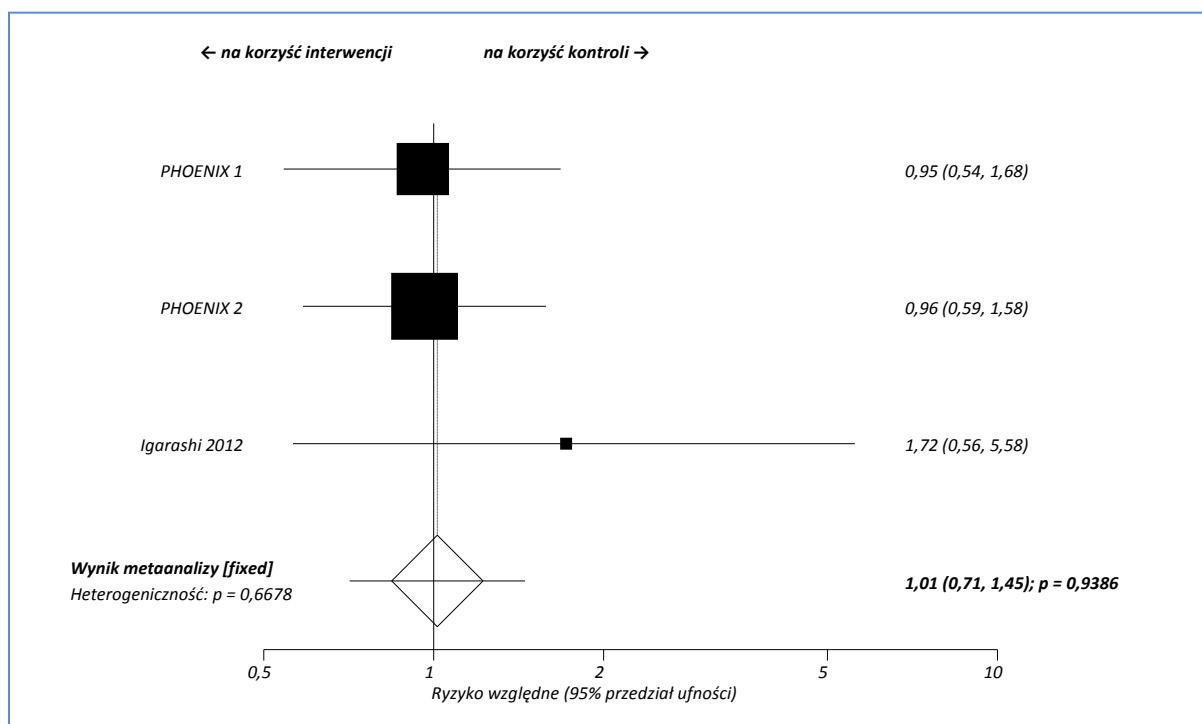
Wykres 38. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza analizowanych badań wykazała, że ryzyko wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg było większe i stanowiło 117% tego ryzyka w grupie placebo: RR = 1,17 (95% CI: 0,83; 1,63); p = 0,3698. Wynik nie był statystycznie istotny.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła.

Wykres 39. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia zapalenia śluzówki (ustekinumab 90 mg vs placebo) wyniosło 1,01 (95% CI: 0,71; 1,45); $p = 0,9386$, co świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła u chorych otrzymujących ustekinumab lub placebo; wynik nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej.

2.6.5.9 Zakażenia górnych dróg oddechowych

Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych oceniano w trzech włączonych badaniach, PHOENIX 1, PHOENIX 2 oraz PEARL. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	18	7,1%	255	16	6,3%	1,13 (0,59; 2,13); NS
	90 mg	255	16	6,3%		1,00 (0,52; 1,93); NS		
PHOENIX 2	45 mg	409	18	4,4%	410	14	3,4%	1,29 (0,66; 2,53); NS
	90 mg	411	12	2,9%		0,86 (0,41; 1,79); NS		
PEARL	45 mg	61	7	11,5%	60	7	11,7%	0,98 (0,38; 2,55); NS

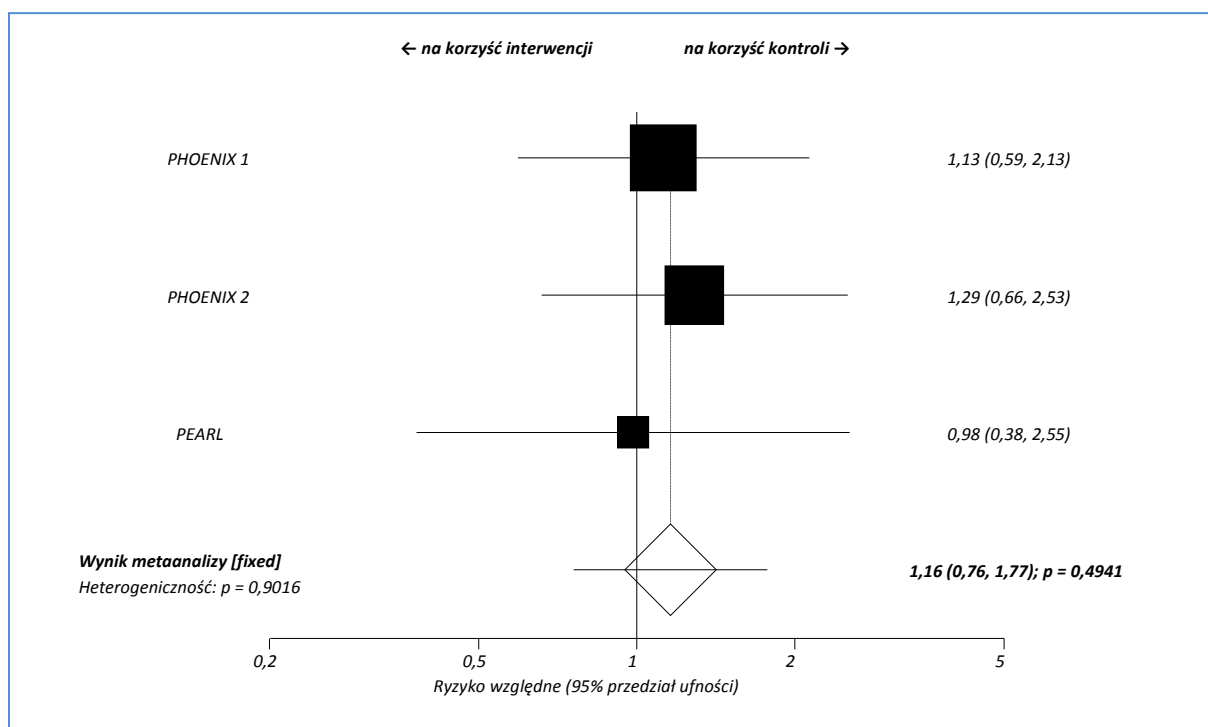
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS – nieistotne statystycznie.

Odsetki chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych były zbliżone w grupach zawierających ustekinumab do tych w grupach kontrolnych w każdym z analizowanych badań i nie stwierdzono pomiędzy tymi grupami znamiennej różnicy statystycznej.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych w trakcie trwania badania.

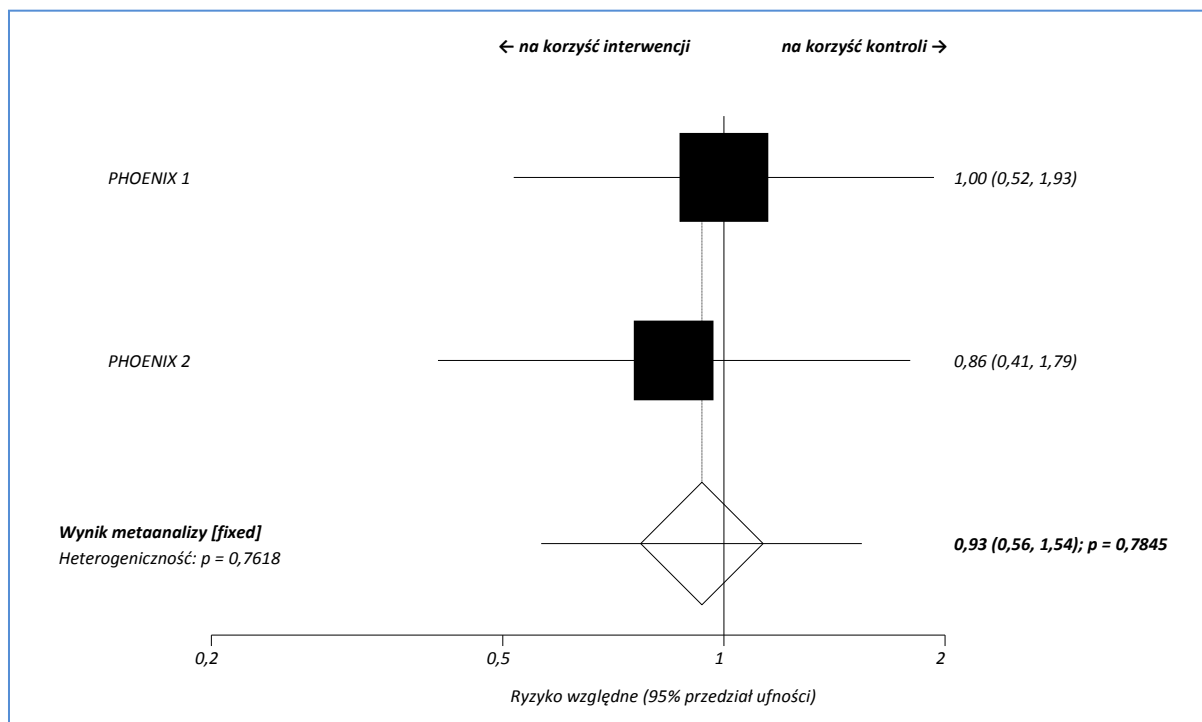
Wykres 40. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza trzech prób klinicznych wykazała, że ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych w grupie ustekinumabu 45 mg stanowiło 116% tego ryzyka w grupie placebo: RR = 1,16 (95% CI: 0,76; 1,77); $p = 0,4941$. Wynik nie był znamieny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych.

Wykres 41. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy dwóch analizowanych prób klinicznych wynosiło 0,93 (95% CI: 0,56; 1,54); p = 0,7845, co oznacza, że ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych po podaniu ustekinumabu w dawce 90 mg jest mniejsze i stanowi 93% tego ryzyka w przypadku placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

2.6.5.10 Zakażenia ogółem

Powyższy punkt końcowy oceniano we wszystkich badaniach włączonych do analizy. W poniższej tabeli przedstawione zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia w czasie trwania badania.

Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	80	31,4%	255	68	26,7%	1,18 (0,90; 1,55); NS
	90 mg	255	66	25,9%				
PHOENIX 2	45 mg	409	88	21,5%	410	82	20,0%	1,08 (0,82; 1,41); NS
	90 mg	411	92	22,4%				
Igarashi	45 mg	64	13	20,3%	32	6	18,8%	1,08 (0,48; 2,58); NS

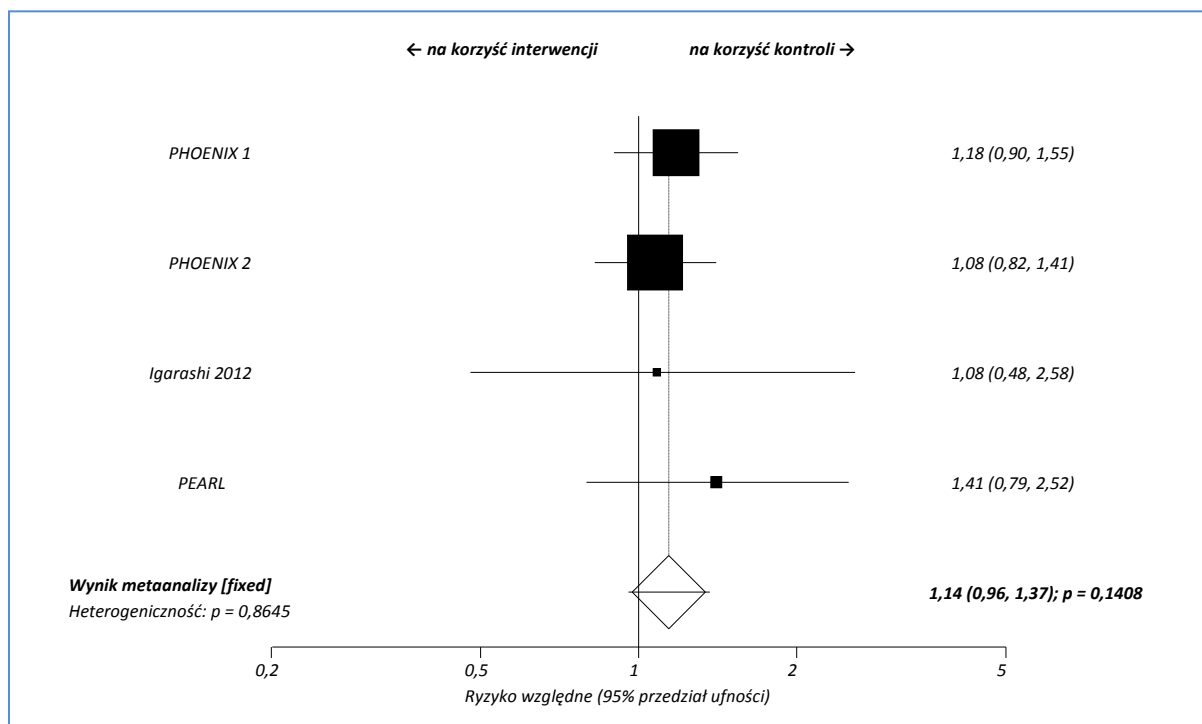
Badanie	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*	
	dawka	N	n	%	N	n		%
2012	90 mg	62	15	24,2%				1,29 (0,58; 3,02); NS
PEARL	45 mg	61	20	32,8%	60	14	23,3%	1,41 (0,79; 2,52); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupach otrzymujących ustekinumab obserwowano nieco wyższą częstość występowania zakażeń, niż w grupach kontrolnych, jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje w trakcie trwania badania.

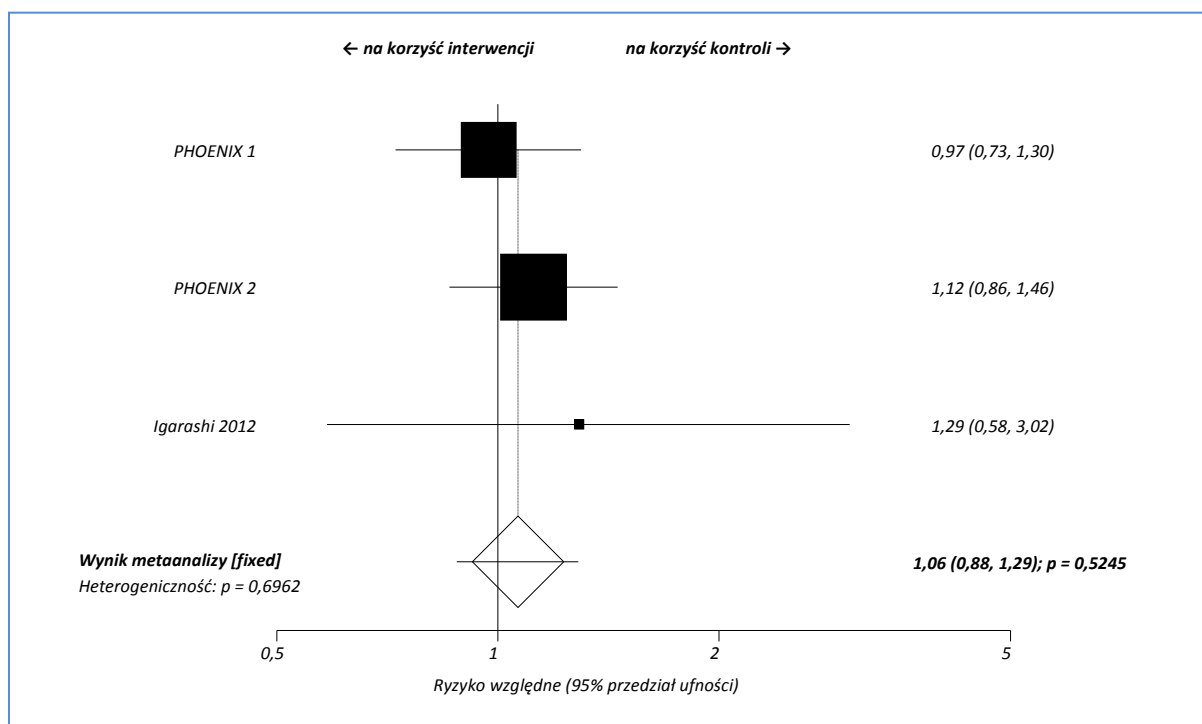
Wykres 42. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników analizowanych badań wskazuje na większe ryzyko wystąpienia infekcji po podaniu 2 wstrzyknięć ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z placebo – ryzyko względne wynosiło 1,14 (95% CI: 0,96; 1,37); $p = 0,1408$. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpiły jakiegokolwiek infekcje w trakcie trwania badania.

Wykres 43. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wyników uwzględnionych prób klinicznych wynosi 1,06 (95% CI: 0,88; 1,29); p = 0,5245, co oznacza, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek infekcji było większe w przypadku grupy otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg i stanowi 106% tego ryzyka w grupie otrzymującej placebo. Wynik jednak nie był znamieny statystycznie.

W badaniu PEARL przedstawiono dodatkowo informację o odsetku chorych, u których wystąpiły zakażenia wymagające leczenia. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zakażenia wymagające leczenia; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PEARL	45 mg	61	5	8,2%	60	3	5,0%	1,64 (0,45; 6,01); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia wymagające leczenia był wyższy niż w grupie kontrolnej (8,2% vs 5,0%), różnice te okazały się nieistotne statystycznie: RR = 1,64 (95% CI: 0,45; 6,01).

2.6.5.11 Poważne zakażenia

Częstość występowania poważnych infekcji w trakcie leczenia ustekinumabem lub placebo oceniano we wszystkich analizowanych badaniach. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy podano w poniższej tabeli.

Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab vs placebo.

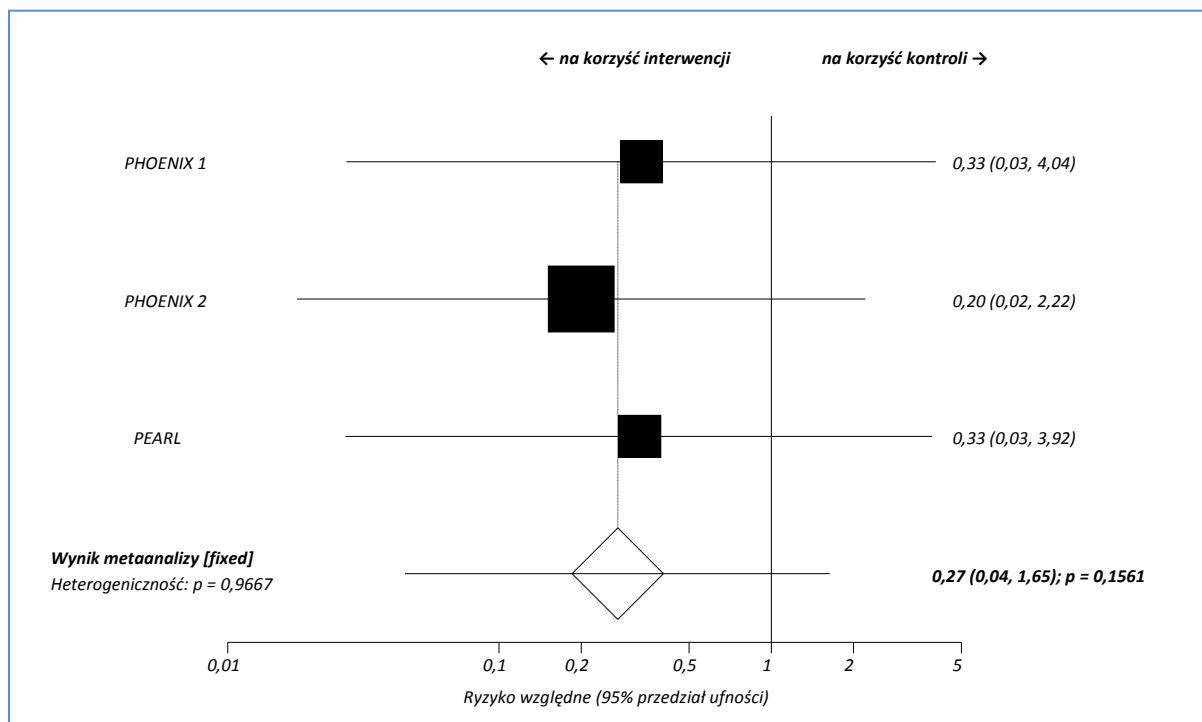
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	0	0,0%	255	1	0,4%	0,33 (0,03; 4,04); NS
	90 mg	255	2	0,8%		2,00 (0,26; 15,21); NS		
PHOENIX 2	45 mg	409	0	0,0%	410	2	0,5%	0,20 (0,02; 2,22); NS
	90 mg	411	1	0,2%		0,50 (0,07; 3,79); NS		
Igarashi 2012	45 mg	64	0	0,0%	32	0	0,0%	NS
	90 mg	62	1	1,6%		1,56 (0,13; 18,83); NS		
PEARL	45 mg	61	0	0,0%	60	1	1,7%	0,33 (0,03; 3,92); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Poważne zakażenia obserwowano rzadko w ocenianych badaniach (< 2%) i nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami leczonymi ustekinumabem a grupą placebo w częstości ich występowania.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpiły poważne infekcje.

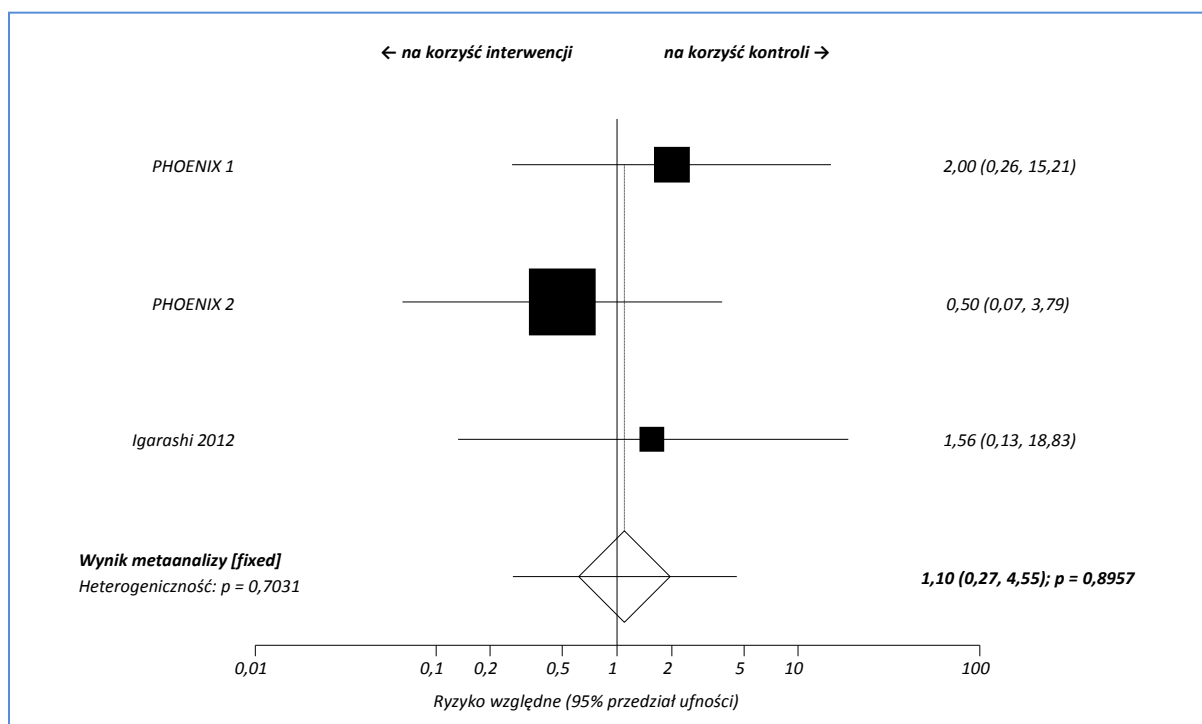
Wykres 44. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wyniosło 0,27 (95% CI: 0,04; 1,65); $p = 0,1561$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia poważnych infekcji jest mniejsze w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowi 27% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano poważne infekcje.

Wykres 45. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wynosiło 1,10 (95% CI: 0,27; 4,55); p = 0,8957, co oznacza, że ryzyko wystąpienia poważnych infekcji w grupie ustekinumabu 90 mg było podobne do tego w grupie placebo.

2.6.5.12 Nowotwory skóry

Na ten punkt końcowy zwrócono uwagę w trzech analizowanych próbach klinicznych, *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* oraz *Igarashi 2012* (w badaniu tym zaznaczono, że chodziło o nowotwory skóry nie będące czerniakami), jednak tylko w próbie *PHOENIX 2* stwierdzono przypadki wystąpienia nowotworów skórnych (w pozostałych dwóch badaniach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia tego typu nowotworów). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane liczbowe dotyczące częstości występowania nowotworu skóry w trakcie trwania badania.

Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór skóry; ustekinumab vs placebo.

Badanie	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*	
	dawka	N	n	%	N	n		%
PHOENIX 2	45 mg	409	0	0%	410	1	0,2%	0,33 (0,03; 4,05); NS
	90 mg	411	1	0,2%		1,00 (0,10; 9,54); NS		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Autorzy badania *PHOENIX 2* odnotowali dwa przypadki rozpoznania nowotworu skóry w trakcie trwania fazy badania porównującej ustekinumab z placebo, po jednym w grupie ustekinumabu 90 mg (rak podstawnokomórkowy) oraz placebo (rak płaskokomórkowy). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie.

2.6.5.13 Nowotwory nie dotyczące skóry

Częstość występowania nowotworów nie dotyczących skóry oceniano w trzech analizowanych badaniach, *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* oraz *Igarashi 2012*, przy czym w badaniu *PHOENIX 1* w żadnej z porównywanych grup, zarówno aktywnego leczenia jak i placebo, nie zdiagnozowano żadnego przypadku raka nie dotyczącego skóry w okresie 12 tygodni obserwacji. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano raka nie dotyczącego skóry w trakcie trwania fazy porównania ustekinumabu z placebo w dwóch pozostałych badaniach.

Tabela 80. Liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór nie dotyczący skóry; ustekinumab vs placebo.

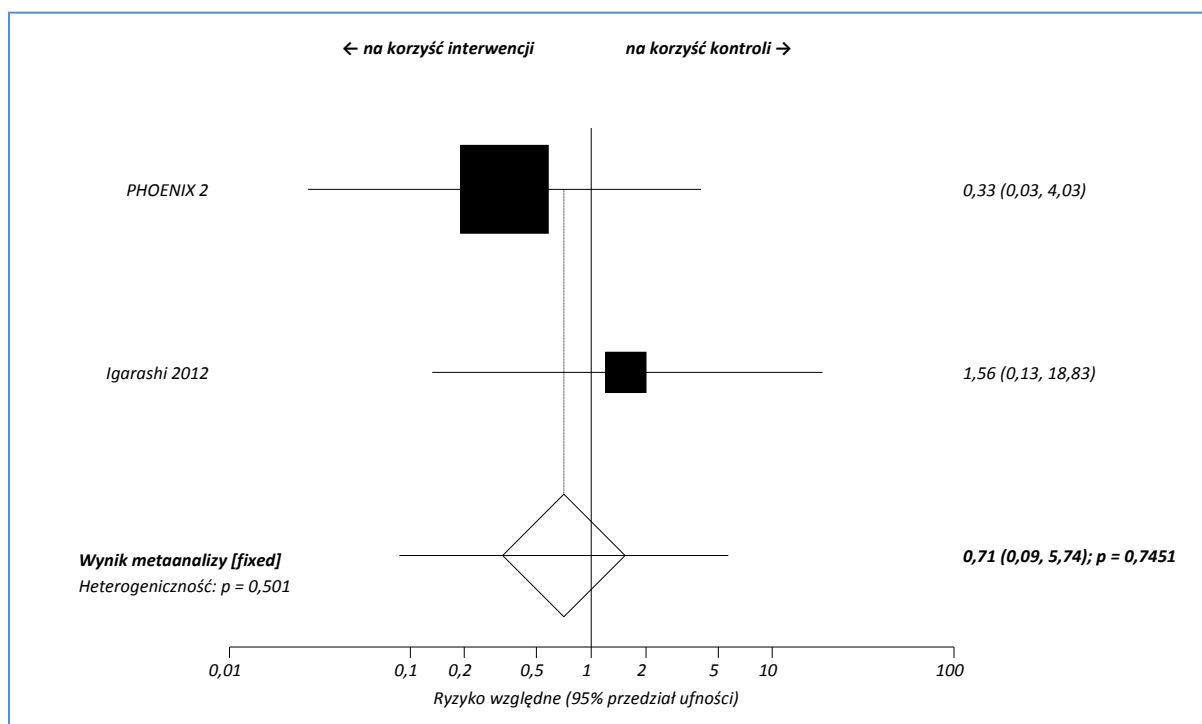
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>PHOENIX 2</i>	45 mg	409	0	0,0%	410	1	0,2%	0,33 (0,03; 4,05); NS
	90 mg	411	0	0,0%				
<i>Igarashi 2012</i>	45 mg	64	0	0,0%	32	0	0,0%	NS
	90 mg	62	1	1,6%				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

W badaniach *PHOENIX 2* oraz *Igarashi 2012* obserwowano pojedyncze przypadki rozpoznania nowotworu innego niż skóry i nie stwierdzono by częstość występowania tego typu nowotworu różniła się pomiędzy analizowanymi grupami.

Dla ustekinumabu w dawce 90 mg możliwe było przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia nowotworów innych niż skórne, w porównaniu do kontroli – wynik obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 46. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór nie dotyczący skóry; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Metaanaliza wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia nowotworów innych niż skórne w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg niż w grupie kontrolnej – RR = 0,71 (95% CI: 0,09; 5,74), ale różnice te nie były znamienne statystycznie ($p = 0,7451$).

2.6.5.14 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Powyższy punkt końcowy oceniano w trzech badaniach włączonych do analizy. W badaniach *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2* zdarzenia sercowo-naczyniowe definiowano jako jakikolwiek poważny przypadek nagłej śmierci sercowej, zawału serca lub udaru. W poniższej tabeli przedstawiono dane liczbowe na temat częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu *Igarashi 2012* z kolei zdarzenia sercowo-naczyniowe definiowano szerzej, wraz ze zdarzeniami neurologicznymi – jako wystąpienie poważnych zdarzeń zdefiniowanych w dokumencie *Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese Edition* w zakresie organów związanych z układem sercowo-naczyniowym i nerwowym. Ponieważ zaobserwowano tylko jedno zdarzenie z tej grupy podczas fazy z obecną grupą kontrolną, którym było wystąpienie zastoinowej niewydolności serca, dane dla tego badania zestawiono razem ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi badań *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*, jednak z uwagi na przedstawione różnice w definicjach nie przeprowadzono metaanaliz.

Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowe; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PHOENIX 1	45 mg	255	1	0,4%	255	0	0,0%	3,00 (0,25; 36,42); NS
	90 mg	255	0	0,0%		0	0,0%	
PHOENIX 2	45 mg	409	0	0,0%	410	0	0,0%	NS
	90 mg	411	1	0,2%		0	0,0%	
Igarashi 2012	45 mg	64	0	0,0%	32	1	3,1%	0,17 (0,01; 2,01); NS
	90 mg	62	0	0,0%		0	0,0%	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W każdym z badań odnotowano pojedyncze przypadki zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach otrzymujących ustekinumab lub placebo. W przypadku badania PHOENIX 2 odnotowano jeden przypadek nagłej śmierci sercowej (nie związanej z chorobą niedokrwienną) u pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową – w grupie ustekinumabu 90 mg. Natomiast w badaniu PHOENIX 1 wystąpił udar u jednego pacjenta z grupy ustekinumabu 45 mg. W badaniu Igarashi 2012 odnotowano natomiast jeden przypadek zastoinowej niewydolności serca w grupie kontrolnej, ponadto autorzy zaznaczyli, że podczas fazy kontrolowanej placebo nie stwierdzono żadnego przypadku śmierci sercowej, zawału mięśnia sercowego bądź udaru. W żadnym z badań nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami ustekinumabu, a kontrolą.

2.6.5.15 Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Odsetek chorych, u których ogółem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia przedstawiono tylko w jednym badaniu, PEARL. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia; badanie PEARL; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
PEARL	45 mg	61	1	1,6%	60	3	5,0%	0,33 (0,05; 2,22); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie chorych, którzy otrzymywali ustekinumab w dawce 45 mg obserwowano mniejszy odsetek chorych z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, niż w grupie kontrolnej (1,6% vs 5,0%), jednak różnice te nie były znamienne statystycznie: RR = 0,33 (95% CI: 0,05; 2,22).

2.6.5.15.1 Rumień w miejscu wstrzyknięcia

Częstość występowania zaczerwienienia w miejscu wkłucia oceniano w badaniu *PHOENIX 2*. Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ten punkt końcowy.

Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił rumień w okolicy wstrzyknięcia; badanie *PHOENIX 2*; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>PHOENIX 2</i>	45 mg	409	6	1,5%	410	1	0,2%	6,01 (0,96; 37,96); NS
	90 mg	411	6	1,5%				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne dla porównania ustekinumabu 45 mg z placebo oraz ustekinumabu 90 mg z placebo wynosi odpowiednio: 6,01 (95% CI: 0,96; 37,96) oraz 5,99 (95% CI: 0,95; 37,77). Oznacza to około 6-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia w przypadku obu grup ustekinumabu w porównaniu do placebo. W żadnym przypadku wynik nie jest statystycznie istotny.

2.6.5.15.2 Częstość reakcji w przeliczeniu na liczbę wkłuć

Dodatkowo w badaniach *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* oraz *Igarashi 2012* podano ogólną częstość reakcji w miejscu wkłucia w grupie ustekinumabu (bez względu na dawkę) i placebo. Autorzy badań nadmienili, że reakcje te były łagodne (z wyjątkiem jednej w badaniu *PHOENIX 2*), nie zaobserwowano żadnego przypadku reakcji anafilaktycznej lub objawów podobnych do choroby posurowiczej. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 84. Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku; ustekinumab vs placebo.

Badanie	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)^
	N*	n**	%	N*	n**	%	
<i>PHOENIX 1</i>	4 559	32	0,7%^	16 063	37	0,2%^	3,05 (1,91; 4,86); NNT = 213 (131; 400)
<i>PHOENIX 2</i>	5 632	56	1,0%	14 919	67	0,4%	2,21 (1,56; 3,15); NNT = 184 (117; 347)
<i>Igarashi 2012</i>	847	7	0,8%	1211	1	0,1%	10,01 (1,61; 62,29); NNT = 135 (62; 440)

* całkowita liczba wkłuć

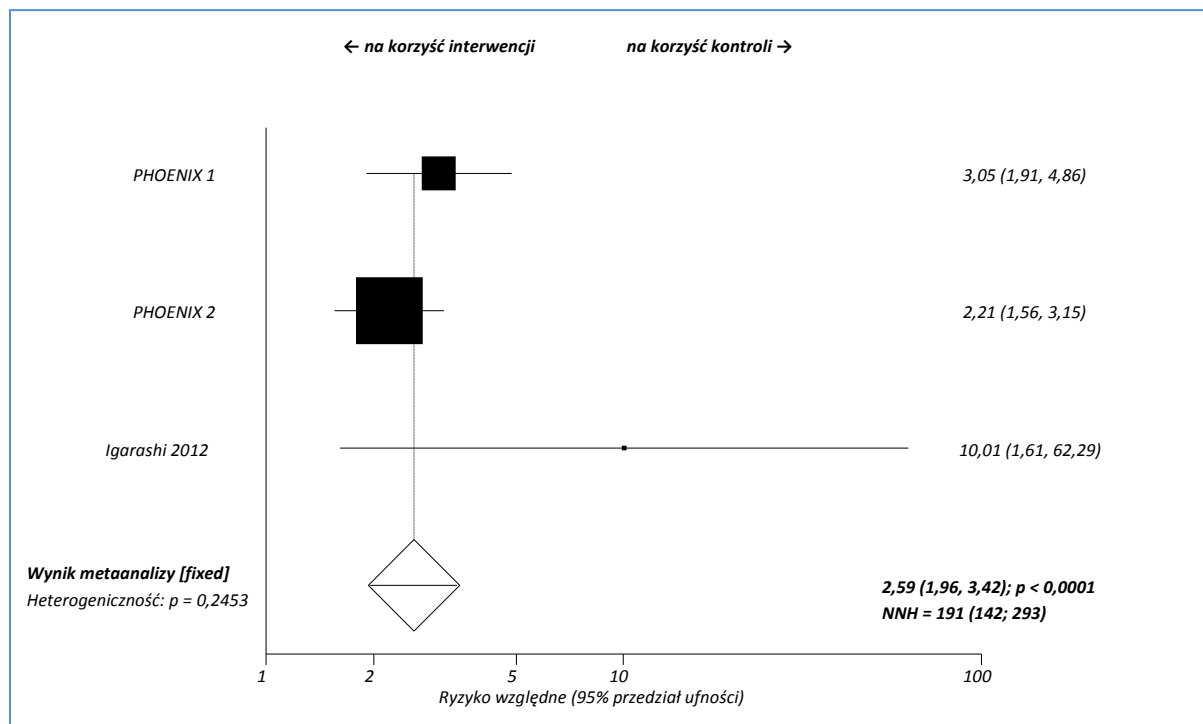
** liczba wkłuć, po których zaobserwowano reakcję skórą w miejscu iniekcji

^ wartość obliczona na podstawie dostępnych danych

W przypadku podania ustekinumabu znamiennie częściej obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, niż w grupie placebo.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby wstrzyknięć ustekinumabu lub placebo, po których zaobserwowano reakcję miejscową w okolicy wkłucia.

Wykres 47. Metaanaliza łącznej liczby wstrzyknięć, po których zaobserwowano reakcję w miejscu wkłucia; ustekinumab vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wynosi 2,59 (95% CI: 1,96; 3,42); $p < 0,0001$, co oznacza, że ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wkłucia jest ponad dwukrotnie większe w przypadku zastrzyków z ustekinumabem w porównaniu do placebo. Wynik jest statystycznie istotny. Podawanie 191 zastrzyków z ustekinumabem zamiast placebo pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy doprowadza do wystąpienia jednej dodatkowej reakcji w miejscu wkłucia; NNH = 191 (95% CI: 142; 293).

2.6.5.16 Pogorszenie objawów łuszczycy

Pogorszenie objawów łuszczycy było działaniem niepożądanym, które przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, *Igarashi 2012* oraz *PEARL*. Dane dotyczące tego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Liczby i odsetki pacjentów z pogorszeniem objawów łuszczycy; ustekinumab vs placebo.

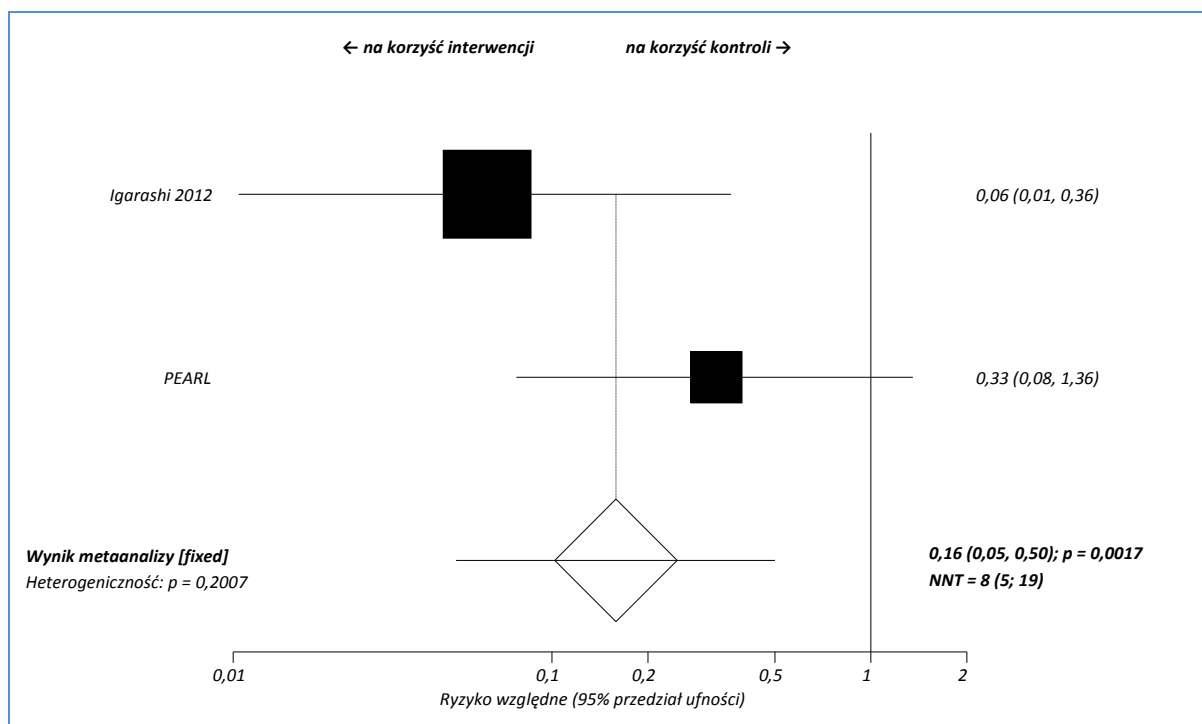
Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Igarashi 2012	45 mg	64	1	1,6%	32	8	25,0%	0,06 (0,01; 0,36); NNT = 5 (3; 10)
	90 mg	62	3	4,8%				
PEARL	45 mg	61	2	3,3%	60	6	10,0%	0,33 (0,08; 1,36); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Igarashi 2012* leczenie ustekinumabem 45 mg oraz 90 mg skutkowało znamienym zmniejszeniem częstości pogorszenia objawów łuszczycy (1,6% oraz 4,8% vs 25,0%), podobne wyniki obserwowano w drugim badaniu (3,3% vs 10,0%), jednak różnice okazały się nieistotne statystycznie.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka pogorszenia objawów łuszczycy u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz placebo.

Wykres 48. Metaanaliza łącznej liczby chorych z pogorszeniem objawów łuszczycy; ustekinumab 45 mg vs placebo.



U chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg ryzyko wystąpienia pogorszenia objawów łuszczycy było znamiennie mniejsze niż w grupie kontrolnej: RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,50), wynik ten był znamienny statystycznie (p = 0,0017). Wskaźnik NNT wyniósł 8 (95% CI: 5; 19), co oznacza że le-

czenie 8 chorych ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo w okresie 12 tygodni pozwala uniknąć jednego dodatkowego przypadku pogorszenia łuszczycy.

2.6.5.17 Normalizacja stężenia białka CRP w 12 tygodniu terapii

Na powyższy punkt końcowy zwrócili uwagę autorzy badania *PHOENIX 1*. Oceny redukcji poziomu białka C-reaktywnego dokonywano u pacjentów, u których wyjściowo te wartości odbiegały od normy (tj. u około 30% wszystkich pacjentów włączonych do badania). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia poziom białka CRP uległ normalizacji.

Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja średniego poziomu białka CRP w 12 tygodniu terapii; *PHOENIX 1* - ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<i>PHOENIX 1</i>	45 mg	77	28	36,4%	77	17	22,1%	1,647 (0,997; 2,761); NS
	90 mg	76	31	40,8%				1,85 (1,14; 3,06); NNT = 6 (4; 25)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

Obliczona korzyść względna dla porównania ustekinumabu 45 mg z placebo wyniosła 1,647 (95% CI: 0,997; 2,761), co oznacza, że prawdopodobieństwo obniżenia poziomu białka CRP w 12 tygodniu leczenia było większe w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowiło około 165% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Wynik nie był istotny statystycznie.

Z kolei dla porównania ustekinumabu 90 mg z placebo obliczona korzyść względna wyniosła 1,85 (95% CI: 1,14; 3,06), co oznacza statystycznie istotnie wyższe prawdopodobieństwo normalizacji poziomu białka C-reaktywnego w przypadku ustekinumabu 90 mg, stanowiące 185% tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Należy podać ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo 6 osobom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek redukcji poziomu białka CRP w 12 tygodniu terapii; NNT = 6 (95% CI: 4; 25).

2.6.5.18 Nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych

Autorzy badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* nie zaobserwowali wpływu terapii ustekinumabem na takie parametry laboratoryjne, jak stężenie glukozy i hemoglobiny A_{1c}, a także poziom neutrofilii i D-dimerów.

W próbie klinicznej *Igarashi 2012* z kolei oceniono częstość występowania wzrostu stężenia trójglicerydów we krwi, wzrostu aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi oraz wzrostu aktywności ALT. Wyniki dla tych parametrów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości określonych parametrów laboratoryjnych; badanie Igarashi 2012; ustekinumab vs placebo.

Badanie	dawka	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
Wzrost stężenia trójglicerydów we krwi	45 mg	64	7	10,9%	32	1	3,1%	3,50 (0,61; 21,49); NS
	90 mg	62	0	0,0%		0,17 (0,01; 2,07); NS		
Wzrost aktywności fosfokinazy kreatyninowej	45 mg	64	1	1,6%	32	1	3,1%	0,50 (0,05; 4,72); NS
	90 mg	62	0	0,0%		0,17 (0,01; 2,07); NS		
Wzrost aktywności ALT	45 mg	64	1	1,6%	32	1	3,1%	0,50 (0,05; 4,72); NS
	90 mg	62	1	1,6%		0,52 (0,06; 4,87); NS		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Igarashi 2012* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania nieprawidłowości określonych parametrów laboratoryjnych, która była stosunkowo niska w analizowanych grupach.

W próbie klinicznej *PEARL* autorzy zaznaczyli, że nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych nie występowały często w trakcie fazy z obecną grupą kontrolną (12 tygodni badania) i częstość ich występowania była podobna w przypadku ustekinumabu 45 mg oraz placebo. Nie stwierdzono wpływu ustekinumabu na stężenie glukozy na czczo.

2.6.5.19 Poszczególne działania niepożądane przedstawione w badaniach *PEARL* oraz *Igarashi 2012*

W badaniu *PEARL* oraz *Igarashi 2012* przedstawiono poszczególne działania niepożądane, których nie raportowano w pozostałych analizowanych badaniach. Dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których wystąpiły te działania niepożądane zestawiono w tabeli poniżej. W przypadku próby *Igarashi 2012* dodatkowo opisano jedynie dwa działania niepożądane, sezonową alergię oraz grzybicę stóp, ale nie stwierdzono żadnego przypadku ich wystąpienia – danych tych nie umieszczono w tabeli.

Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane; badanie PEARL; ustekinumab 45 mg vs placebo.

Działanie niepożądane	Interwencja			Placebo			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Świąd	61	5	8,2%	60	16	26,7%	0,31 (0,12; 0,75); NNT = 6 (4; 20)
Hiperglikemia	61	5	8,2%	60	5	8,3%	0,98 (0,32; 3,04); NS
Eozynofilia	61	2	3,3%	60	2	3,3%	0,98 (0,18; 5,45); NS
Niedokrwistość	61	1	1,6%	60	1	1,7%	0,98 (0,10; 9,30); NS
Wyprysk	61	0	0,0%	60	0	0,0%	NS
Nieprawidłowe funkcje wątroby	61	0	0,0%	60	2	3,3%	0,20 (0,02; 2,13); NS
Łuszczycowe zmiany w stawach	61	0	0,0%	60	3	5,0%	0,14 (0,01; 1,47); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Jedynie w przypadku świądu odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą ustekinumabu 45 mg a placebo – ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było znamienne niższe w grupie ustekinumabu niż w grupie placebo (8,2% vs 26,7%): RR = 0,31 (95% CI: 0,12; 0,75). Lecząc 6 chorych ustekinumabem 45 mg zamiast placebo w okresie 12 tygodni, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia świądu, NNT = 6 (95% CI: 4; 20).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

2.6.5.20 Psychologiczne działania niepożądane

Działania niepożądane związane z funkcjonowaniem psychicznym przedstawiono w publikacji *Langley 2010*, prezentującej dodatkowe wyniki do badania *PHOENIX 2*. Spośród 820 chorych poddanych randomizacji do leczenia ustekinumabem, u 5 (0,6%) odnotowano działania niepożądane w postaci depresji, natomiast u 2 (0,2%) w postaci lęku, przy braku takich zdarzeń w grupie placebo. Wszystkie te zdarzenia były łagodne i nie skutkowały przedwczesnym zakończeniem leczenia. Trzech spośród tych chorych miało wyjściowo depresję w wywiadzie, żaden z nich nie otrzymywał leków przeciwdepresyjnych. Wszystkie przypadki depresji były przejściowe, występowały wcześniej podczas badania (przed 8 tygodniem) i u wszystkich chorych z wyjątkiem jednego były związane z poprawą wyniku PASI. Jeden z dwóch chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg, u których stwierdzono lęk w okresie do 12 tygodnia leczenia miał epizody lęku w wywiadzie według wyniku HADS-A. Obaj pacjenci zgłaszali łagodne przypadki wystąpienia lęku podczas okresu leczenia z kontrolą placebo.

2.6.5.21 Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie dalszych faz badań z randomizacją

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w okresie obserwacji 76 tygodni w badaniu PHOENIX 1, 72 tygodni w próbie Igarashi 2012, 52 tygodni w badaniu PHOENIX 2 oraz 36 tygodni w badaniu PEARL. W badaniach tych przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa od 12 tygodnia (po zakończeniu fazy kontrolowanej placebo), natomiast w próbie Igarashi 2012 przedstawiono łącznie dane dla całego okresu obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane liczbowe o częstotliwości występowania działań niepożądanych w poszczególnych grupach drugiej i trzeciej fazy badania PHOENIX 1.

Tabela 89. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PHOENIX 1.

Punkt końcowy	FAZA II (12-40 tygodni)				FAZA III Losowe przerwanie leczenia (40-76 tygodni)	
	Ustekinumab 45 mg (N = 255)	Ustekinumab 90 mg (N = 251)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N = 123)	Placebo → Ustekinumab 90 mg (N = 120)	Terapia ciągła N = 161	Terapia prze- rwana w 40 tygodniu N = 160
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	27,2	27,5	28,0	28,2	36,0	35,6
Odsetek pacjentów z ≥ 1 AE	146 (57,3%)	161 (64,1%)	79 (64,2%)	69 (57,5%)	108 (67,1%)	121 (75,6%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (7,5%)	28 (11,2%)	9 (7,3%)	9 (7,5%)	22 (13,7%)	21 (13,1%)
Zapalenie nosa i gardła	25 (9,8%)	22 (8,8%)	18 (14,6%)	13 (10,8%)	16 (9,9%)	17 (10,6%)
Bóle stawów	11 (4,3%)	8 (3,2%)	5 (4,1%)	4 (3,3%)	3 (1,9%)	12 (7,5%)
Bóle głowy	10 (3,9%)	8 (3,2%)	6 (4,9%)	1 (0,8%)	6 (3,7%)	4 (2,5%)
Wycofanie z badania z powodu AEs	7 (2,7%)	5 (2,0%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (1,9%)	3 (1,9%)
Poważne AEs	8 (3,1%)	4 (1,6%)	2 (1,6%)	2 (1,7%)	1 (0,6%)	7 (4,4%)
Zakażenia	79 (31,0%)	106 (42,2%)	46 (37,4%)	44 (36,7%)	71 (44,1%)	76 (47,5%)
Poważne zakażenia	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Nowotwór skóry	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Nowotwór nietotyczny skóry	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych wśród pacjentów kolejnych faz badania PHOENIX 1 były podobne w obrębie grup, a także porównywalne do częstości zdarzeń niepożądanych

obserwowanych w fazie porównania z placebo. Zaobserwowano jednak, że całkowita częstość działań niepożądanych różniła się w kolejnych fazach badania, zgodnie z różnym czasem trwania okresu obserwacji. Nie zanotowano wpływu wyższej dawki ustekinumabu na częstość działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do wycofania pacjenta z badania. Ponadto pacjenci otrzymujący ciągłą terapię ustekinumabem nie wykazywali wyższej częstości zdarzeń niepożądanych w porównaniu do pacjentów wycofanych z dalszej terapii w 40 tygodniu. Co więcej bóle stawów zaobserwowano u większej liczby pacjentów, którzy przegrali terapię w 40 tygodniu, w porównaniu do grupy otrzymującej terapię ciągłą (7,5% i 1,5% pacjentów odpowiednio). W okresie obserwacji 76 tygodni nie zaobserwowano żadnego przypadku zakażenia prątkowego, infekcji wywołanej pałeczkami *Salmonella*, a także chłoniaka i choroby demielinizacyjnej. Przeciwciała skierowane przeciwko ustekinumabowi wykryto u 38 (5,1%) spośród 746 pacjentów w okresie 76 tygodni, co jednak nie miało związku z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia leku.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane liczbowe o częstości występowania działań niepożądanych w trakcie całego 72-tygodniowego okresu obserwacji badania *Igarashi 2012*. Dane przedstawiono z podziałem dla chorych leczonych ustekinumabem 45 mg i ustekinumabem 90 mg, nie wyróżniono oddzielnie danych dla chorych otrzymujących placebo w tygodniach 0-12.

Tabela 90. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w całym okresie obserwacji w badaniu Igarashi 2012.

Punkt końcowy	Cały okres obserwacji (0-72 tygodni)	
	Ustekinumab 45 mg (N = 79)	Ustekinumab 90 mg (N = 75)
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	69,1	68,0
Odsetek pacjentów z ≥ 1 AE	76 (96,2%)	74 (98,7%)
Zapalenie nosa i gardła	44 (55,7%)	41 (54,7%)
Zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi	18 (22,8%)	10 (13,3%)
Zwiększona aktywność fosfatazy kreatyninowej we krwi	13 (16,5%)	14 (18,7%)
Alergia sezonowa	9 (11,4%)	12 (16,0%)
Zwiększona aktywność ALT	6 (7,6%)	9 (12,0%)
Grzybica stóp	2 (2,5%)	8 (10,7%)
Nasilenie objawów łuszczycy	3 (3,8%)	5 (6,7%)
Wycofanie z badania z powodu AEs	1 (1,3%)	5 (6,7%)

Punkt końcowy	Cały okres obserwacji (0-72 tygodni)	
	Ustekinumab 45 mg (N = 79)	Ustekinumab 90 mg (N = 75)
Poważne AEs	6 (7,6%)	7 (9,3%)
Zakażenia	51 (64,6%)	55 (73,3%)
Poważne zakażenia	2 (2,5%)	1 (1,3%)
Nowotwory	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Nowotwór skóry inny niż czerniak	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nowotwór nietoczący skóry	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0%)	1 (1,3%)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi było zapalenie nosa i gardła, zwiększone stężenie trójglicerydów i aktywności fosfatazy kreatyninowej we krwi, a także alergia sezonowa, w tym nieżyt nosa. Odsetek pacjentów z przynajmniej jednym działaniem niepożądanym był podobny w grupach otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg i 90 mg (96,2% vs 98,7%). Dane z tego badania wskazują na to, że częstość poszczególnych działań niepożądanych nie różniła się znacznie między mniejszą i większą dawką ustekinumabu. W próbie tej obserwowano natomiast zwiększenie częstości występowania następujących AEs w porównaniu do fazy badania z grupą placebo: działań niepożądanych ogółem, zapalenia nosogardzieli, zwiększonego stężenia trójglicerydów i aktywności fosfatazy kreatyninowej we krwi, a także alergii sezonowej, wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, grzybicy oraz zakażeń. Ogółem częstość działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była niewielka i podobna w pierwszych 12 tygodniach leczenia i w drugiej fazie (tygodnie 12-72), nie stwierdzono różnic pomiędzy dwoma dawkami ustekinumabu. Również częstość poważnych AEs i zakażeń była porównywalna pomiędzy grupami leczonymi mniejszą i większą dawką ustekinumabu, odpowiednio 7,6% vs 9,3% i 64,6% vs 73,3%. W okresie od 28 do 72 tygodnia odnotowano dwa poważne zakażenia. Nie odnotowano żadnych przypadków zakażenia prątkami gruźlicy, prątkami innymi niż gruźlicze i salmonellą. Po zakończeniu fazy kontrolowanej placebo u jednego pacjenta leczonego ustekinumabem 90 mg zdiagnozowano raka szyjki macicy. Nie stwierdzono przypadków chłoniaków. W czasie całego okresu obserwacji nie wystąpiły zgony związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. U jednego pacjenta wystąpił wylew po czwartej dawce ustekinumabu 90 mg. Nie odnotowano przypadków choroby demielinizacyjnej. Wszystkie reakcje w miejscu iniekcji były łagodne i nie wymagały dodatkowego leczenia. Obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi nie była związana z reakcjami w miejscu iniekcji. Nie wystąpiły przypadki reakcji nadwrażliwości ani nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe o częstości występowania działań niepożądanych w poszczególnych grupach terapeutycznych drugiej i trzeciej fazy badania PHOENIX 2.

Tabela 91. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PHOENIX 2.

Punkt końcowy	FAZA II (12-28 tygodni)				FAZA III INTENSYFIKACJA DAWKI (28-52 tygodnie)	
	Ustekinumab 45 mg (N = 407)	Ustekinumab 90 mg (N = 409)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N = 197)	Placebo → Ustekinumab 90 mg (N = 195)	Dawkowanie co 8 tygodni N = 77	Dawkowanie co 12 tygodni N = 81
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	16	16	16,2	16,2	24	24
Odsetek pacjentów z ≥ 1 AE	226 (55,5%)	246 (60,1%)	116 (58,9%)	114 (58,5%)	56 (72,7%)	51 (63,0%)
Bóle stawów	9 (2,2%)	13 (3,2%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)	4 (5,2%)	3 (3,7%)
Kaszel	7 (1,7%)	5 (1,2%)	4 (2,0%)	4 (2,1%)	4 (5,2%)	1 (1,2%)
Bóle głowy	10 (2,5%)	14 (3,4%)	6 (3,0%)	8 (4,1%)	4 (5,2%)	3 (3,7%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	5 (1,2%)	8 (2,0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	5 (6,5%)	2 (2,5%)
Zapalenie nosa i gardła	39 (9,6%)	53 (13,0%)	29 (14,7%)	17 (8,7%)	10 (13,0%)	14 (17,3%)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	39 (9,6%)	31 (7,6%)	17 (8,6%)	19 (9,7%)	8 (10,4%)	7 (8,6%)
Wycofanie z badania z powodu AEs	2 (0,5%)	3 (0,7%)	4 (2,0%)	1 (0,5%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Poważne AEs	8 (2,0%)	4 (1,0%)	6 (3,0%)	2 (1,0%)	2 (2,6%)	6 (7,4%)
Zakażenia	131 (32,2%)	155 (37,9%)	78 (39,6%)	58 (29,7%)	29 (37,7%)	33 (40,7%)
Poważne zakażenia	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Nowotwór skóry	1 (0,2%)	3 (0,7%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Nowotwór niedotyczący skóry	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Autorzy badania PHOENIX 2 podali, że ustekinumab był ogólnie dobrze tolerowany w każdej z grup aktywnego leczenia. Częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych w czasie pozostałych faz badania były podobne do tych obserwowanych w trakcie fazy porównania z placebo. Zauważono jednak, że całkowita częstość działań niepożądanych różniła się w kolejnych fazach badania, wykazując zależność od czasu trwania okresu obserwacji. Autorzy odnotowali jeden zgon w dłuższym okresie obserwacji w grupie przechodzącej z placebo na ustekinumab 45 mg spowodowany zatruciem alkoholowym i zachłyśnięciem.

W trakcie fazy intensyfikacji dawki częstość działań niepożądanych była większa w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni, niż w grupie leczonej co 12 tygodni, podobnie jak częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia leku (u 6,5% vs 2,5% pacjentów odpowiednio). Z kolei częstość poważnych działań niepożądanych była wyższa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni. Nie obserwowano wpływu wyższej dawki ustekinumabu na częstości działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do wycofania pacjenta z badania. W okresie obserwacji 52 tygodni nie zanotowano żadnego przypadku reakcji anafilaktycznej, objawów podobnych do choroby posurowiczej, gruźlicy, chłoniaka lub choroby demielinizacyjnej. U 65 (5,4%) spośród 1202 pacjentów wykryto przeciwciała skierowane przeciwko ustekinumabowi na koniec 52 tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 92. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PEARL.

Punkt końcowy	FAZA II (12-36 tygodni)	
	Ustekinumab 45 mg (N = 59)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N = 55)
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	23,3	24,3
Odsetek pacjentów z ≥ 1 AE	40 (67,8%)	37 (67,3%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (8,5%)	2 (3,6%)
Hiperglikemia	3 (5,1%)	3 (5,5%)
Zapalenie nosa i gardła	8 (13,6%)	3 (5,5%)
Świąd	4 (6,8%)	2 (3,6%)
Kaszel	0 (0,0%)	2 (3,6%)
Eozynofilia	3 (5,1%)	1 (1,8%)
Zaostrzenie objawów łuszczycy	3 (5,1%)	3 (5,5%)
Niedokrwistość	1 (1,7%)	3 (5,5%)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0%)	1 (1,8%)
Wyprysk	3 (5,1%)	2 (3,6%)
Nieprawidłowe funkcje wątroby	5 (8,5%)	4 (7,3%) ¹
Łuszczycowe zmiany w stawach	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wycofanie z badania z powodu AEs	1 (1,6%)	0 (0,0%)
Poważne AEs	2 (3,4%)	5 (9,1%)
Zakażenia	19 (32,2%)	14 (25,5%)

Punkt końcowy	FAZA II (12-36 tygodni)	
	Ustekinumab 45 mg (N = 59)	Placebo → Ustekinumab 45 mg (N = 55)
Poważne zakażenia	0 (0,0%)	3 (5,5%)
Zakażenia wymagające leczenia	5 (8,5%)	7 (12,7%)

¹ u jednego pacjenta z grupy placebo odnotowano nieprawidłowe funkcje wątroby w 12 tygodniu fazy kontrolowanej placebo i potem ponownie w 36 tygodniu.

W dłuższym okresie leczenia (tygodnie 12-36) w badaniu *PEARL* w grupie stosującej ustekinumab nie odnotowano nieproporcjonalnego wzrostu w częstości występowania działań niepożądanych, z wyjątkiem nieprawidłowych funkcji wątroby: 3,3% (n = 2) i 0% (n = 0) w trakcie pierwszych 12 tygodni odpowiednio w grupie placebo i grupie ustekinumabu, a w dłuższym okresie leczenia odsetki te wzrosły do 7,3% (n = 4) i 8,5% (n = 5) odpowiednio w grupach placebo → ustekinumab 45 mg i ustekinumab 45 mg. U jednego pacjenta z grupy placebo odnotowano takie AEs przed oraz po zmianie interwencji z placebo na lek. Zdarzenia te, raportowane u 10 pacjentów, spowodowane były nieprawidłową aktywnością enzymów wątrobowych. Dodatkowo u kolejnych 6 chorych wystąpiły kliniczne lub laboratoryjne AEs związane z nieprawidłową aktywnością ALT lub AST. Pośród 16 pacjentów z nieprawidłowymi funkcjami wątroby, u 11 dodatkowo stosowano terapię INH. Po 12 tygodniu terapii (w drugiej fazie badania) tylko jeden pacjent zakończył leczenie z powodu AEs, otrzymywał on terapię INH. W okresie od 12 do 36 tygodnia u siedmiu chorych wystąpiły poważne działania niepożądane. Nie wykazano związku pomiędzy masą ciała chorych a częstością działań niepożądanych, także poważnych, oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub częstością zakażeń.

W czasie od 12 do 36 tygodnia terapii w grupie ustekinumabu 45 mg odsetek pacjentów z przynajmniej jednym zakażeniem był podobny do tego odnotowanego w czasie do 12 tygodnia (32,2% vs 32,8%), również podobny odsetek chorych wymagał leczenia przeciwbakteryjnego (8,5% vs 8,2%). Poważne zakażenia wystąpiły u 3 pacjentów tylko w grupie placebo → ustekinumab 45 mg. Nie stwierdzono zakażeń oportunistycznych. Spośród 45 pacjentów leczonych dodatkowo INH (profilaktyka przeciwgruźlicza u pacjentów z dodatnim wynikiem testu PPD w trakcie skryningu) u żadnego nie rozwinęła się aktywna gruźlica. U jednego pacjenta z grupy placebo → ustekinumab 45 mg stwierdzono bezobjawową gruźlicę płuc około 2 miesiące po pierwszym podaniu ustekinumabu w 12 tygodniu. Chory otrzymał skojarzone leczenie przeciwgruźlicze i pozostał bezobjawowy – ocena radiologicznych zmian chorobowych w płucach wykazała ich zmniejszenie po zakończeniu leczenia.

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych występowały rzadko, nie wykazano wpływu ustekinumabu na stężenie glukozy na czczo. W czasie od 12 do 36 tygodnia odnotowano jeden dodatkowy

przypadek reakcji w miejscu wstrzyknięcia – był to ból w miejscu iniekcji. Wszystkie reakcje w miejscu podania były łagodne. Nie stwierdzono reakcji anafilaktycznych ani zmian wartości parametrów osocza. W czasie całego badania nie odnotowano wystąpienia zgonów, nowotworów, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych ani efektu z odbicia. Obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi odnotowano u pięciu chorych (4,4%) w 36 tygodniu, nie były one związane z reakcjami w miejscu iniekcji.

2.6.5.22 Ocena bezpieczeństwa w 3-letnim okresie obserwacji badania PHOENIX 1

Dane na temat wyników oceny bezpieczeństwa po 3 latach badania PHOENIX 1 przedstawiono w publikacji *Kimball 2012* oraz doniesieniach konferencyjnych: *Gordon 2011*, *Kimball 2010* oraz *Bissonnette 2010*. W pierwszym z doniesień przedstawiono ocenę w grupie chorych odpowiadających na leczenie, natomiast w drugim – w podgrupie wyróżnionej ze względu na adekwatność interwencji do masy ciała (tzn. włączono chorych otrzymujących 90 mg w przypadku masy > 100 kg, oraz chorych otrzymujących 45 mg przy masie 100 kg i mniej). W ostatnim doniesieniu przedstawiono dodatkowe wyniki oceny parametrów laboratoryjnych w trzyletnim okresie obserwacji.

W trakcie okresu kontrolowanego placebo (tygodnie 0-12) 57,6% i 51,4% chorych leczonych ustekinumabem odpowiednio w dawce 45 i 90 mg miało przynajmniej jedno działanie niepożądane, w porównaniu z 48,2% chorych otrzymujących placebo (*Kimball 2012*). Ustekinumab był generalnie dobrze tolerowany w okresie obserwacji do 3 lat, większość obserwowanych działań niepożądanych była łagodna i nie wymagała zakończenia leczenia. Odsetek chorych zgłaszających przynajmniej jedno działanie niepożądane w okresie do 3 lat był porównywalny w grupie stosującej lek w dawce 45 i 90 mg, odpowiednio 92,1% vs 90,9%. Również AEs prowadzące do zakończenia leczenia raportowano z podobną częstością, odpowiednio 6,9% i 6,4%. W okresie do 3 lat poważne AEs stwierdzono u 9% chorych otrzymujących ustekinumab (odpowiednio 7,9% i 10,1%). Odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia wynosił około 75% (75,7% i 77,1%), poważne zakażenia raportowano u 1,1% pacjentów stosujących dawkę 45 mg i 2,9% przyjmujących dawkę 90 mg. Nowotwory zdiagnozowano odpowiednio u 4,0% i 0,8% pacjentów, a poważne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym u 1,1% i 0,5% chorych. W okresie do 3 lat obserwacji odnotowano 3 zgony. Wśród pacjentów z ustekinumabem wprowadzonym ponownie (po wycofaniu go) 82,8% stosujących dawkę 45 mg i 80,4% przyjmujących 90 mg tego leku odnotowano działania niepożądane, w tym poważne działania niepożądane stwierdzono u 5,4% takich chorych. Z kolei u pacjentów z częściową odpowiedzią leczonych ustekinumabem podawanym co 8 tygodni częstość i rodzaj działań niepożądanych oraz zakażeń (dopasowanie na długość okresu obserwacji) były generalnie podobne przed i po zmianie częstotliwości

dawkowania leku, wskazując na brak związku pomiędzy zwiększonym ryzykiem AEs lub zakażeń a dawkowaniem ustekinumabu co 8 tygodni.

W doniesieniu *Gordon 2011* zaznaczono, że długoterminowe leczenie ustekinumabem było dobrze tolerowane. Po ponownej randomizacji, 87% oraz 83% chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg oraz 90 mg w grupie kontynuującej leczenie, doświadczyło przynajmniej jednego działania niepożądanego, w porównaniu do 93% oraz 92% u chorych przerywających terapię. Analogicznie, poważne działania niepożądane wystąpiły u 3,9% oraz 3,6% chorych kontynuujących leczenie, oraz u 5,5% oraz 10,3% chorych przerywających leczenie (45 mg oraz 90 mg, odpowiednio). Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 5,2% chorych oraz 4,8% chorych z grupy 45 mg oraz 90 mg kontynuujących terapię, oraz u 5,5% i 3,4% z grupy przerywającej leczenie.

Z kolei w doniesieniu *Kimball 2010* zaznaczono, że ogółem u chorych częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 89,2% w grupie chorych kontynuujących leczenie, oraz 95,1% w grupie chorych przerywających leczenie. Częstości te dla działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyniosły analogicznie 6,0% oraz 7,4%, natomiast częstości poważnych działań niepożądanych wyniosły odpowiednio 2,4% oraz 9,9% w grupach kontynuujących leczenie oraz przerywających terapię.

W doniesieniu *Bissonnette 2010* przedstawiono dodatkowe wyniki oceny parametrów laboratoryjnych w okresie obserwacji do 3 lat. Dane te (dla połączonej grupy ustekinumabu) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Zmiany parametrów laboratoryjnych w kolejnych latach leczenia ustekinumabem; badanie PHOENIX 1.

Parametr	Średnia zmiana od wartości wyjściowej w kolejnych latach leczenia		
	1 rok leczenia	2 rok leczenia	3 rok leczenia
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	-0,20	0,00	0,00
Limfocyty ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,09	0,11	0,08
Płytki krwi ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	-13,50	18,00	-29,50
Hemoglobina (g/dl)	-0,10	0,00	-0,10
AST (IU/l)	0,00	-1,00	-2,00
ALT (IU/l)	1,00	1,00	0,00
Bilirubina (mg/dl)	-0,10	-0,10	-0,10
Kreatynina (mg/dl)	0,00	0,10	0,00

Autorzy doniesienia konferencyjnego nie stwierdzili klinicznie istotnych zmian w rozpatrywanych parametrach laboratoryjnych podczas trzyletniego okresu obserwacji. W doniesieniu zaznaczono dodatkowo, że odsetek chorych z wyraźnie zwiększoną aktywnością ALT wynosił 0,4% oraz 0,8% w grupie ustekinumabu oraz placebo, odpowiednio; dla aktywności AST odsetki te wyniosły 0,4% oraz 0,8% w okresie obserwacji do 12 tygodnia. Nie stwierdzono podwyższonych wartości stężenia kreatyniny w tym okresie, w żadnej z rozpatrywanych grup.

2.6.5.23 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania Krueger 2007

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane w grupie ustekinumabu łącznie (bez względu na schemat dawkowania) i placebo, które odnotowano w badaniu *Krueger 2007*.

Tabela 94. Pozostałe działania niepożądane oceniane w badaniu *Krueger 2007*; ustekinumab vs placebo.

Działanie niepożądane	ustekinumab N = 252		placebo N = 67		Ryzyko względne (95% CI)*
	n	%	n	%	
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	19,7		17,9		
Odsetek pacjentów z ≥ 1 AE	200	79%	48	72%	1,11 (0,96; 1,34); NS
Wycofanie z badania z powodu AEs	11	4%	2	3%	1,46 (0,38; 5,83); NS
Ogólnoustrojowe działania niepożądane					
Zapalenie górnych dróg oddechowych	56	22%	14	21%	1,06 (0,65; 1,81); NS
Bóle głowy	35	14%	11	16%	0,85 (0,47; 1,59); NS
Ból	18	7%	2	3%	2,39 (0,65; 9,19); NS
Zapalenie zatok	13	5%	3	4%	1,15 (0,37; 3,72); NS
Uraz	8	3%	4	6%	0,53 (0,18; 1,63); NS
Świąd	17	7%	2	3%	2,26 (0,61; 8,71); NS
Katar	15	6%	3	4%	1,33 (0,43; 4,23); NS
Biegunka	13	5%	0	0%	7,22 (0,76; 71,05); NS
Ból mięśni	12	5%	2	3%	1,60 (0,42; 6,31); NS
Męczliwość	11	4%	1	1%	2,92 (0,51; 17,54); NS
Plamica	13	5%	2	3%	1,73 (0,46; 6,79); NS
Zakażenia dróg moczowych	8	3%	0	0%	4,54 (0,47; 45,50); NS
Nudności	10	4%	3	4%	0,89 (0,27; 2,95); NS
Zapalenie gardła	10	4%	4	6%	0,66 (0,23; 1,97); NS
Ból pleców	10	4%	0	0%	5,63 (0,59; 55,89);

Działanie niepożądane	ustekinumab N = 252		placebo N = 67		Ryzyko względne (95% CI)*
	n	%	n	%	
					NS
Zaostrzenie łuszczycy	3	1%	4	6%	0,20 (0,05; 0,78) NNT = 21 (8; 153)
Zaostrzenie łuszczycowego zapalenia stawów	2	1%	5	7%	0,11 (0,02; 0,47) NNT = 15 (7; 47)
Zakażenia	109	43%	26	39%	1,11 (0,82; 1,58); NS
Poważne działania niepożądane					
Poważne AEs ogółem	9	4%	1	1%	2,39 (0,41; 14,54); NS
Zawał serca	2	2%	0	0%	1,34 (0,12; 14,84); NS
Psychoza spowodowana stosowaniem metamfetaminy	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS
Ból w klatce piersiowej nie związany z sercem	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS
Uraz	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS
Zapalenie tkanki łącznej	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS
Zwłóknienie macicy	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS
Zapalenie płuc	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS
Zawał mózgu	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS
Zaostrzenie łuszczycy	1	< 1%	1	2%	0,27 (0,03; 2,54); NS
Nowotwór skóry	2	1%	1	1%	0,53 (0,07; 4,04); NS
Nowotwór niedotyczący skóry	1	< 1%	0	0%	0,80 (0,07; 9,73); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Przynajmniej jedno działanie niepożądane odnotowano u podobnego odsetka chorych leczonych ustekinumabem (bez względu na schemat podawania) lub otrzymujących placebo (79% vs 72%). Cztery i trzy procent chorych stosujących odpowiednio ustekinumab (bez względu na schemat podawania) lub placebo zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu działań niepożądanych. W obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Obliczone dla poszczególnych działań niepożądanych ryzyka względne wykazały brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą ustekinumabu łącznie i grupą placebo w zakresie występowania

działań niepożądanych takich jak: zapalenie górnych dróg oddechowych, bóle głowy, ból, zapalenie zatok, uraz, świąd, katar, biegunka, ból mięśni, męczliwość, plamica, zakażenia dróg moczowych, nudności, zapalenie gardła, ból pleców i zakażenia.

Wyjątek stanowi zaostrzenie objawów łuszczycy oraz zaostrzenie objawów łuszczycowego zapalenia stawów. Obliczone ryzyko względne zaostrzenia objawów łuszczycy wyniosło 0,20 (95% CI: 0,05; 0,78), co oznacza, że ryzyko zaostrzenia dolegliwości związanych z chorobą jest mniejsze w grupie ustekinumabu (bez względu na schemat leczenia) i stanowi 20% tego ryzyka w grupie placebo. Należy podawać ustekinumab zamiast placebo 21 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej przez okres 20 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku zaostrzenia choroby; NNT = 21 (95% CI: 8; 153). Natomiast oszacowane ryzyko względne zaostrzenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów było o 89% mniejsze u chorych leczonych ustekinumabem (bez względu na schemat leczenia) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, RR = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,47). Wskaźnik NNT = 15 (95% CI: 7; 47) oznacza, że lecząc 15 chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą ustekinumabem przez 20 tygodni zamiast placebo możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku zaostrzenia objawów ŁZS.

W przypadku poważnych działań niepożądanych, które ogółem stwierdzono u 4% chorych leczonych ustekinumabem i 1% chorych z grupy placebo, oszacowane ryzyko wystąpienia było podobne pomiędzy grupami. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi leczonymi ustekinumabem (bez względu na schemat podawania) a stosującymi placebo w ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych (ogółem oraz dla każdego AE oddzielnie).

W tygodniach 0-20 chorzy z grupy placebo otrzymali łącznie 303 iniekcje placebo, 1% (n = 3) wiązało się z wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia. W grupach ustekinumabu chorzy otrzymali ogółem 516 iniekcji placebo i 706 iniekcji ustekinumabu – odpowiednio 3% (n = 14) i 2% (n = 17) podań wiązało się z wystąpieniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji nie różniła się statystycznie znamienne, bez względu na to, czy wstrzykiwane było placebo czy ustekinumab.

2.6.5.23.1 Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania Krueger 2007

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu w badaniu *Krueger 2007* oceniano także w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 36 tygodni. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane liczbowe dotyczące częstości i rodzaju działań niepożądanych, które wystąpiły w badaniu *Krueger 2007*.

Tabela 95. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano działania niepożądane łącznie w okresie 36 tygodni trwania badania Krueger 2007.

Punkt końcowy	placebo N = 67	placebo → ustekinu- mab 90 mg N = 49	cztery grupy aktywnego leczenia usteki- numabem łącznie N = 252
Okres obserwacji	0 – 20 tygodni	20 – 36 tygodni	0 – 36 tygodni
Średni czas trwania okresu obserwacji w tygodniach	17,9	16,9	35,1
Odsetek pacjentów z ≥ 1 AE	48 (72%)	25 (51%)	216 (86%)
Wycofanie z badania z powodu AEs	2 (3%)	0	12 (5%)
Ogólnoustrojowe działania niepożądane			
Zapalenie górnych dróg oddechowych	14 (21%)	6 (12%)	78 (31%)
Bóle głowy	11 (16%)	1 (2%)+	38 (15%)
Ból	2 (3%)	4 (8%)	22 (9%)
Zapalenie zatok	3 (4%)	1 (2%)	20 (8%)
Uraz	4 (6%)	1 (2%)	19 (8%)
Świąd	2 (3%)	0	18 (7%)
Katar	3 (4%)	1 (2%)	18 (7%)
Biegunka	0	1 (2%)	17 (7%)
Ból mięśni	2 (3%)	0	15 (6%)
Męczliwość	1 (1%)	0	14 (6%)
Plamica	2 (3%)	0	14 (6%)
Zakażenia dróg moczowych	0	0	14 (6%)
Nudności	3 (4%)	1 (2%)	13 (5%)
Zapalenie gardła	4 (6%)	2 (4%)	12 (5%)
Ból pleców	0	0	10 (4%)
Zaostrzenie łuszczycy	4 (6%)	0	7 (3%)
Zaostrzenie łuszczycowego zapalenia stawów	5 (7%)	0	3 (1%)
Poważne działania niepożądane			
Poważne AEs ogółem	1 (1%)	1 (2%)	13 (5%)
Zawał serca	0	0	2 (1%)
Psychoza spowodowana stosowaniem metamfetaminy	0	0	2 (1%)

Punkt końcowy	placebo N = 67	placebo → ustekinu- mab 90 mg N = 49	cztery grupy aktywnego leczenia usteki- numabem łącznie N = 252
Zaburzenia tętnicy wieńcowej	0	0	1 (< 1%)
Ból w klatce piersiowej nie związany z sercem	0	0	1 (< 1%)
Uraz	0	0	1 (< 1%)
Zapalenie tkanki łącznej	0	0	1 (< 1%)
Zwłóknienie macicy	0	0	1 (< 1%)
Uzależnienie od leków	0	0	1 (< 1%)
Niewydolność serca	0	0	1 (< 1%)
Przepuklina wrodzona	0	0	1 (< 1%)
Zakażenie wirusowe	0	0	1 (< 1%)
Zapalenie płuc	0	0	1 (< 1%)
Zakażenie dróg moczowych	0	0	1 (< 1%)
Zawał mózgu	0	0	1 (< 1%)
Zaostrzenie łuszczycy	1 (2%)	0	1 (< 1%)
Wzrost aktywności enzymów wątrobo- wych	0	1 (2%)	0
Zakażenia	26 (39%)	11 (22%)	142 (56%)
Nowotwór skóry	1 (1%)	1 (2%)	2 (1%)
Nowotwór niedotyczący skóry	0	0	1 (< 1%)

W badaniu *Krueger 2007* częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po 20 tygodniu terapii, kiedy to pacjenci z grupy placebo otrzymali dodatkowe podanie ustekinumabu w dawce 90 mg, były porównywalne do zdarzeń obserwowanych w fazie porównania z placebo. Nie zanotowano związku pomiędzy wyższymi dawkami ustekinumabu i wyższą częstością działań niepożądanych lub infekcji. Dodatkowo autorzy badania podali, że u 12 (4%) spośród 293 pacjentów aktywnie leczonych wykryto w surowicy przeciwciała skierowane przeciwko ustekinumabowi w okresie 52 tygodni obserwacji. Jednak jak podają autorzy, ani obecność tych przeciwciał ani ich poziom nie miały związku z występowaniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku. Reakcje w miejscu iniekcji nie były częste i występowały z podobną częstością bez względu na rodzaj podawanej interwencji (placebo, ustekinumab).

2.6.5.24 Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań II oraz III fazy

W badaniu *Lebwohl 2012* przedstawiono wyniki długoterminowej (do 3 lat) oceny bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu, którą wykonano na podstawie danych uzyskanych z badań II (*Krueger 2007*) oraz III fazy (*PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT*). Dodatkowe wyniki dla tego badania zamieszczono w publikacji *Gordon 2012*, gdzie przedstawiono szczegółowe informacje na temat zakażeń oraz występowania nowotworów podczas długotrwałego okresu obserwacji, a także w publikacji *Reich 2011a*, gdzie z kolei przedstawiono działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym. Odnaleziono również jedną publikację pełnotekstową oraz dwa doniesienia konferencyjne, uaktualniające wspomniane analizy długoterminowe o wyniki po 4 latach obserwacji (*Reich 2012a* oraz *Kimball 2012a, Papp 2012,*). Dane na temat częstości występowania działań niepożądanych (liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Liczba zdarzeń poszczególnych działań niepożądanych na 100 pacjento-lat; łączna analiza badań II i III fazy do 3 lat obserwacji (*Lebwohl 2012*).

Działanie niepożądane	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
	Ustekinumab 45 mg N = 1319 (2184 pacjento-lat)	Ustekinumab 90 mg N = 1906 (2598 pacjento-lat)
Działania niepożądane ogółem	305,2	305,9
Stan zapalny śluzówki nosa i gardła	27,2	27,4
Zakażenia górnych dróg oddechowych	22,1	21,3
Ból głowy	11,3	11,3
Bóle stawów	7,0	6,5
Bóle pleców	6,2	6,1
Grypa	6,1	5,8
Zapalenie zatok	5,5	5,4
Zakażenia	113,7	111,2
Działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia*	2,8	2,9
Poważne działania niepożądane	6,8	8,2
Pogorszenie objawów łuszczycy	1,2	1,4
Łuszczycowe zapalenie stawów	1,5	1,2
Astma	0,6	1,0
Atopowe zapalenie skóry	0,0	0,0
Sezonowa alergia	1,2	0,5

* w przypadku tego punktu końcowego przedstawione wyniki dotyczą liczby chorych ze zdarzeniem w przeliczeniu na 100 pacjento-lat.

Przeciętny okres obserwacji chorych z grupy ustekinumabu w dawce 45 mg wyniósł 86,1 tygodni, podczas gdy w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg – 70,9 tygodni. W okresach tych zaobserwowano ogółem 305,2 działań niepożądanych/100 pacjento-lat w grupie otrzymującej mniejszą dawkę ustekinumabu, oraz 305,9/100 pacjento-lat w grupie otrzymującej większą dawkę leku. Działania niepożądane obserwowane w dłuższym okresie obserwacji były podobne do tych odnotowanych podczas fazy kontrolowanej placebo i spośród zwykłych działań niepożądanych najczęściej obserwowano zapalenie śluzówki jamy nosowej oraz gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy. Często obserwowano również zakażenia (około 113 zdarzeń na 100 pacjento-lat). Nie stwierdzono, by dawka ustekinumabu miała wpływ na częstość występowania działań niepożądanych – częstość ich występowania stabilizowała się lub ulegała zmniejszeniu w trakcie terapii, nie odnotowano również by toksyczne efekty leczenia kumulowały się w czasie.

W publikacji *Lebwohl 2012* przedstawiono również informacje o częstości występowania poważnych działań niepożądanych – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 97. Liczba zdarzeń poszczególnych poważnych działań niepożądanych na 100 pacjento-lat; łączna analiza badań II i III fazy do 3 lat obserwacji (Lebwohl 2012).

Poważne działanie niepożądane	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
	Ustekinumab 45 mg N = 1319 (2184 pacjento-lat)	Ustekinumab 90 mg N = 1906 (2598 pacjento-lat)
Zakażenia	0,6	1,4
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	0,8	1,3
Zaburzenia przewodu pokarmowego	0,6	0,8
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z procedurą podawania leku	0,6	0,6
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku	0,3	0,6
Nowotwory*	0,7	0,5
Zaburzenia układu nerwowego	0,5	0,4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	0,2	0,4
Zaburzenia nerek i układu moczowego	0,5	0,3
Zaburzenia tkanki łącznej i układu mięśniowo-szkieletowego	0,5	0,2
Zaburzenia psychiatryczne	0,4	0,2
Zaburzenia naczyniowe	0,2	0,2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0,1	0,2
Inne zaburzenia**	0,6	0,9

* w przypadku tego punktu końcowego przedstawione wyniki dotyczą liczby chorych ze zdarzeniem w przeliczeniu na 100 pacjento-lat;

** inne zaburzenia obejmowały ogólnoustrojowe zaburzenia układu krwionośnego oraz limfatycznego, schorzenia dziedziczne, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia układu dokrewnego, zaburzenia wzroku, zaburzenia układu odpornościowego, konieczność badania lekarskiego, łagodne nowotwory, zdarzenia związane z ciążą, położeniem oraz okresem perinatalnym, zaburzenia układu rozrodczego, zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, zabiegi medyczne i chirurgiczne.

Najczęściej obserwowanymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (0,6 oraz 1,4 zdarzeń na 100 pacjento-lat odpowiednio dla ustekinumabu 45 oraz 90 mg) oraz zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (0,8 oraz 1,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio). Częstość występowania głównych zdarzeń sercowo naczyniowych, jak śmierć sercowo-naczyniowa, zawał mięśnia sercowego czy udar, wyniosła 0,6 oraz 0,3 zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla grup otrzymujących 45 mg ustekinumabu, oraz 90 mg tego leku.

Częstość występowania nowotworów (z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry) wyniosła 0,7 oraz 0,5 zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla dawki 45 mg oraz 90 mg. W okresie obserwacji do 3 lat odnotowano 10 przypadków zgonów u chorych leczonych ustekinumabem – wszystkie z wyjątkiem jednego zostały uznane za niezwiązane z leczeniem. Porównanie obserwowanej liczby zgonów z oczekiwaną (oszacowaną na podstawie danych dla populacji ogólnej) nie wykazało, by leczenie ustekinumabem zwiększało śmiertelność wśród leczonych chorych: standaryzowany wskaźnik śmiertelności (obserwowane zgony/oczekiwane zgony) wyniósł 0,37 (95% CI: 0,18; 0,68).

W długoterminowym okresie obserwacji nie stwierdzono gruźlicy lub choroby demielizacyjnej u leczonych chorych, jednak stwierdzono infekcję HIV retrospektywnie u jednego 25-letniego pacjenta. Chory został hospitalizowany z podejrzeniem procesów demielizacyjnych, jednak nie zdiagnozowano tej choroby. Pacjent ostatecznie zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej powstałej w wyniku sepsy. Dodatkowo, dane zgromadzone po 2 latach badania *PHOENIX 2* wykazały jeden przypadek odwracalnej tylnej leukoencefalopatii u 65 letniej kobiety z chorobą alkoholową w wywiadzie. Objawy ustąpiły w ciągu 24 godzin. W okresie obserwacji nie odnotowano istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych u leczonych chorych.

Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko ustekinumabowi była niska i w badaniach trzeciej fazy wynosiła około 3,8%-5,4%, obecność tych przeciwciał nie była związana z występowaniem reakcji w miejscu podania leku.

Ustekinumab nie powodował uszkodzeń płodu w testach na zwierzętach, jednak brak wiarygodnych badań o jego wpływie na ciążę u ludzi. Do 31 grudnia 2010 roku odnotowano 31 przypadków ciąży u chorych leczonych tym lekiem w analizowanych badaniach, z okresem obserwacji do 4 lat. Nie stwierdzono przypadków śmierci płodu lub defektów u noworodków.

W publikacji *Gordon 2012* przedstawiono szczegółowe informacje na temat częstości występowania zakażeń oraz nowotworów. W okresie obserwacji do 3 lat, częstość występowania zakażeń była stabilna dla obu dawek ustekinumabu i wyniosła dla dawki 45 mg 113,7 (95% CI: 109,3; 118,3) zdarzeń/100 pacjento-lat oraz 111,2 (95% CI: 107,2; 115,3) dla dawki 90 mg, nie stwierdzono by częstości zakażeń zależały od wielkości dawki. Częstość występowania zakażeń wymagających leczenia antybakteryjnego, która była porównywalna pomiędzy grupami leczenia w okresie z kontrolą placebo, pozostała stabilna w dłuższym okresie obserwacji. Ponad 90% obserwowanych zakażeń miało charakter łagodny do umiarkowanego. Ogółem, wyniki obserwacji nie wykazały istotnego wpływu ustekinumabu na częstość występowania zakażeń.

Oszacowana w publikacji *Gordon 2012* częstość występowania poważnych zakażeń w okresie obserwacji do 3 lat wyniosła 0,82 (95% CI: 0,49; 1,30) w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg oraz 1,50 (95% CI: 1,07; 2,05) w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg. Nie stwierdzono by poważne zakażenia występowały częściej u pacjentów z masą ciała 100 kg lub mniejszą, ani by były wyższe we wcześniejszych punktach czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami leku. Częstość występowania poważnych zakażeń była stała (dawka 90 mg) lub uległa zmniejszeniu (dawka 45 mg) pomiędzy kolejnymi latami leczenia, co sugeruje, że długoterminowe stosowanie ustekinumabu nie zwiększa ryzyka poważnych zakażeń. Ponadto, obserwowane w badaniu częstości zakażeń nie różniły się od oczekiwanej częstości zakażeń w populacji chorych z łuszczycą zwyczajną w USA, leczonych konwencjonalną terapią. W ciągu terapii trwającej do 3 lat, 0,48% (15/3117) chorych z poważnymi zakażeniami przerwało leczenie ustekinumabem, jednak nie stwierdzono związku pomiędzy poważnymi zakażeniami a czasem trwania terapii ustekinumabem. Poza jednym potencjalnym przypadkiem oportunistycznego zakażenia (półpasiec) po 3 dniach od podania pierwszej dawki leku, nie zaobserwowano żadnych innych przypadków oportunistycznych zakażeń, gruźlicy, zakażeń prątkami innymi niż gruźlicze, ogólnoustrojowych zakażeń grzybiczych oraz przypadków salmonellozy. Autorzy publikacji zaznaczyli jednak, że u jednego chorego biorącego udział w azjatyckim badaniu *PEARL*, nastąpiła reaktywacja prątków gruźlicy po 2 dawkach ustekinumabu.

Autorzy publikacji *Gordon 2012* przedstawili również szczegółowe dane dotyczące częstości występowania nowotworów. Częstość ta pozostawała stabilna w ciągu 3 lat obserwacji. W okresie tym 1,9% chorych (61/3225) miało nowotwór, przy czym najczęściej obserwowano nowotwory skóry nie będące czerniakami (55,7%, 34/61). W przeliczeniu na 100 pacjento-lat, częstość występowania nowotworów ogółem wyniosła 1,30, więc była podobna do tej obserwowanej podczas okresu z kontrolą placebo (0,99 chorych na 100 pacjento-lat) i nie większa niż 1,70 na 100 pacjento-lat obserwowanych w grupie placebo podczas fazy z grupą kontrolną. Podobnie, częstości występowania nowotworów

skóry nie będących czerniakami oraz częstość występowania innych nowotworów rozpatrywanych oddzielnie była podobna do tej obserwowanej w czasie fazy badań z grupą kontrolną i nie zwiększała się wraz ze wzrostem czasu ekspozycji na oceniany lek. Nie stwierdzono również by częstość występowania nowotworów w grupie ustekinumabu 45 mg (1,33 zdarzeń/100 pacjento-lat) różniła się od częstości ich występowania w grupie otrzymującej wyższą dawkę leku (1,24 zdarzeń/100 pacjento-lat).

Wśród 27 przypadków nowotworów innych niż nowotwory skóry nie będące czerniakiem obserwowano raka prostaty (n = 9), piersi (n = 3), czerniaka (n = 3), raka jelita grubego (n = 2), raka nerki (n = 2), oraz nowotwory głowy i szyi (n = 2). Porównanie częstości występowania nowotworów innych niż nowotwory skóry nie będące czerniakami z częstością występowania tych nowotworów w populacji ogólnej USA (dopasowanej pod względem wieku, płci i rasy do populacji analizowanych badań) nie wykazało znamienych statystycznie różnic – standaryzowany stosunek obu tych częstości wyniósł 1,05 (95% CI: 0,69; 1,53).

Wśród 34 chorych z nowotworami skóry nie będącymi czerniakami, u 25 stwierdzono raka podstawonokomórkowego skóry, u 6 raka kolczystokomórkowego skóry, natomiast u 3 chorych stwierdzono oba rodzaje tych nowotworów jednocześnie. Częstość występowania nowotworów skóry innych niż czerniaki była około 3-krotnie wyższa u chorych otrzymujących terapię PUVA, niż u chorych, którzy nigdy nie stosowali tej terapii: 2,2% vs 0,7% (p = 0,0007) – różnic takich nie stwierdzono w przypadku otrzymywania innych terapii, w tym UVB, cyklosporyny, metotreksatu lub terapii anty-TNF.

W publikacji *Reich 2011a* przedstawiono z kolei szczegółowe dane związane z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z badań II i III fazy w okresie obserwacji do 3 lat. Częstości występowania głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał, udar lub śmierć sercowo-naczyniowa) były podobne w całym okresie obserwacji, i odnotowano 21 takich zdarzeń u 19 chorych (0,6%, 19/3117), co dało łącznie częstość rzędu 0,44 (95% CI: 0,27; 0,67) zdarzeń na 100 pacjento-lat; 0,60 (95% CI: 0,32; 1,02) w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg oraz 0,31 (95% CI: 0,13; 0,61) w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg.

Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia (metoda Kaplana-Meiera) wskazywała na niską (< 1%) częstość występowania zawału oraz udaru, z niewielkim wzrostem w ciągu 3-letniego okresu leczenia. W porównaniu do oczekiwanej, częstość występowania zawału lub udaru była porównywalna w okresie do 28 tygodni, i niższa w późniejszym. Standaryzowany stosunek częstości występowania zawału oraz udaru u chorych z analizowanych badań leczonych ogólnie ustekinumabem (obie dawki), do oczekiwanej częstości w populacji ogólnej lub w populacji chorych na łuszczycę wynosił odpo-

wiednio 0,34 (95% CI: 0,20; 0,55) oraz 0,52 (95% CI: 0,31; 0,84), wskazując na znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia tych zdarzeń u chorych otrzymujących ustekinumab.

Odnaleziono również jedną publikację i dwa doniesienia konferencyjne, uaktualniające wspomniane analizy długoterminowe o wyniki po 4 latach obserwacji – dla populacji 3117 chorych (6791 pacjentolat). Ogółem 1650 pacjentów było leczonych ustekinumabem przynajmniej 2 lata, 1129 przynajmniej 3 lata i 619 przynajmniej 4 lata. W publikacji *Reich 2012a* przedstawiono dane na temat częstości działań niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat, w tym również działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu, w doniesieniach *Kimball 2012a* oraz *Papp 2012* przedstawiono odpowiednio zaktualizowane dane dotyczące częstości występowania zakażeń oraz nowotworów.

W publikacji *Reich 2012a* przedstawiono informacje o częstości występowania działań niepożądanych w 4-letnim okresie obserwacji – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 98. Liczba zdarzeń poszczególnych działań niepożądanych na 100 pacjentolat; łączna analiza badań II i III fazy do 4 lat obserwacji (Reich 2012a).

Działanie niepożądane	Liczba zdarzeń na 100 pacjentolat	
	Ustekinumab 45 mg N = 1319 (2857 pacjentolat)	Ustekinumab 90 mg N = 1992 (3934 pacjentolat)
Okres obserwacji [tygodnie]	112,7	102,7
<u>Działania niepożądane ogółem (AEs)</u>	273,4	258,1
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	24,3	24,1
Zakażenia górnych dróg oddechowych	19,8	17,5
Ból głowy	9,2	8,8
Ból stawów	5,9	8,3
Ból pleców	5,6	4,8
Grypa	5,1	4,6
Zakażenia	101,7	95,5
AEs prowadzące do zakończenia leczenia*	2,8	2,7
<u>Poważne działania niepożądane (SAEs)</u>	6,7	8,0
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	1,0	1,3
Zakażenia	0,7	1,2
Zaburzenia przewodu pokarmowego	0,5	0,8
Urazy, zatrucia i komplikacje związane z procedurą podawania leku	0,6	0,7
Nowotwory*^	0,6	0,6

Działanie niepożądane	Liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat	
	Ustekinumab 45 mg N = 1319 (2857 pacjento-lat)	Ustekinumab 90 mg N = 1992 (3934 pacjento-lat)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku	0,3	0,5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia	0,2	0,4
Zaburzenia tkanki łącznej i układu mięśniowo-szkieletowego	0,6	0,3
Zaburzenia układu nerwowego	0,5	0,3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	0,5	0,3
Zaburzenia psychiatryczne	0,3	0,3
Zaburzenia naczyniowe	0,2	0,2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0,1	0,2
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	0,1	0,2
Zaburzenia piersi i układu rozrodczego	0,0	0,2
Inne zaburzenia**	0,5	0,6

- * w przypadku tego punktu końcowego przedstawione wyniki dotyczą liczby chorych ze zdarzeniem w przeliczeniu na 100 pacjento-lat;
 ^ za poważne SAEs uznano wszystkie nowotwory, bez względu na to czy były uznane za poważne przez badaczy, wyjątek stanowiły nowotwory łagodne (prostaty n = 2, czerniak n = 2), które nie uznano za SAEs;
 ** inne zaburzenia obejmowały łagodne nowotwory, zaburzenia krwi i limfatycznego, genetyczne wady wrodzone, zaburzenia ucha i błędnika, zaburzenia układu dokrewnego, zaburzenia wzroku, zaburzenia układu odpornościowego, konieczność badania lekarskiego, zdarzenia związane z ciążą, połogiem oraz okresem perinatalnym, zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, zabiegi medyczne i chirurgiczne.

Ogółem działania niepożądane występowały z częstością 273,4 i 258,1 na 100 pacjento-lat odpowiednio u chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 i 90 mg. Częstość działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia była podobna dla obu dawek ustekinumabu (2,8 dla 45 mg i 2,7 dla 90 mg, na 100 pacjento-lat). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (z częstością ≥ 5 na 100 pacjento-lat) w okresie obserwacji do 4 lat były zapalenie śluzówki nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból stawów, ból pleców i grypa. Częstość zakażeń (w ocenie badaczy) była generalnie podobna u chorych stosujących ustekinumab w dawce 45 i 90 mg (101,7 i 95,5 na 100 pacjento-lat), z wyjątkiem półpaśca, który występował rzadziej u chorych otrzymujących mniejszą dawkę leku, 0,21 (95% CI: 0,08; 0,46) vs 0,66 (95% CI: 0,43; 0,97) na 100 pacjento-lat. Poważne działania niepożądane odnotowano z częstością 6,7 (95% CI: 5,8; 7,7) i 8,0 (95% CI: 7,2; 9,0) na 100 pacjento-lat odpowiednio u chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 i 90 mg. Nie odnotowano przypadków stwardnienia rozsianego i obwodowej choroby demielinizacyjnej, innych niż raportowany wcześniej zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Stwierdzono 16 zgonów, ogółem częstość zgonów wyniosła 0,24 (95% CI: 0,13; 0,38) na 100 pacjento-lat: 3 w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg (0,10 na 100 pacjento-lat) i 13 w grupie

stosującej dawkę 90 mg (0,33 na 100 pacjento-lat). Trzy zgony nastąpiły w wyniku nowotworu i zakażenia, 4 w wyniku choroby sercowo-naczyniowej, a 6 z innych przyczyn.

W publikacji *Reich 2012a* przedstawiono również dane dotyczące skumulowanej częstości działań niepożądanych o szczególnym znaczeniu, czyli takich, które były prawdopodobnie związane ze stosowaniem inhibitorów IL-12/23 (np. poważne zakażenia i nowotwory) oraz występujących często u pacjentów z łuszczycą (np. poważne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, MACEs, z ang. *major adverse cardiovascular events*). Dane na ten temat zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 99. Skumulowana liczba zdarzeń działań niepożądanych szczególnego znaczenia na 100 pacjento-lat; łączna analiza badań II i III fazy do 4 lat obserwacji (Reich 2012a).

Działanie niepożądane	Ustekinumab 45 mg N = 1319	Ustekinumab 90 mg N = 1992
Poważne zakażenia		
całkowity okres obserwacji [pacjento-lata]	2857	3934
obserwowana liczba zdarzeń	23	52
częstość zdarzeń na 100 pacjento-lat (95% CI)	0,80 (0,51; 1,21)	1,32 (0,99; 1,73)
Inny niż czerniak rak skóry (NMSC)		
całkowity okres obserwacji [pacjento-lata]	2852	3927
obserwowana liczba zdarzeń	20	21
częstość zdarzeń na 100 pacjento-lat (95% CI)	0,70 (0,43; 1,09)	0,53 (0,33; 0,82)
Nowotwory inne niż NMSC		
całkowity okres obserwacji [pacjento-lata]	2852	3927
obserwowana liczba zdarzeń	18	24
częstość zdarzeń na 100 pacjento-lat (95% CI)	0,63 (0,37; 1,00)	0,61 (0,39; 0,91)
Poważne zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (MACE)*		
całkowity okres obserwacji [pacjento-lata]	2857	3934
obserwowana liczba zdarzeń	16	18
częstość zdarzeń na 100 pacjento-lat (95% CI)	0,56 (0,32; 0,91)	0,46 (0,27; 0,72)

* do MACE zaliczano zgony sercowy, zawał serca, udar mózgu.

Częstość występowania poważnych zakażeń utrzymywała się w czasie na podobnym poziomie i wynosiła 0,80 i 1,32 na 100 pacjento-lat odpowiednio u chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 i 90 mg. Częstość ta była zgodna z oczekiwaną u pacjentów z łuszczycą leczonych ogólnoustrojowo (w tym lekami biologicznymi). Nie odnotowano przypadków gruźlicy, zakażeń wywołanych atypowymi mykobakteriami, salmonellą ani ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego.

Częstość występowania nowotworów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazywała zmienność pomiędzy latami, jednak nie zaobserwowano trendu zwiększenia częstości w czasie. Częstość nowotworów innych niż czerniak u chorych stosujących ustekinumab w dawce 45 i 90 mg wyniosła odpowiednio 0,70 i 0,53 na 100 pacjento-lat, a innych nowotworów odpowiednio 0,63 i 0,61 na 100 pacjento-lat i była ona zbliżona do oczekiwanej częstości w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na łuszczycę, stosunek częstości występowania tych zdarzeń w obu populacjach (bez względu na dawkę) wyniósł 1,06 (95% CI: 0,76; 1,43). Natomiast zaburzenia sercowo-naczyniowe raportowano odpowiednio z częstością 0,56 i 0,46 na 100 pacjento-lat. Zawał serca oraz udar mózgu występowały z mniejszą częstością niż oczekiwana w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na łuszczycę u chorych otrzymujących ustekinumab (bez względu na dawkę): stosunek częstości występowania tych zdarzeń w obu populacjach wyniósł 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81) przy oszacowaniu populacji ogólnej i chorych na łuszczycę na podstawie badania FHS, oraz 0,37 (95% CI: 0,24; 0,54), gdy oszacowanie to wykonano na podstawie bazy danych GPRD.

Ogólna częstość zakażeń (*Kimball 2012a*) w okresie obserwacji do 4 lat wyniosła 101,66 oraz 95,53 zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla dawek 45 mg oraz 90 mg ustekinumabu. Wśród zakażeń wymagających leczenia (badania *PHOENIX 1* oraz *2*), 97,0% (743/766) w grupie ustekinumabu 45 mg oraz 95,8% (901/940) w grupie ustekinumabu 90 mg miało charakter łagodny do umiarkowanego i mediana trwania leczonych zakażeń wynosiła 12 dni (odstęp międzykwartylowy: 8,0; 20,0). Poważne zakażenia występowały z częstością 0,80 (95% CI: 0,51; 1,21) oraz 1,32 (95% CI: 0,99; 1,73) zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla grup ustekinumabu 45 mg oraz 90 mg. Często występujące poważne zakażenia (≥ 3 chorych) obejmowały zapalenie tkanki łącznej (1,7%), zapalenie uchyłków jelita grubego (0,3%), zapalenie płuc (0,2%), zapalenie kości i szpiku (0,1%) oraz sepsę (0,1%). Nie stwierdzono nowych przypadków oportunistycznych zakażeń, gruźlicy, nietypowych zakażeń prątkowych, zakażeń grzybiczych oraz salmonellozy. Ogólnie, częstość zakażeń nie uległa zwiększeniu w okresie obserwacji do 4 lat.

Częstość występowania nowotworów skóry innych niż czerniaki (*Papp 2012*) w okresie obserwacji do 4 lat wynosiła 0,70 (95% CI: 0,43; 1,09) oraz 0,53 (95% CI: 0,33; 0,82) zdarzeń na 100 pacjento-lat. Odnotowano łącznie 41 przypadków tych nowotworów, z czego 34 stanowił rak podstawnkomórkowy, natomiast 10 – rak kolczystokomórkowy. Częstość występowania pozostałych nowotworów wyniosła 0,63 (95% CI: 0,37; 1,00) oraz 0,61 (95% CI: 0,39; 0,91) zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla leku w dawce 45 mg oraz 90 mg. Zaobserwowano 42 przypadki tych nowotworów, obejmowały one (występujące u ≥ 2 chorych) raka prostaty, piersi, czerniaka *in situ*, raka jelita grubego, raka nerki, raka głowy i szyi, raka pęcherza oraz leukemię. Częstość występowania pozostałych nowo-

tworów była podobna do oczekiwanej w populacji ogólnej: standaryzowany stosunek częstości wyniósł 1,06 (95% CI: 0,76; 1,43).

2.7 Dodatkowa ocena efektywności klinicznej ustekinumabu na podstawie badań obserwacyjnych

2.7.1 Opis metodyki, populacji i interwencji – badania obserwacyjne

Do poszerzonej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą włączono 6 badań obserwacyjnych: *Clemmensen 2011*, *Laws 2012*, *Loo 2011*, *Rigopoulos 2011*, *Ruiz Salas 2012* i *Patsatsi 2011*.

Ogółem odnaleziono 5 badań obserwacyjnych typu *pretest/posttest* spełniających kryteria włączenia. Pośród nich zidentyfikowano jedno badanie będące opisem serii 5 przypadków *Loo 2011* (zakwalifikowane w niniejszym raporcie jako badanie prospektywne), dwie próby prospektywne (*Patsatsi 2011*, *Rigopoulos 2011*) oraz dwa badania retrospektywne *Laws 2012* i *Ruiz Salas 2012*, w których wykorzystano szpitalne dane pacjentów leczonych ustekinumabem. Ponadto włączono również jedno badanie retrospektywne z wyróżnioną grupą kontrolną *Clemmensen 2011*, przeprowadzone na podstawie danych pochodzących od chorych leczonych ustekinumabem w jednym z dwóch ośrodków na terenie Danii i włączonych do duńskiego rejestru leków biologicznych DERMBIO.

Głównym celem powyższych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w leczeniu chorych z łuszczycą. Ponadto w próbie *Clemmensen 2011* celem porównania skuteczności klinicznej tego leku wprowadzono grupę kontrolną, w której znaleźli się chorzy z rejestru DERMBIO leczeni standardowymi dawkami leków z grupy inhibitorów TNF α .

Do wszystkich opisywanych badań włączano chorych ze zdiagnozowaną łuszczycą, przy czym w badaniach *Patsatsi 2011* i *Ruiz Salas 2012* wymagano, aby choroba miała umiarkowane lub ciężkie nasilenie (odpowiednio PASI > 10 lub PASI i BSA \geq 10). Dodatkowo do prób *Patsatsi 2011* i *Rigopoulos 2011* kwalifikowano chorych z widocznymi zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci. W większości badań, z wyjątkiem prób *Laws 2012* i *Patsatsi 2011*, znaleźli się chorzy po niepowodzeniu różnych terapii systemowych (\geq 2 w próbie *Clemmensen 2011*) lub z nietolerancją lub przeciwwskazaniami ich stosowania. Autorzy badań *Rigopoulos 2011* i *Patsatsi 2011* określili minimalny okres od zakończenia stosowania wspomnianych leków wynoszący odpowiednio 12 i 16 tygodni. Do tych badań nie włączano chorych z gruźlicą lub grzybicą paznokci (brak zakażenia potwierdzony odpowiednimi testami). Do próby *Laws 2012* kwalifikowano chorych, którzy ukończyli 16-tygodniowe leczenie ustekinumabem w jednym z 10 ośrodków na terenie Wielkiej Brytanii i Irlandii w latach 2009-2010, którzy nie brali udziału w innych badaniach klinicznych.

Szczegółowe kryteria wykluczenia przedstawiono w publikacjach 2 badań (*Patsatsi 2011* i *Rigopoulos 2011*). Do obu badań nie kwalifikowano chorych stosujących jakiegokolwiek systemowe leki przeciw-

łuszczycowe lub wpływające na zmiany patologiczne w obrębie paznokci. Nie włączano również kobiet w ciąży lub w okresie laktacji. Ponadto w pierwszej próbie nie mogli brać udziału chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), obecnym zakażeniem lub nowotworem, a w badaniu *Rigopoulos 2011* pacjenci, u których nie odnotowano zmian łuszczycowych w obrębie skóry. W próbie *Clemmensen 2011* zaznaczono, że do grupy kontrolnej nie włączano chorych leczonych infliksymabem.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane na temat metodyki, populacji i interwencji zastosowanych w poszczególnych badaniach obserwacyjnych.

Tabela 100. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.

Badanie	Metodyka	Klasyfikacja AOTM	Kryteria włączenia Kryteria wykluczenia	Charakterystyka populacji	Interwencja
Clemmensen 2011	badanie retrospektywne na podstawie danych szpitalnych, z wyróżnioną grupą kontrolną	IVC	Chorzy z łuszczycą bez względu na status stosowania wcześniejszych leków biologicznych (tak lub nie), którzy rozpoczęli leczenie ustekinumabem w jednym z 2 szpitali po 1 marca 2009 roku, znajdujący się w rejestrze DERMBIO; niepowodzenie leczenia ≥ 2 tradycyjnymi lekami systemowymi albo brak skuteczności lub nietolerancja metotreksatu i wąskopasmowej terapii UVB; PASI > 10 lub DLQI > 10 (chorzy nieotrzymujący wcześniej leków biologicznych); chorzy z łuszczycą rozpoczynający terapię anty-TNF α przez 1 stycznia 2009, włączeni do rejestru DERMBIO (grupa kontrolna). Do grupy kontrolnej nie włączano chorych leczonych infliksymabem.	Grupa z ustekinumabem Liczba chorych (N): 71 Liczba i odsetek mężczyzn: 36 (50,7%) Średnia wieku (SD) [lata]: 43,1 (13,0) Średnia wartości PASI (SD): 10,9 (9,0) Liczba wcześniejszych anty-TNF α 0: 24 (33,8%) ≥ 1 : 47 (66,2%)*	Ustekinumab w dawce 45 mg (90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg) w 0, 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni.
				Grupa kontrolna² Liczba chorych (N): 108 Liczba i odsetek mężczyzn: 58 (53,7%) Średnia wieku (SD) [lata]: 43,7 (14,5) Średnia wartości PASI (SD): 10,4 (6,8) Liczba wcześniejszych anty-TNF α 0: 77 (71,3%) ≥ 1 : 31 (28,7%)*	
Laws 2012	badanie retrospektywne kohortowe na podstawie danych szpitalnych, bez grupy kontrolnej	IVC	Chorzy z łuszczycą, którzy ukończyli 16-tygodniową terapię ustekinumabem (3 dawki leku) w jednym z 10 ośrodków na terenie Wielkiej Brytanii lub Irlandii między marcem 2009 a październikiem 2010; chorzy nie uczestniczący w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono kryteriów wykluczenia.	Liczba chorych (N): 129 Liczba i odsetek mężczyzn: 69 (53,5%) Średnia wieku (SD) [lata]: 46,0 (11,4) Średnie BMI (SD) [kg/m ²]: 32,4 (8,7) Średnia wartości PASI (SD): 22,9 (10,1) Średni czas trwania choroby (SD) [lata]: 24,3 (10,2)	Ustekinumab podskórnie w dawce 45 mg (90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg) w 0 i 4 tygodniu (terapia inicjująca), a następnie co 12 tygodni.
Loo 2011	prospektywne badanie typu pre-test/posttest,	IVC	Chorzy z łuszczycą i niepowodzeniem lub nietolerancją dostępnego leczenia ogólnoustrojowego (w tym fototerapia, acytrytyna, metotreksat, cyklosporyna, hydroksy-	Liczba chorych (N): 5 Liczba mężczyzn, n (%): 4 (80%*) Średnia wieku (SD) [lata]: 48,0 (10,2) Średnia wartości PASI: 22,8 (17,4-27,6) ¹	Ustekinumab podskórnie w dawce 45 (90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg) w 0, 4 i 16

Badanie	Metodyka	Klasyfikacja AOTM	Kryteria włączenia Kryteria wykluczenia	Charakterystyka populacji	Interwencja
	bez grupy kontrolnej ³		<p>mocznik), otrzymujący ustekinumab w 1 ośrodku badawczym w Chinach między listopadem 2009 a marcem 2010; wysokie ryzyko wystąpienia lub występująca toksyczność związana z otrzymywanym leczeniem ogólnoustrojowym; chorzy wykazujący odpowiedź na wcześniejsze lub trwające w momencie rozpoczęcia badania leczenie inhibitorami TNF α.</p> <p>Nie przedstawiono kryteriów wykluczenia.</p>	Średni czas trwania choroby [lata]: 16,8 (0,5) ¹	tygodniu (3 dawki).
<i>Patsatsi 2011</i>	otwarte pro-spektywne badanie typu <i>pre-test/posttest</i> , bez grupy kontrolnej	IVC	<p>Chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (PASI > 10) i widocznymi zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci; wiek > 18 lat; czas od ostatniej systemowej terapii przeciwłuszczycowej lub jakiegokolwiek leczenia miejscowego z powodu łuszczycy paznokci \geq 16 tygodni; udowodniony brak gruźlicy. Chorzy z ŁZS; stosowanie jakichkolwiek systemowych leków przeciwłuszczycowych lub wywołujących zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci; potwierdzona grzybica paznokci; obecne zakażenie; obecna choroba nowotworowa; ciąża lub laktacja.</p>	<p>Liczba chorych (N): 27 Liczba i odsetek mężczyzn: 12 (44,4%) Średnia wieku (SD): 48,7 (14,9) Średnia wartość PASI (SD): 24,4 (9,8) Średnia wartość NAPS1 (SD): 76,7 (40,5) Średni czas trwania choroby (SD) [lata]: 9,8 (9,3)</p>	Ustekinumab podskórnie w dawce 45 mg (90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg) w 0 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni.
<i>Rigopoulos 2011</i>	otwarte pro-spektywne badanie typu <i>pre-test/posttest</i> , bez grupy kon-	IVC	<p>Chorzy z łuszczycą i widocznymi zmianami w obrębie paznokci, niepowodzenie terapii systemowej; rozpoczynający leczenie ustekinumabem w jednym z 2 ośrodków; czas od ostatniego przyjęcia leków systemowych lub preparatów miejscowych: 12</p>	<p>Liczba chorych (N): 27 Liczba i odsetek mężczyzn: 10 (37%*) Średnia wieku (SD): 43,25 (10,67) Średnia wartość NAPS1 (SD): 19,59 (7,924) Średni czas trwania choroby (SD) [lata]: 4,05 (3,12) Średni czas zajęcia paznokci (SD) [lata]: 2,17 (1,23)</p>	Ustekinumab podskórnie w dawce 45 mg (90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg) w 0 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni.

Badanie	Metodyka	Klasyfikacja AOTM	Kryteria włączenia Kryteria wykluczenia	Charakterystyka populacji	Interwencja
	trojne		tygodni; udowodniony brak gruźlicy; brak dodatkowo grzybicy paznokci u chorych z dystrofią paznokci i hyperkeratozą podpaznokciową; brak zakażenia wirusem HBV, HCV lub HIV. Konieczność przyjmowania jakiegokolwiek innego systemowego leczenia łuszczycy lub innej choroby, wykazującego wpływ na zmiany łuszczycowe w okolicach paznokci (retinoidy, cyklosporyna, metotreksat, ogólnoustrojowe GKS); chorzy z widocznymi zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci, ale bez zmian skórnych; ciąża i laktacja.	Średnia liczba zajętych paznokci (SD): 3,07 (1,12)	
Ruiz Salas 2012	badanie retrospektywne na podstawie danych szpitalnych, bez grupy kontrolnej	IVC	Chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (PASI \geq 10 lub BSA \geq 10) z niepowodzeniem, przeciwwskazaniami lub nietolerancją na cyklosporynę, metotreksat, fototerapię lub inne leki biologiczne; chorzy leczeni ustekinumabem w jednym ośrodku między lutym 2009 a kwietniem 2011. Nie przedstawiono kryteriów wykluczenia.	Liczba chorych (N): 36 ⁴ Liczba i odsetek mężczyzn: 23 (64%*) ¹ Średnia wieku: 51 (20-83) ¹ Średnia wartości PASI: 15,5 (10-31) ¹ Liczba wcześniejszych anty-TNF α n \geq 1: 16 (44,4%)	Ustekinumab podskórnie w dawce 45 mg (90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg) w 0 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ zakres;

² chorzy włączeni do rejestru DERMBIO, którzy rozpoczęli terapię anty-TNF (etanerceptem lub adalimumabem) po 1 stycznia 2009 roku;

³ badanie było opisem serii 5 przypadków, jednakże z uwagi na sposób prezentacji wyników (łącznie dla wszystkich chorych), w niniejszym raporcie zostało włączone jako badanie prospektywne bez grupy kontrolnej;

⁴ włączono 25 (69%) chorych z łuszczycą, 6 (17%) ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci i 5 (14%) z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Największą populację oceniano w badaniu *Clemmensen 2011*, do którego włączono 179 chorych, w tym 71 (40%) do grupy z ustekinumabem, a pozostałych 108 (60%) do grupy kontrolnej. Drugą pod względem liczebności była próba *Laws 2012* (N = 129). Natomiast liczebności populacji analizowanych w innych badaniach były zbliżone i wynosiły od 27 (*Patsatsi 2011*, *Rigopoulos 2011*) do 36 pacjentów (*Ruiz Salas 2012*). Z kolei najmniejszą liczbę populacji (5 chorych) oceniano w próbie *Loo 2011*. Łącznie we wszystkich badaniach ustekinumab otrzymywało 295 chorych.

W większości opisywanych badań uczestniczyło więcej mężczyzn niż kobiet (ich odsetek wynosił od ponad 50% do 90%). Jedynie w próbach *Patsatsi 2011* i *Rigopoulos 2011* rozkład płci był odwrotny – oceniano więcej kobiet niż mężczyzn, których odsetek wynosił około 37-44%. Natomiast średnia wieku obserwowanych pacjentów wynosiła od około 43 do 51 lat. Najniższymi wyjściowymi punktacjami uzyskiwanymi w PASI (średnio około 10 punktów) cechowali się chorzy w obu grupach analizowanych w próbie *Clemmensen 2011*, natomiast we wszystkich pozostałych badaniach oceniano pacjentów z bardziej zaawansowanymi zmianami łuszczycowymi (wyjściowa wartość PASI około 15 lub > 20 punktów). Z kolei średnie wartości wskaźnika NAPS1 u chorych ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci były zróżnicowane i w zależności od badania (*Rigopoulos 2011* lub *Patsatsi 2011*) wynosiły odpowiednio od około 20 do 77 punktów.

We wszystkich badaniach ocenianą interwencję stanowił ustekinumab podawany podskórnie w dawce 45 mg lub 90 mg (odpowiednio u chorych z masą ciała ≤ 100 kg i > 100 kg) w 0 i 4 tygodniu leczenia, a następnie co 12 tygodni. Jedynie w próbie *Loo 2011* oceniano 16-tygodniową terapię tym lekiem (3 dawki). Ponadto autorzy tego badania dopuszczali kontynuację wcześniej stosowanych leków ogólnoustrojowych do momentu uzyskania odpowiedniej kontroli objawów choroby, po czym podejmowano decyzję o redukcji dawki lub całkowicie przerywano ich podawanie. Również w publikacji *Laws 2012* podano informację o możliwości stosowania innych leków w trakcie pierwszych 16 tygodni, jak również dodatkowej terapii ratunkowej (z ang. *rescue therapy*) na dalszych etapach leczenia ustekinumabem.

2.7.2 Skuteczność kliniczna – badania obserwacyjne

Wszystkie odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego badania obserwacyjne włączono do oceny skuteczności klinicznej ustekinumabu: *Clemmensen 2011* (badanie z grupą kontrolną), *Laws 2012*, *Loo 2011*, *Patsatsi 2011*, *Rigopoulos 2011* i *Ruiz Salas 2012*.

W większości badań (*Laws 2012*, *Patsatsi 2011*, *Ruiz Salas 2012*, *Loo 2011*) główną miarą skuteczności stosowanego leczenia był odsetek chorych uzyskujących 75% redukcję wskaźnika PASI (PASI 75). Do-

datkowo oceniano także częstość występowania PASI 50 i PASI 90 (*Loo 2011, Ruiz Salas 2012*). Natomiast w próbach *Rigopoulos 2011* i *Patsatsi 2011* zastosowano w tym celu także wskaźnik NAPI (z ang. *Nail Psoriasis Severity Index*), mierzący stopień nasilenia zmian łuszczycowych występujących w obrębie paznokci. Autorzy poszczególnych badań oceniali ponadto jakość życia chorych (*Laws 2012, Rigopoulos 2011*) i odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź kliniczną (*Laws 2012*).

Z kolei głównym punktem końcowym próby *Clemmensen 2011* była ocena długości okresu leczenia (z ang. *adherence to treatment*) ustekinumabem w porównaniu z inhibitorami TNF α (etanerceptem lub adalimumabem). W celu oceny skuteczności zastosowano także wskaźnik PASI.

W badaniach *Clemmensen 2011* i *Laws 2012* przeprowadzono analizę skuteczności terapii ustekinumabem w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF α (tak lub nie), a w próbie *Ruiz Salas 2012* dodatkowo porównywano dwie dawki tego leku (45 mg vs 90 mg) u pacjentów z masą ciała odpowiednio ≤ 100 kg lub > 100 kg.

Jedynie autorzy próby *Laws 2012* podali informację, że analizę skuteczności przeprowadzono w obrębie populacji chorych, którzy otrzymali 3 dawki ustekinumabu (w trakcie 16 tygodni leczenia) i w danym punkcie czasowym badania kontynuowali leczenie (populacja AT, z ang. *as treated*). Ponadto obliczenia wykonywano również w populacji ITT, którą stanowili wszyscy chorzy otrzymujący leczenie w momencie obserwacji, jak również pacjenci z niepowodzeniem leczenia (ci, którzy wcześniej zakończyli terapię z jakiegokolwiek powodu, lub u których wystąpiły działania niepożądane).

Okres leczenia w opisywanych badaniach był zróżnicowany i wynosił od 16 tygodni w próbie *Loo 2011* (ocena skuteczności 3 dawek ustekinumabu) do 12 miesięcy w badaniu *Laws 2012*. W pierwszej z wymienionych prób chorzy po ukończeniu 16 tygodni leczenia, byli włączani do 24-tygodniowego okresu obserwacji.

2.7.2.1 Odsetek chorych z określoną poprawą punktacji PASI

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

W badaniu *Clemmensen 2011* ocenę odsetka chorych z PASI 75 (75% poprawa punktacji wskaźnika PASI, oceniającego rozległość zmian łuszczycowych i ich nasilenie) przeprowadzono w obrębie populacji chorych, u których wykonano co najmniej dwa pomiary tego wskaźnika. Opisywany punkt końcowy po okresie leczenia ustekinumabem o medianie równej 112 dni wystąpił u większości obserwowanych chorych, 41/51 (80%).

Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

Odsetek chorych z określoną redukcją PASI oceniano także w większości badań obserwacyjnych typu *pretest/posttest* (Laws 2012, Loo 2011 i Ruiz Salas 2012). Dane dotyczące częstości występowania PASI 50, PASI 75 i PASI 90 w poszczególnych punktach czasowych okresu leczenia zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła określona poprawa punktacji wskaźnika PASI; badania Laws 2012, Loo 2011 i Ruiz Salas 2012.

Badanie	Okres obserwacji	PASI 50		PASI 75		PASI 90	
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
	16 tygodni		105/127 (82,7%)		80/127 (63,0%)		37/127 (29,1%)
Laws 2012	6 mies.	AT ¹	bd.	52/82 (66,7%)		bd.	
		ITT ²		52/111 (46,8%)			
	12 mies.	AT ¹	bd.	19/29 (65,5%)		bd.	
		ITT ²		19/35 (54,3%)			
Loo 2011	12 tydz.		5/5 (100%)		2/5 (40%*)		bd.
	ogółem:		33/36 (91,7%)		27/36 (75%)		21/36 (58,3%)
	12 tyg.	45 mg:	26/29* (89,6%)		23/29* (79,3%)		19/29* (65,5%)
		90 mg:	6/7 (85,7%); p = 0,5255 ³		4/7 (57,1%); p = 0,2241 ³		2/7 (28,5%); p = 0,0752 ³
		ogółem:	30/36 (83,3%)		25/36 (69,4%)		23/36 (63,9%)
Ruiz Salas 2012	24 tyg.	45 mg:	26/29* (89,6%)		23/29* (79,3%)		22/29* (75,9%)
		90 mg:	4/7 (57,1%); p = 0,0383 ³		2/7 (28,5%); p = 0,0089 ³		1/7 (14,2%); p = 0,0023 ³
		ogółem:	32/36 (88,8%)		31/36 (86,1%)		26/36 (72,2%)
	36 tyg.	45 mg:	26/29* (89,6%)		26/29* (89,62%)		22/29* (75,9%)
		90 mg:	6/7 (85,7%); p = 0,7659 ³		5/7 (13,8%); p = 0,2107 ³		4/7 (71,4%); p = 0,3210 ³
		ogółem:	32/36 (88,8%)		31/36 (86,1%)		26/36 (72,2%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ analiza AT (z ang. *as treated*) w obrębie populacji chorych, którzy w analizowanym punkcie czasowym otrzymywali leczenie;

² analiza ITT (z ang. *intention to treat*) w obrębie populacji chorych otrzymujących leczenie, włącznie z przypadkami zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu lub występującymi działaniami niepożądanymi;

³ poziom istotności statystycznej różnic w częstości występowania określonej redukcji PASI między dawką 45 mg vs 90 mg (odpowiednio u chorych z m.c. ≤ 100 mg i > 100 kg) w danym punkcie czasowym.

Niezależnie od długości leczenia ustekinumabem PASI 75 obserwowano u większości chorych – od 75% do około 90% w badaniu Ruiz Salas 2012 (odpowiednio przed otrzymaniem 3 i 5 dawki leku), z wyjątkiem badania Loo 2011, w którym omawiany odsetek w 12 tygodniu wynosił 40%. Porównywalną częstość występowania PASI 75 (u około 66% pacjentów) odnotowano także po 6 i 12 miesiącach leczenia w badaniu Laws 2012 (analiza AT w obrębie populacji chorych rzeczywiście otrzymujących lek w analizowanych punktach czasowych). Skuteczność ustekinumabu wykazano również w przypadku oceny częstości występowania 50% redukcji punktacji wskaźnika PASI, którą uzyskali

wszyscy lub prawie wszyscy chorzy w 12 tygodniu leczenia w badaniach *Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012* i PASI 90 (u około 58-76% pacjentów po 12-36 tygodniach leczenia; *Ruiz Salas 2012*).

Znamiennie większą skuteczność stosowania ustekinumabu w dawce 45 mg u chorych z masą ciała ≤ 100 kg w stosunku do dawki 90 mg podawanej pacjentom z masą ciała > 100 kg wykazano pod względem oceny odsetka chorych uzyskujących PASI 50, 75 lub 90 jedynie w 24 tygodniu leczenia, odpowiednio 89,6% vs 57,1%, $p = 0,0383$, 79,3% vs 28,5%, $p = 0,0089$ i 75,9% vs 71,4%, $p = 0,0023$ (*Ruiz Salas 2012*). Należy jednak nadmienić, że u otyłych pacjentów generalnie skuteczność leczenia łuszczycy jest mniejsza.

Wyniki obliczeń przeprowadzonych przez autorów prób *Clemmensen 2011* i *Ruiz Salas 2012* nie potwierdzają jednoznacznie istotnego wpływu wcześniejszej terapii inhibitorami TNF α na skuteczność leczenia ustekinumabem (tj. na odsetek chorych z PASI 75 i czas do osiągnięcia tej odpowiedzi w próbie *Clemmensen 2011*). Jedyne znamienne różnice między podgrupą chorych otrzymujących ustekinumab jako pierwszy lek biologiczny a podgrupą pacjentów z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-TNF α (etanerceptem, adalimumabem lub infliksymabem) odnotowano w częstości występowania PASI 50 w 24 tygodniu terapii, odpowiednio 100% vs 77,2%, $p = 0,0323$ (*Ruiz Salas 2012*).

2.7.2.2 Długość okresu leczenia

Powyższy punkt końcowy oceniano w badaniu *Clemmensen 2011*. Długość okresu leczenia ustekinumabem (z ang. *adherence to treatment*) zdefiniowano jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leków do daty ostatniej obserwacji (maksymalnie do 321 dni) lub zakończenia terapii (obserwacja cenzorowana). Dane na temat tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej. Istotne statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 102. Długość okresu leczenia ustekinumabem; ustekinumab vs inhibitory TNF α ; badanie *Clemmensen 2011*.

Badanie	Średni (SD) okres obserwacji [dni]		HR (95% CI)
	Interwencja	Komparator	
ustekinumab vs inhibitory TNF α[^]			
<i>Clemmensen 2011</i>	142 (85,5)	173,1 (110,7)	0,32 (0,15; 0,67); p < 0,001
Leczeni vs nieleczeni inhibitorami TNF α[#]			
<i>Clemmensen 2011</i>	132,8 (78,8)	147,5 (89,2)	1,25 (1,02; 1,81)

[^] chorzy leczeni etanerceptem lub adalimumabem;

[#] analiza długości okresu leczenia w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie statusu wcześniejszej terapii anty-TNF α .

Średni okres obserwacji w grupie z ustekinumabem był równy 142 (SD: 85,5) dni, a w przypadku chorych leczonych inhibitorami TNF α wynosił około 173 (SD: 110,7) dni. Oszacowany przez autorów hazard względny zakończenia leczenia wskazuje na istotnie mniejsze, o około 70%, ryzyko zakończenia leczenia ustekinumabem w porównaniu do stosowania anty-TNF, HR = 0,32 (95% CI: 0,15; 0,67), $p < 0,001$.

Analiza chorych leczonych ustekinumabem w podgrupach wyróżnionych na podstawie stosowania wcześniejszej terapii anty-TNF wykazała, że prawdopodobieństwo przerwania terapii tym lekiem jest znamienne większe u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-TNF α niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali leków z tej grupy, HR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,81).

2.7.2.3 Średnia punktacja lub procentowa redukcja wartości wskaźników PASI lub NAPSİ

Średnie wartości punktowe wskaźników PASI u chorych z łuszczycą lub NAPSİ u chorych z obecnymi zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci, przedstawiono łącznie w 4 badaniach (*Loo 2011*, *Patsatsi 2011*, *Rigopoulos 2011*, *Ruiz Salas 2012*). Ponadto w próbie *Patsatsi 2011* podano również dane dotyczące procentowej redukcji powyższych wskaźników. Poniższa tabela zawiera wszystkie dane dostępne na temat wspomnianych punktów końcowych. Istotnie statystycznie zmiany lub różnice wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 103. Średnia procentowa zmiana wartości wskaźników PASI i NAPSİ w poszczególnych punktach czasowych okresu leczenia; badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

Badanie	Okres leczenia	Średnia wyjściowa wartość (SD)	Średnia końcowa wartość (SD)	Średnia procentowa zmiana (SD)	Istotność statystyczna	
PASI						
<i>Loo 2011</i>	12 tydzień	22,8 (17,4-27,6) ¹	7,2 ²	bd.	bd.	
	16 tydzień	22,8 (17,4-27,6) ¹	10,8 ²	bd.	bd.	
<i>Patsatsi 2011</i>	16 tydzień	24,4 (9,8)	6,8 (4,4)	-70,4% (19,2)	$p < 0,0001$³	
	28 tydzień	24,4 (9,8)	1,3 (1,6)	-94,1% (7,9)	$p < 0,0001$³	
	40 tydzień	24,4 (9,8)	0,5 (1,2)	-97,9% (5,8)	$p < 0,0001$³	
<i>Ruiz Salas 2012</i>	12 tydzień	ogółem:	13,3 (6,93)	2,73 (4,58)	bd.	$p = 0,1264$ ⁴
		45 mg:	11,63 (4,51)	2,25 (4,10)		
		90 mg:	19,34 (11,36)	4,71 (6,18)		
	24 tydzień	ogółem:	13,3 (6,93)	3,74 (5,78)	bd.	$p = 0,0006$⁴
		45 mg:	11,63 (4,51)	2,22 (4,45)		
		90 mg:	19,34 (11,36)	10,01 (6,73)		
36 tydzień	ogółem:	13,3 (6,93)	1,75 (3,55)	bd.	$p = 0,1561$ ⁴	
	45 mg:	11,63 (4,51)	1,24 (2,62)			

Badanie	Okres leczenia	Średnia wyjściowa wartość (SD)	Średnia końcowa wartość (SD)	Średnia procentowa zmiana (SD)	Istotność statystyczna
	90 mg:	19,34 (11,36)	3,86 (5,93)		
NAPSI					
<i>Patsatsi 2011</i>	16 tydzień	76,7 (40,5)	42,6 (25,0)	-45,3% (11,4)	p < 0,0001⁵
	28 tydzień	76,7 (40,5)	10,3 (9,0)	-87,6% (8,3)	p < 0,0001⁵
	40 tydzień	76,7 (40,5)	2,3 (3,7)	-98,0% (2,8)	p < 0,0001⁵
<i>Rigopoulos 2011</i>	4 tydzień	19,59 (7,924)	16,96 (6,992)	bd.	p < 0,001
	16 tydzień	19,59 (7,924)	9,70 (4,471)	bd.	p < 0,001
	28 tydzień	19,59 (7,924)	3,85 (3,034)	bd.	p < 0,001
	40 tydzień	19,59 (7,924)	2,00 (2,337)	bd.	p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ zakres;

² dane dotyczą 4 spośród 5 chorych włączonych do badania;

³ dla porównania średnich końcowych punktacji lub średnich procentowych zmian wskaźnika PASI względem wyjściowej wartości (odpowiednio test Wilcoxon lub ANOVA Friedmana);

⁴ dla porównania dawek 45 mg vs 90 mg, odpowiednio u chorych z m.c. ≤ 100 kg (n = 26) lub z m.c. > 100 kg (n = 7);

⁵ dla porównania średnich końcowych punktacji lub średnich procentowych zmian wskaźnika NAPSI względem wyjściowej wartości (odpowiednio test Wilcoxon lub ANOVA Friedmana).

We wszystkich analizowanych punktach czasowych terapii ustekinumabem obserwowano zmniejszenie średniej wartości wskaźnika PASI w czasie (*Loo 2011, Patsatsi 2011, Ruiz Salas 2012*), przy czym jedynie autorzy badania *Patsatsi 2011* podali informację, że obserwowane zmiany były istotne statystycznie, $p < 0,001$ dla porównań przeprowadzonych w 16, 28 i 40 tygodniu leczenia. Dodatkowo podobne zmiany odnotowano w przypadku oceny procentowych redukcji wartości tego wskaźnika w całym okresie obserwacji względem punktacji wyjściowej, $p < 0,0001$. Natomiast w porównaniu dwóch dawek ustekinumabu (45 vs 90 mg) jedyne istotne statystycznie różnice w średniej punktacji PASI odnotowano w 24 tygodniu leczenia, odpowiednio 2,22 (SD: 4,45) vs 10,01 (SD: 6,73), $p = 0,0006$ (*Ruiz Salas 2012*).

W badaniach wykazano również, że terapia ustekinumabem zmniejsza rozległość i nasilenie zmian łuszczykowych w obrębie paznokci. W badaniu *Patsatsi 2011* wykazano, że w porównaniu ze średnią wyjściową wartością NAPSI (76,7 [SD: 40,5]) kolejne dawki leku podawane w 16, 28 i 40 tygodniu, istotnie zmniejszały średnie wartości tego wskaźnika (odpowiednio 42,6 [SD: 25,0], 10,3 [SD: 9,0], 2,3 [SD: 3,7]; $p < 0,0001$ dla wszystkich porównań). Zmiany obserwowano także w ujęciu względnym dla procentowych redukcji wartości wskaźnika NAPSI w trakcie całego okresu leczenia, $p < 0,0001$. Podobne wyniki uzyskano w próbie *Rigopoulos 2011*, w której po 40 tygodniach terapii ustekinumabem średnia punktacja wskaźnika NAPSI wynosiła 2,0 (SD: 2,337) punktu, wobec 19,59 (SD: 7,924) punk-

tów przed rozpoczęciem leczenia, $p < 0,001$ dla porównań wszystkich analizowanych punktów czasowych.

2.7.2.4 Jakość życia

Jakość życia oceniano w dwóch badaniach bez grupy kontrolnej: *Laws 2012* i *Rigopoulos 2011*. W tym celu stosowano odpowiednio wskaźnik DLQI lub kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z grzybicą paznokci (ocena w skali od 0 do 100 punktów; wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wartości powyższych wskaźników odnotowane w różnych punktach czasowych okresu obserwacji.

Tabela 104. Średnia zmiana punktacji wskaźników oceny jakości życia w poszczególnych punktach czasowych; badania *Laws 2012* i *Rigopoulos 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Średnia wyjściowa wartość (SD)	Średnia procentowa zmiana (SD)	Istotność statystyczna
wskaźnik DLQI				
<i>Laws 2012</i>	16 tydzień		5,5 (7,5)	bd.
	6 miesiąc	20,5 (6,8)	4,7 (6,2)	bd.
	12 miesiąc		4,5 (6,9)	bd.
kwestionariusz oceny jakości życia u chorych ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci				
<i>Rigopoulos 2011</i>	4 tydzień		44,26 (18,948)	$p < 0,001$
	16 tydzień	48,15 (20,055)	27,96 (14,758)	$p < 0,001$
	28 tydzień		15,74 (9,678)	$p < 0,001$
	40 tydzień		10,00 (7,468)	$p < 0,001$

w.p. wyjściowa punktacja;
bd. brak danych.

W obu badaniach średnia punktacja stosowanych wskaźników oceny jakości życia (DLQI i kwestionariusz oceny jakości życia chorych z grzybicą paznokci) była mniejsza w każdym z analizowanych punktów czasowych w stosunku do średnich wartości wyjściowych, przy czym jedynie autorzy badania *Rigopoulos 2011* podali informację, że obserwowane różnice były istotne statystycznie, $p < 0,001$. Opisywane zmiany świadczą o poprawie jakości życia chorych z łuszczycą i zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci w trakcie terapii ustekinumabem.

2.7.2.5 Istotna odpowiedź kliniczna

W badaniu *Laws 2012* jednym z ocenianych punktów końcowych był odsetek chorych, którzy uzyskali istotną odpowiedź kliniczną na leczenie ustekinumabem (uzyskanie PASI 50 i ≥ 5 -punktowej redukcji

wyniku wskaźnika DLQI). Dane dotyczące częstości występowania tej odpowiedzi ogółem w populacji chorych leczonych ustekinumabem przedstawia poniższa tabela.

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna; badanie Laws 2012.

Badanie	Okres obserwacji	Liczba i odsetek chorych	
		AT ¹	ITT ²
Laws 2012	6 miesiąc	64/76 [^] (84,2%)	64/111 (57,7%)
	12 miesiąc	25/28 (89,3%)	25/35 (71,4%)

[^] brak wyników wskaźnika DLQI dla 4 chorych;

¹ analiza AT (z ang. *as treated*) w obrębie populacji chorych, którzy w analizowanym punkcie czasowym otrzymywali leczenie;

² analiza ITT (z ang. *intention to treat*) w obrębie populacji chorych otrzymujących leczenie, włącznie z przypadkami zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu lub występującymi działaniami niepożądanymi.

Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po 6-12 miesiącach leczenia ustekinumabem wynosił około 94-89% (analiza AT na podstawie rzeczywistych obserwowanych danych). Natomiast w populacji ITT po uwzględnieniu chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie, wynosił on w analizowanych punktach czasowych odpowiednio około 58% i 71%.

2.7.3 Bezpieczeństwo – badania obserwacyjne

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa ustekinumabu uwzględniono wszystkie włączone badania obserwacyjne: *Clemmensen 2011*, *Laws 2011*, *Loo 2011*, *Patsatsi 2011*, *Rigopoulos 2011* i *Ruiz Salas 2012*.

Jedynie w badaniach *Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012* podano bezpośrednio informację, że ocena bezpieczeństwa obejmowała obserwację działań niepożądanych i parametrów laboratoryjnych przeprowadzaną podczas regularnych wizyt, przy czym w drugiej z wymienionych prób podkreślono, że wizyty odbywały się przed podaniem 3, 4 i 5 iniekcji ustekinumabu. Ponadto wiadomo, że chorzy włączeni do próby *Loo 2011* po otrzymaniu trzeciej dawki leku (w 16 tygodniu terapii) byli obserwowani nie dłużej niż przez kolejne 24 tygodnie, natomiast w badaniu *Laws 2012* zastosowano 12-miesięczny okres obserwacji.

2.7.3.1 Przedwczesne zakończenie leczenia

Ogólne dane na temat odsetka chorych całkowicie przerywających leczenie przedstawiono jedynie w badaniu *Clemmensen 2011*. Poniższa tabela zawiera częstość występowania tego punktu końcowego.

Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie; ustekinumab vs inhibitory TNF α ; badanie Clemmensen 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
ustekinumab vs inhibitory TNF α[^]			
<i>Clemmensen 2011</i>	do 321 dni	3/71 (4,2%)	29/108 (26,9%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] chorzy leczeni etanerceptem (n = 26) lub adalimumabem (n = 82).

W trakcie analizowanego okresu obserwacji (do 321 dni), leczenie zakończono łącznie u 4,2% (n = 3) chorych otrzymujących ustekinumab wobec znacznie większego odsetka pacjentów w grupie z inhibitorami TNF α – 26,9%. Ponadto wiadomo, że stosowanie ustekinumabu przerywano w wyniku zaostrzenia łuszczycowego zapalenia stawów (n = 1, przypadek uznany za związany z podawanym lekiem), trudności w przetykaniu występujących u jednego chorego po otrzymaniu pierwszego wstrzyknięcia. Jednego chorego utracono z obserwacji.

2.7.3.1.1 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Autorzy prób *Patsatsi 2011* i *Ruiz Salas 2012* podkreślili, że nie odnotowano żadnego przypadku zakończenia leczenia ustekinumabem z powodu działań niepożądanych. W pozostałych badaniach nie przedstawiono bezpośrednio danych na ten temat.

2.7.3.2 Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane odnotowano łącznie u 10 chorych w badaniu *Laws 2012*, natomiast w dwóch innych badaniach (*Patsatsi 2011*, *Rigopoulos 2011*) podkreślono, że terapia ustekinumabem była dobrze tolerowana i żaden chory nie raportował działań niepożądanych.

2.7.3.3 Poważne działania niepożądane

Poważne działania niepożądane, zdefiniowane jako jakiegokolwiek działania zagrażające życiu lub powodujące konieczność hospitalizacji, odnotowano jedynie u 3 chorych leczonych ustekinumabem w badaniu *Laws 2012*. Z kolei w publikacji *Loo 2011* podano informację, że u żadnego pacjenta, który otrzymał 3 wstrzyknięcia leku (n = 5), nie odnotowano poważnych (z ang. *major*) działań niepożądanych.

2.7.3.4 Poszczególne działania niepożądane

Szczegółowe dane na temat częstości obserwowanych działań niepożądanych przedstawili autorzy trzech badań *Laws 2012*, *Loo 2012* i *Ruiz Salas 2012*. Poniższa tabela zawiera liczby i odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane odnotowane w powyższych badaniach.

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; badania Ruiz Salas 2012, Laws 2012 i Loo 2011.

Badanie	Działanie niepożądane	Okres obserwacji	N	n	%*
Laws 2012	depresja	marzec 2009- wrzesień 2010	129	3	2%
	zakażenia [#]			2	2%
	zwiększenie masy ciała			3	2%
	rak pęcherza moczowego			1	1%
Loo 2011	zakażenie górnych dróg oddechowych	28 miesięcy	5	2	40%
Ruiz Salas 2012	zakażenia [§]	10,5 (2,7) [^] miesiąca	36	4	11%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] u jednego chorego wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych, a u drugiego – zakażenie skóry głowy bakteriami *Staphylococcus aureus*;

[§] odnotowano po jednym przypadku zakażenia dróg moczowych, zakażenia wałów paznokciowych (z ang. *paronychia*), ropnego zapalenia zęba i zapalenia płuc.

[^] średnia (SD).

Działaniem niepożądanym odnotowanym we wszystkich opisywanych badaniach były zakażenia, które wystąpiły łącznie u 8 chorych. Spośród nich, najczęściej stwierdzano zakażenie górnych dróg oddechowych, u 1-2 chorych odpowiednio w próbach Laws 2012 i Loo 2011. W pierwszym z wymienionych badań uznano go za poważne działanie niepożądane, w wyniku którego chory wymagał hospitalizacji i zakończył terapię ustekinumabem. Z kolei zakażenia występujące w próbie Loo 2012 skutecznie kontrolowano za pomocą antybiotyków, podobnie jak wszystkie przypadki tego działania niepożądanego odnotowane u chorych włączonych do badania Ruiz Salas 2012.

Ponadto w próbie Laws 2012 u 3 chorych zaobserwowano objawy depresji, przy czym u jednego pacjenta określono je jako poważne działanie niepożądane z powodu myśli samobójczych. Wszyscy chorzy z tym działaniem niepożądanym zakończyli leczenie ustekinumabem, spośród których jeden chory ponownie rozpoczął terapię po upływie 12 miesięcy. Dodatkowo 3 chorych raportowało zwiększenie masy ciała, a u jednego stwierdzono raka pęcherza moczowego (przypadek odnotowany 4 miesiące po zakończeniu leczenia i uznany za poważne działanie niepożądane).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9 Metaanaliza sieciowa oraz porównanie pośrednie ustekinumabu oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy – analiza dodatkowa

2.9.1 Zakres analiz

Celem porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ustekinumabu oraz innych leków biologicznych dostępnych w Polsce, stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją. Przegląd dotyczył badań oceniających ustekinumab, infliksymab, etanercept oraz adalimumab – w porównaniu do placebo lub innego z tych leków, przy czym uwzględniano jedynie te ramiona, gdzie wspomniane leki podawano w dawkach zarejestrowanych. Włączono tylko te badania, które oceniały stosowanie wspomnianych leków u dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwyczajną. Proces wyszukiwania przedstawiono w rozdziale „Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych”.

W porównaniu pośrednim uwzględniono 5 badań RCT dotyczących ustekinumabu, cztery z nich (*Igarashi 2012, PEARL, PHOENIX 1 i PHOENIX 2*) porównywały ten lek z placebo, a w jednym z etanerceptem (*ACCEPT*). Włączono również osiem badań z randomizacją oceniających etanercept w dawce 25 mg lub 50 mg dwa razy w tygodniu (*Bagel 2011, CONSORT, Gottlieb 2003a, Gottlieb 2011, Leonardi 2003, Strober 2011, Tying 2006, van de Kerkhof 2008*), pięć prób klinicznych przedstawiających dane dla infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg masy ciała (*Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010*) oraz cztery dotyczące adalimumabu w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (*Asahina 2010, CHAMPION, Gordon 2006, REVEAL*). We wszystkich badaniach powyższe leki porównywano względem placebo. W jednym badaniu oceniającym skuteczność adalimumabu (kontrolowanym placebo) obecne było ramię, w którym chorzy otrzymywali metotreksat, a w dwóch badaniach z etanerceptem dodatkowo oceniano efektywność briakinumabu – zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, ramiona te nie zostały uwzględnione w analizie.

Ponieważ w uwzględnionych badaniach chorzy z grupy kontrolnej często po pewnym czasie otrzymywali również aktywne leczenie, w analizie wykorzystano jedynie dane dotyczące początkowego okresu leczenia, gdzie obecna była grupa kontrolna. W przypadku badań z ustekinumabem okres ten wynosił 12 tygodni, więc w przypadku pozostałych badań wykorzystywano w miarę możliwości dane ze zbliżonego okresu.

W porównaniu pośrednim oceniano skuteczność analizowanych leków w kontekście zmiany wyniku skali PASI, oceniającej stopień nasilenia łuszczycy. Jako główny punkt końcowy przyjęto odsetek chorych uzyskujących przynajmniej 75% poprawę PASI (PASI 75) w określonym okresie obserwacji, do-

datkowo oceniono również częstość uzyskiwania 50% poprawy (PASI 50) oraz 90% (PASI 90). Szczegółowy opis skali PASI przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Wybór wskaźnika PASI 75 jako głównej miary skuteczności analizowanych leków jest uzasadniony, gdyż stanowi on standardowe kryterium oceny skuteczności leczenia łuszczycy i jest rekomendowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) jako główny punkt końcowy badań dotyczących leczenia łuszczycy zwyczajnej (EMA 2005). W ramach analizy bezpieczeństwa porównano również odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych.

Aktualnie zalecane dawkowanie ustekinumabu zakłada stosowanie wyższej dawki leku (90 mg) u chorych z masą ciała powyżej 100 kg, oraz niższej (45 mg) u chorych ważących mniej niż 100 kg (ChPL Stelara 2012). W momencie przeprowadzania kluczowych badań klinicznych (PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2), kiedy zalecany podział dawkowania nie był jeszcze udokumentowany, chorych przydzielano do ramion zawierających poszczególne dawki bez uwzględnienia masy ciała, skutkiem czego wśród chorych otrzymujących 45 mg ustekinumabu, jak również chorych otrzymujących 90 mg tego leku znaleźli się zarówno chorzy o masie ciała ≤ 100 kg, jak również chorzy z masą ciała > 100 kg.

Ponieważ zalecany schemat leczenia oraz ten obserwowany w badaniach klinicznych różniły się od siebie, postanowiono przeprowadzić kilka wariantów porównania pośredniego.

W głównym wariantcie analizy, po stronie ustekinumabu wykorzystano dane uwzględniające masę ciała leczonych chorych, czyli wyniki dla podgrupy chorych z masą ≤ 100 kg otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz podgrupy chorych z masą > 100 kg otrzymujących ustekinumab 90 mg. Ponieważ dane te nie zostały przedstawione w głównych publikacjach opisujących analizowane badania, konieczne było wykorzystanie informacji z innych źródeł, co zaznaczono w podsumowaniu uwzględnionych danych (rozdział „Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim”). Badania dotyczące ustekinumabu, dla których nie udało się ustalić wyników w podziale na masę ciała chorych, nie były uwzględniane w głównej analizie. W obliczeniach wyróżniono więc grupę chorych leczonych ustekinumabem (bez względu na dawkę), na którą składały się wyniki obu wspomnianych podgrup – dzięki temu zachowano homogenność populacji pod względem masy ciała, przy założeniu że rozkład masy ciała chorych w badaniach klinicznych dla ustekinumabu nie różnił się ze względu na otrzymaną dawkę leku oraz był porównywalny z innymi próbami RCT włączonymi do analizy.

W dodatkowym wariantcie uwzględniono dane w sposób odzwierciedlający schemat leczenia stosowany w badaniach RCT – analizowano wyniki w grupach chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg lub 90 mg, bez względu na masę ciała chorych. W analizie tej wykorzystano dostępne dane z głównych publikacji opisujących odnalezione badania. Ta analiza również zapewniała homogenność popu-

lacji pod względem masy ciała (gdyż losowy przydział do poszczególnych grup dawkowania zakładał równomierny rozkład tej cechy), jednak ograniczenie wynikające z faktu, iż część chorych otrzymujących niższą dawkę leku (45 mg) charakteryzowała się masą ciała > 100 kg może powodować pewne niedoszacowanie efektu terapeutycznego tej dawki.

W ramach dodatkowej analizy wrażliwości przeprowadzono również ocenę opartą na wariancie głównym analizy, w którym usunięto z metaanalizy sieciowej badania RCT przeprowadzone w Japonii – chorzy z tych badań charakteryzowali się mniejszą masą, większym wyjściowym nasileniem objawów choroby według PASI, oraz większym obszarem powierzchni ciała zajęтым przez zmiany łuszczycowe w porównaniu do populacji pozostałych badań (szczegóły przedstawiono w rozdziale „Opis badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim” poniżej). Ponadto, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wyniki uzyskane dla głównego wariantu analizy przy wykorzystaniu modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

Dla głównego wariantu analizy wyniki przedstawiono w postaci prawdopodobieństwa uzyskania poprawy PASI o 50, 75 oraz 90% dla każdej z ocenianych interwencji, przedstawiono również korzyść względną (RB) wystąpienia określonej odpowiedzi podczas terapii lekami biologicznymi wobec placebo oraz pomiędzy danymi lekami (w tym przypadku przedstawiono jedynie korzyść względną dla głównego punktu końcowego, PASI 75), a także wskaźnik NNT dla wspomnianych porównań z grupą placebo. Dodatkowo przedstawiono iloraz szans (OR) uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej leczenie biologiczne wobec grupy placebo (dane pochodziły z modelu logitowego zastosowanego w analizie, szczegółowy opis zastosowanych modeli przedstawiono w rozdziale „Analiza statystyczna” niniejszego raportu). Wyniki dodatkowego wariantu analizy, a także dodatkowej analizy wrażliwości przedstawiono jedynie dla głównego punktu końcowego, PASI 75.

Analizę przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wykonano stosując model logitowy. W obliczeniach uwzględniono wszystkie badania prezentujące ten punkt końcowy, w przypadku ustekinumabu dane analizowano tak jak zostały przedstawione w publikacjach do głównych badań, czyli w podziale na dawkę 45 mg oraz 90 mg bez względu na masę ciała leczonych chorych.

2.9.2 Opis badań uwzględnionych w analizie MTC

Tylko w badaniu porównującym ustekinumab z etanerceptem (*ACCEPT*) nie wprowadzono zaślepienia, w pozostałych próbach oceniających ten lek wobec placebo oraz we wszystkich pozostałych włączonych badaniach przez cały okres pierwszej fazy utrzymywano podwójne zaślepienie. Większość badań dotyczących ustekinumabu ze względu na brak opisu procesu zaślepienia uzyskała 4 (na 5 moż-

liwych) punkty w skali Jadad, a próba *ACCEPT* została oceniona na 3 punkty z powodu braku zaślepienia. Tylko *PHOENIX 1* i *PEARL* uzyskały maksymalną ocenę (5 punktów). W badaniach dotyczących etanerceptu obniżoną ocenę w skali Jadad otrzymały tylko dwie z ośmiu próby – *Gottlieb 2011* i *Strober 2011* (4 punkty ze względu na nie przedstawienie w publikacji opisu procesu randomizacji), pozostałe oceniono na 5 punktów. Również z powodu brak opisu randomizacji dwa badania oceniające infliksymab (*Asahina 2010* i *Gordon 2006*) miały obniżoną ocenę na 4 punkty, a dwa pozostałe uzyskały maksymalną ocenę. Natomiast w przypadku badań oceniających adalimumab, charakteryzowały się one bardzo dobrą wiarygodnością – wszystkie próby uzyskały 5 punktów w skali Jadad. Ogółem należy zaznaczyć, że jakość badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim była wysoka – 21 prób otrzymało co najmniej 4 punkty w skali Jadad, z czego 15 uzyskało maksymalną liczbę 5 punktów.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 109. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – etanercept, infliksymab, adalimumab.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Punktacja Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Oceniane grupy	Klasyfikacja AOTM	Nasilenie łuszczycy	Liczba ośrodków	Sponsor
Ustekinumab vs placebo										
<i>ACCEPT (Griffiths 2010)</i>	Tak	wkazanie wyższości UST nad ETN	3 (R2; B0; W1)	brak	12 tygodni	- UST 45 mg - UST 90 mg - ETN 50 mg	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	67	Centocor Research and Development
<i>Igarashi 2012</i>	Tak	wkazanie wyższości UST nad placebo	4 (R2; B1; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni ¹	- UST 45 mg - UST 90 mg - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	35 (Japonia)	Janssen Pharmaceutical K.K.
<i>PEARL (Tsai 2011)</i>	Tak	wkazanie wyższości UST nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni ¹	- UST 45 mg - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	13 (Korea, Tajwan)	Centocor Inc.
<i>PHOENIX 1 (Leonardi 2008)</i>	Tak	wkazanie wyższości UST nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni ¹	- UST 45 mg - UST 90 mg - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	48 (USA, Kanada, Belgia)	Centocor Inc.
<i>PHOENIX 2 (Papp 2008)</i>	Tak	wkazanie wyższości UST nad placebo	4 (R2; B1; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni ¹	- UST 45 mg - UST 90 mg - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	70 (Austria, Kanada, Francja, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA)	Centocor Inc.
Etanercept vs placebo										
<i>Bagel 2011</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni	- ETN 50 mg - placebo	IIA	stabilna, umiarkowana do ciężkiej (BSA ≥ 10%; PASI ≥ 10)	wieloośrodkowe	Amgen Inc.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Punktacja Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Oceniane grupy	Klasyfikacja AOTM	Nasilenie łuszczycy	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CONSORT (Papp 2005)</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni	- ETN 25 mg - ETN 50 mg - placebo	IIA	aktywna, stabilna (BSA ≥ 10%; PASI ≥ 10)	50 (USA, Kanada, Europa Zachodnia)	Immunex Corp
<i>Gottlieb 2003a</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni	- ETN 25 mg - placebo	IIA	stabilna (BSA ≥ 10%)	wieloośrodkowe	Immunex Corp
<i>Gottlieb 2011</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	4 (R1; B2; W1)	Tak, podwójne (DD)	12 tygodni	- ETN 50 mg - placebo	IIA	przewlekła, stabilna, umiarkowana do ciężkiej (BSA ≥ 10%; PASI ≥ 12)	33 (USA)	Abbot Laboratories
<i>Leonardi 2003</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni	- ETN 25 mg - ETN 50 mg - placebo	IIA	aktywna, stabilna, umiarkowana do ciężkiej (BSA ≥ 10%; PASI ≥ 10)	47 (USA)	Immunex Corp
<i>Strober 2011</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	4 (R1; B2; W1)	Tak, podwójne (DD)	12 tygodni	- ETN 50 mg - placebo	IIA	przewlekła, stabilna, umiarkowana do ciężkiej (BSA ≥ 10%; PASI ≥ 12)	41 (USA)	Abbot Laboratories
<i>Tyring 2006</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni	- ETN 50 mg - placebo	IIA	aktywna, stabilna (BSA ≥ 10%; PASI ≥ 10)	39 (USA)	Immunex Corp
<i>van de Kerkhof 2008</i>	Tak	wkazanie wyższości ETN nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni	- ETN 25 mg ² - placebo	IIA	stabilna, umiarkowana do ciężkiej (BSA ≥ 10%; PASI ≥ 10)	wieloośrodkowe (9 krajów europejskich)	Wyeth Pharmaceuticals

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Punktacja Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Oceniane grupy	Klasyfikacja AOTM	Nasilenie łuszczycy	Liczba ośrodków	Sponsor
Infliksymab vs placebo										
<i>Chaudhari 2001</i>	Tak	wkazanie wyższości INF nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	10 tygodni	- INF 5 mg/kg - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (BSA ≥ 5%)	jednoośrodkowe (USA)	Centocor Inc, COSAT grant Johnson and Johnson Focused Giving Program
<i>EXPRESS (Reich 2005)</i>	Tak	wkazanie wyższości INF nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	24 tygodnie	- INF 5 mg/kg - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	32	Centocor, Schering-Plough
<i>EXPRESS II (Menter 2007)</i>	Tak	wkazanie wyższości INF nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	14 tygodni ³	- INF 5 mg/kg - placebo	IIA	(PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	63 (USA, Kanada, Europa)	Centocor, Schering-Plough
<i>SPIRIT (Gottlieb 2004)</i>	Tak	wkazanie wyższości INF nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	30 tygodni ⁴	- INF 5 mg/kg - placebo	IIA	(PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	24 (USA)	Centocor Inc
<i>Torii 2010</i>	Tak	wkazanie wyższości INF nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	14 tygodni	- INF 5 mg/kg - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	28 (Japonia)	bd.
Adalimumab 40 mg co 2 tyg. vs placebo										
<i>Asahina 2010</i>	Tak	wkazanie wyższości ADA nad placebo	4 (R1; B2; W1)	Tak, podwójne	24 tygodnie	- ADA 40 mg EOW - placebo	IIA	przewlekła, umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	42 (Japonia)	Abbott Japan, Eisai

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Punktacja Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Oceniwane grupy	Klasyfikacja AOTM	Nasilenie łuszczycy	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CHAMPION</i> (Saurat 2008)	Tak	wkazanie wyższości ADA nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne (DD)	16 tygodni	- ADA 40 mg EOW - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 10; BSA ≥ 10%)	wieloośrodkowe	Abbott Laboratories
<i>Gordon 2006</i>	Tak	wkazanie wyższości ADA nad placebo	4 (R1; B2; W1)	Tak, podwójne	12 tygodni	- ADA 40 mg EOW - placebo	IIA	(BSA ≥ 5%)	18 (USA, Kanada)	Abbott Laboratories
<i>REVEAL</i> (Menter 2008)	Tak	wkazanie wyższości ADA nad placebo	5 (R2; B2; W1)	Tak, podwójne	16 tygodni	- ADA 40 mg EOW - placebo	IIA	umiarkowana do ciężkiej (PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)	81 (USA, Kanada)	Abbott Laboratories

¹ do momentu przeprowadzenia *crossing-over* w grupie placebo;

² w badaniu podawano lek jeden raz w tygodniu w dawce 50 mg, ale w pozostałych badaniach taka łączna dawka tygodniowa podawana była w dwóch iniekcjach po 25 mg, więc w celu unifikacji nazewnictwa przyjęto nazwę ETN 25 mg;

³ do momentu drugiej randomizacji przeprowadzonej w grupach infliksymabu 3 lub 5 mg/kg i przeprowadzenia *crossing-over* w grupie placebo;

⁴ chorych przydzielono losowo do podania infliksymabu (3 lub 5 mg/kg) lub placebo w 0., 2. i 6. tygodniu badania;

DD podwójne maskowanie (z ang. *double dummy*);

EOW co drugi tydzień (z ang. *every other week*).

We wszystkich włączonych badaniach oprócz fazy z randomizacją kontrolowanej placebo (lub etanerceptem w przypadku badania *ACCEPT*) obecne były dodatkowe etapy, w których zmieniano interwencję z placebo na lek lub zwiększano dawkę leku. Jednak na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono tylko dane dla pierwszego okresu, w przypadku gdy dla fazy z kontrolą placebo dostępne były dane z różnych punktów czasowych, wybierano okres najbardziej zbliżony do danych z badań dotyczących ustekinumabu (12 tygodni). W próbach oceniających etanercept wyniki pochodziły z 12 tygodnia obserwacji, w badaniach dla infliksymabu z okresu 10 tygodni, a dla adalimumabu z 16 tygodnia leczenia (z wyjątkiem badania *Gordon 2006*, gdzie faza z kontrolą placebo trwała 12 tygodni).

Spośród wszystkich włączonych badań przeważająca większość była prowadzona w wielu ośrodkach na całym świecie. Cztery były prowadzone w populacji azjatyckiej – *Igarashi 2012*, *Torii 2010* i *Asahina 2010* w Japonii, a *PEARL* w Korei i na Tajwanie. Jediną próbą jednoośrodkową było badanie *Chaudhari 2001*.

W każdym z badań włączano pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W większości badań wymagano, aby chorzy w momencie włączenia mieli wyjściową wartość PASI ≥ 12 oraz BSA $\geq 10\%$. W niektórych próbach dolna granica dla PASI wynosiła 10 punktów, a w przypadku badań *Chaudhari 2001* i *Gordon 2006* wymagano jedynie, aby wyjściowa wartość BSA wynosiła $\geq 5\%$.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyjściowe charakterystyki demograficzne pacjentów włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W każdym z nich autorzy podali informację, że poszczególne grupy charakteryzowały się podobną charakterystyką i wyjściowo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia wyjściowa wartość PASI (SD)	Średnia wyjściowa wartość BSA (SD) [%]	Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	Liczba chorych z ŁZS (%)
Ustekinumab vs placebo										
ACCEPT	UST 45 mg	209	45,1 (12,6)	133 (63,6%)	18,9 (11,8)	90,4 (21,1)	20,5 (9,2)	26,7 (17,8)	bd.	62 (29,7%)
	UST 90 mg	347	44,8 (12,3)	234 (67,4%)	18,7 (11,8)	91,0 (22,8)	19,9 (8,4)	26,1 (17,6)	bd.	95 (27,4%)
	ETN 50 mg	347	45,7 (13,4)	246 (70,9%)	18,8 (12,1)	90,8 (20,9)	18,6 (6,2)	23,8 (13,9)	bd.	95 (27,4%)
Igarashi 2012	UST 45 mg	64	45,0 [^]	53 (82,8%)	15,8 (8,2)	73,2 (15,4)	30,1 (12,9)	47,0 (23,7)	11,4 (6,5)	6 (9,4%)
	UST 90 mg	62	44,0 [^]	47 (75,8%)	17,3 (10,7)	71,1 (14,0)	28,7 (11,2)	46,6 (19,7)	10,7 (6,4)	7 (11,3%)
	PBO	32	49,0 [^]	26 (83,9%)	16,0 (11,2)	71,2 (10,9)	30,3 (11,8)	49,8 (22,5)	10,5 (6,2)	1 (3,1%)
PEARL	UST 45 mg	61	40,9 (12,7)	50 (82,0%)	11,9 (7,5)	73,1 (12,7)	25,2 (11,9)	41,8 (24,4)	16,1 (6,1)	10 (16,4%)
	PBO	60	40,4 (10,1)	53 (88,3%)	13,9 (7,3)	74,6 (13,0)	22,9 (8,6)	35,8 (21,4)	15,2 (7,0)	7 (11,7%)
PHOENIX 1	UST 45 mg	255	44,8 (12,5)	175 (68,6%)	19,7 (11,7)	93,7 (23,8)	20,5 (8,6)	27,2 (17,5)	11,1 (7,1)	74 (29,0%)
	UST 90 mg	256	46,2 (11,3)	173 (67,6%)	19,6 (11,1)	93,8 (23,9)	19,7 (7,6)	25,2 (15,0)	11,6 (6,9)	94 (36,7%)
	PBO	255	44,8 (11,3)	183 (71,8%)	20,4 (11,7)	94,2 (23,5)	20,4 (8,6)	27,7 (17,4)	11,8 (7,4)	90 (35,3%)
PHOENIX 2	UST 45 mg	409	45,1 (12,1)	283 (69,2%)	19,3 (11,7)	90,3 (21,0)	19,4 (6,8)	25,9 (15,5)	12,2 (7,1)	107 (26,2%)
	UST 90 mg	411	46,6 (12,1)	274 (66,7%)	20,3 (12,3)	91,5 (21,3)	20,1 (7,5)	27,1 (17,4)	12,6 (7,3)	94 (22,9%)
	PBO	410	47,0 (12,5)	283 (69,0%)	20,8 (12,2)	91,1 (21,6)	19,4 (7,5)	26,1 (17,4)	12,3 (6,9)	105 (25,6%)
Łącznie¹	UST 45 mg	998*	44,7* (bd.)	694 (69,5%)*	18,6* (bd.)	89,0* (bd.)	21,0* (bd.)	28,7* (bd.)	12,1* (bd.)	259 (26,0%)*

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia wyjściowa wartość PASI (SD)	Średnia wyjściowa wartość BSA (SD) [%]	Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	Liczba chorych z ŁZS (%)
	UST 90 mg	1076*	45,9* (bd.)	728 (67,7%)*	19,4* (bd.)	90,7* (bd.)	20,4* (bd.)	27,4* (bd.)	12,1* (bd.)	290 (27,0%)*
	PBO	757*	45,68* (bd.)	545 (72,0%)*	19,9* (bd.)	90,0* (bd.)	20,5* (bd.)	28,4* (bd.)	12,3* (bd.)	203 (26,8%)*
Etanercept vs placebo										
<i>Bagel 2011</i>	ETN 50 mg	62	39 [^] (18,0-71,0 ⁺)	33 (53,2%)	17,5 [^] (1-45 ⁺)	bd.	15,5 [^] (8-46 ⁺)	15,5 [^] (7-85 ⁺)	bd.	bd.
	PBO	62	42 [^] (18,0-70,0 ⁺)	36 (58,1%)	11,9 [^] (1-49 ⁺)	bd.	15,2 [^] (10-41 ⁺)	15,0 [^] (10-68 ⁺)	bd.	bd.
<i>CONSORT</i>	ETN 25 mg	196	46,0 [^] (20,0-87,0 ⁺)	128 (65%)	21,5 [^] (0,8-64,6 ⁺)	bd.	16,9 [^] (4,0-51,2 ⁺)	23,0 [^] (7,8-95,0 ⁺)	bd.	54 (28%)
	ETN 50 mg	194	44,5 [^] (21,0-80,0 ⁺)	130 (67%)	18,1 [^] (0,8-60,5 ⁺)	bd.	16,1 [^] (7,0-57,3 ⁺)	25,0 [^] (10,0-80,0 ⁺)	bd.	50 (26%)
	PBO	193	44,0 [^] (18,0-80,0 ⁺)	124 (64%)	17,5 [^] (1,4-51,2 ⁺)	bd.	16,0 [^] (7,0-62,4 ⁺)	20,0 [^] (10,0-95,0 ⁺)	bd.	50 (26%)
<i>Gottlieb 2003a</i>	ETN 25 mg	57	48,2 (25-72)	33 (58%)	23 (12,1*)	91,8	17,8 (8,3*)	30 (17,4*)	bd.	16 (28%)
	PBO	55	46,5 (18-77)	37 (37%)	20 (12,6*)	90,7	19,5 (9,6*)	34 (22,2*)	bd.	19 (35%)
<i>Gottlieb 2011</i>	ETN 50 mg	141	43,1 (12,5)	98 (69,5%)	17,0 (12,7)	94,5 (20,4)	19,4 (8,0)	24,1 (15,0)	bd.	32 (22,7%)
	PBO	68	44,0 (13,6)	47 (69,1%)	19,1 (13,2)	96,5 (27,2)	18,5 (6,9)	23,8 (15,5)	bd.	14 20,6(%)
<i>Leonardi 2003</i>	ETN 25 mg	162	45,4 (12,7*)	109* (67%)	18,5 (11,5*)	bd.	18,5 (8,9*)	28,5 (20,4*)	12,7 (6,4*)	bd.
	ETN 50 mg	164	44,8 (10,2*)	107* (65%)	18,6 (11,5*)	bd.	18,4 (9,0*)	29,9 (20,5*)	11,3 (6,4*)	bd.
	PBO	166	45,6 (12,9*)	105* (63%)	18,4 (11,6*)	bd.	18,3 (7,7*)	28,8 (18,0*)	12,8 (7,7*)	bd.
<i>Strober 2011</i>	ETN 50 mg	139	45,2 (14,8)	85 (61,2%)	15,2 (12,1)	96,9 (24,9)	18,5 (6,0)	24,7 (13,9)	bd.	46 (33,1%)
	PBO	72	45,0 (13,9)	46 (63,9%)	15,5 (11,7)	92,9 (25,2)	18,3 (6,4)	22,1 (13,4)	bd.	15 (20,8%)

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia wyjściowa wartość PASI (SD)	Średnia wyjściowa wartość BSA (SD) [%]	Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	Liczba chorych z ŁZS (%)
Tyring 2006	ETN 50 mg	311	45,8 (12,8)	203 (65%)	20,1 (12,3)	bd.	18,3 (7,6)	27,2 (18,2)	12,1 (6,7)	109 (35%)
	PBO	307	45,6 (12,1)	216 (70%)	19,7 (11,4)	bd.	18,1 (7,4)	27,2 (17,2)	12,5 (6,7)	100 (33%)
van de Kerkhof 2008	ETN 25 mg	96	45,9 (12,9)	59* (61,5%)	19,3 (11,3)	83,4 (16,0)	21,4 (9,3)	26,5 (15,0)	bd.	15* (15,6%)
	PBO	46	43,6 (12,6)	25* (54,4%)	17,3 (8,2)	79,1 (20,2)	21,0 (8,7)	30,3 (17,8)	bd.	5* (10,9%)
Łącznie ¹	ETN 25 mg	511*	46,1* (bd.)	329 (64,4%)*	19,6* (bd.)	86,5* (bd.)	19,3* (bd.)	28,2* (bd.)	12,7* (bd.)	85 (24,4%)*
	PBO	969*	45,3* (bd.)	636 (65,6%)*	18,8* (bd.)	90,8* (bd.)	18,5* (bd.)	27,5* (bd.)	12,6* (bd.)	203 (27,4%)*
Infliksymab vs placebo										
Chaudhari 2001	INF 5 mg/kg	11	51 (14)	7 (64%*)	bd.	87 (20)	22,1 (11,5)	bd.	bd.	bd.
	PBO	11	45 (12)	8 (73%*)	bd.	85 (19)	20,3 (5,5)	bd.	bd.	bd.
EXPRESS	INF 5 mg/kg	301	42,6 (11,7)	207 (69%*)	19,1 (11,0)	bd.	22,9 (9,3)	34,1 (19)	bd.	92 (31%)
	PBO	77	43,8 (12,6)	61 (79%*)	17,3 (11,1)	bd.	22,8 (8,7)	33,5 (18)	bd.	22 (29%)
EXPRESS II	INF 5 mg/kg	314	44,5 (13,0)	204* 65,0%	19,1 (11,7)	92,2 (23,2)	20,4 (7,5)	28,7 (16,4)	13,1 (7,0)	89* (28,3%)
	PBO	208	44,4 (12,5)	144* 69,2%	17,8 (10,8)	91,1 (22,6)	19,8 (7,7)	28,4 (17,6)	13,4 (7,3)	54* (26,0%)
SPIRIT	INF 5 mg/kg	99	44 [^] (34, 53)‡	73 (73,7%)*	16 [^] (10, 25)‡	bd.	20 [^] (14, 28)‡	25 [^] (20, 40)‡	12 [^] (8, 17)‡	29 (29,3%)
	PBO	51	45 [^] (30, 52)‡	31 (60,8%)*	16 [^] (6, 22)‡	bd.	18 [^] (15, 27)‡	26 [^] (19, 51)‡	14 [^] (9, 18)‡	17 (33,3%)
Torii 2010	INF 5 mg/kg	35	46,9 (13,0)	22* (62,9%)	14,2 (8,9)	68,5 (13,4)	31,9 (12,8)	45,6 (21,4)	12,7 (6,8)	10* (28,6%)

Badanie	Grupa	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia wyjściowa wartość PASI (SD)	Średnia wyjściowa wartość BSA (SD) [%]	Średnia wyjściowa wartość DLQI (SD)	Liczba chorych z ŁZS (%)
Łącznie ¹	PBO	19	43,3 (12,3)	14* (73,7%)	11,1 (6,5)	69,7 (8,9)	33,1 (15,6)	50,2 (27,3)	10,5 (6,8)	7* (36,8%)
	INF 5 mg/kg	760*	43,9* (bd.)	513 (67,5%)*	18,8* (bd.)	89,7* (bd.)	22,2* (bd.)	32,1* (bd.)	13,1* (bd.)	220 (29,4%)*
	PBO	366*	44,2* (bd.)	258 (70,5%)*	17,3* (bd.)	89,1* (bd.)	21,4* (bd.)	31,1* (bd.)	13,2* (bd.)	100 (28,2%)*
Adalimumab vs placebo										
Asahina 2010	ADA 40 mg EOW	43	44,2 (14,32)	35 (81,4%)	14,0 (7,36)	67,4 (9,94)	30,24 (10,946)	48,3 (19,57)	bd.	bd.
	PBO	46	43,9 (10,75)	41 (89,1%)	15,5 (8,83)	71,3 (15,28)	29,10 (11,767)	46,7 (19,98)	bd.	bd.
CHAMPION	ADA 40 mg EOW	108	42,9 (12,6)	70* (64,8%)	17,9 (10,1)	81,7 (20,0)	20,2 (7,5)	33,6 (19,9)	bd.	23* (21,3%)
	PBO	53	40,7 (11,4)	35* (66,0%)	18,8 (8,7)	82,6 (19,9)	19,2 (6,9)	28,4 (16,1)	bd.	11* (20,8%)
Gordon 2006	ADA 40 mg EOW	45	46 (20-71) [†]	32* (71%)	21 (1,3-57,9) [†]	⁹³ (63-159) [†]	16,7 (5,4-39,0) [†]	29 (6-58) [†]	bd.	15* (33,0%)
	PBO	52	43 (20-70) [†]	34* (65%)	19 (1,0-39,9) [†]	⁹⁴ (50-147) [†]	16,0 (5,5-40,4) [†]	28 (7-75) [†]	bd.	16* (31,0%)
REVEAL	ADA 40 mg EOW	814	44,1 (13,2)	546 (67,1%)	18,1 (11,91)	92,3 (23,0)	19,0 (7,08)	25,8 (15,51)	bd.	224 (27,5%)
	PBO	398	45,4 (13,4)	257 (64,6%)	18,4 (11,94)	94,1 (23,0)	18,8 (7,09)	25,6 (14,76)	bd.	113 (28,4%)
Łącznie ¹	ADA 40 mg EOW	1010*	44,1* (bd.)	683 (67,6%)*	18,0* (bd.)	90,1* (bd.)	19,5* (bd.)	27,7* (bd.)	-	262 (27,1%)*
	PBO	549*	44,6* (bd.)	367 (66,9%)*	18,3* (bd.)	91,1* (bd.)	19,4* (bd.)	27,9* (bd.)	-	140 (27,8%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w przypadku danych przedstawiających liczbę chorych z jakimś parametrem podawano sumę wszystkich chorych, natomiast w przypadku danych przedstawiających wartość średnią jakiegoś parametru obliczano średnią ważoną (w obliczeniach nie uwzględniano danych w postaci median);

^ mediana;

† zakres;

‡ rozstęp międzykwartyłowy (IQR, z ang. *interquartile range*);

EOW co drugi tydzień (z ang. *every other week*);

ŁZS łuszczycowe zapalenie stawów.

łącznie w 22 badaniach RCT objętych analizą w uwzględnionych w porównaniu pośrednim ramionach leczono 8354 chorych, z czego 5713 otrzymało terapię biologiczną (998 – ustekinumab, 1869 – etanercept, 760 – infliksymab i 1010 – adalimumab), a 2641 placebo.

Charakterystyka demograficzna pacjentów we włączonych badaniach była zbliżona. Do badań włączano chorych w podobnym wieku – średni wiek wynosił około 45 lat (w zależności od ramienia od 43,9 do 46,1 lat). W każdej z prób uczestniczyło więcej mężczyzn niż kobiet, odsetek mężczyzn wynosił około 67% (64,4% do 69,5%). Średnia masa ciała wynosiła około 90 kg (86,4-94,4 kg). Chorzy charakteryzowali się także podobną charakterystyką kliniczną. Czas trwania choroby był zbliżony w każdym z badań, wynosił około 19 lat (18,4 do 19,6 lat). Odsetek chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów również był podobny, jego obecność stwierdzono u około jednej czwartej włączonej populacji (24,4% do 29,4%). Populację włączoną do badań stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą zwyczajną – średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła około 20 (18,6-22,2), powierzchnia ciała zajęta procesem chorobowym wynosiła około 28% (BSA w zakresie od 26,0% do 32,1%), a wyjściowy wskaźnik jakości życia chorych oceniany według skali DLQI wynosił około 12 (10,5-13,1), jednak takie dane przedstawiono jedynie w 9 spośród 22 badań włączonych do analizy (w żadnym z badań dla adalimumabu nie podano takiej informacji).

Generalnie w poszczególnych badaniach charakterystyki wyjściowe pacjentów były zgodne. Należy jednak zaznaczyć, że w czterech badaniach prowadzonych w populacji azjatyckiej (*Igarashi 2012, PEARL, Torii 2010, Asahina 2010*) charakterystyki odbiegały od średniej ze wszystkich badań. Chorzy uczestniczący w tych badaniach charakteryzowali się mniejszą o około 20 kg masą ciała (70 kg vs średnia ze wszystkich badań 90 kg), krótszym czasem trwania choroby (14 lat vs 19 lat), ale większym jej nasileniem – większe nasilenie procesu łuszczycowego wg skali PASI (29 vs 20) oraz większym obszarem powierzchni ciała zajętej przez zmiany chorobowe (46% vs 28%) w porównaniu z pozostałymi badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.

W tabeli poniżej zestawiono średnie charakterystyki demograficzne i kliniczne wyjściowe chorych uwzględnionych w poszczególnych ramionach porównania pośredniego.

Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa populacji w poszczególnych ramionach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.

Cecha	UST 45 mg	UST 90 mg	ETN 25 mg	ETN 50 mg	INF 5 mg/kg	ADA 40 mg EOW	PBO
Badania	ACCEPT, Igarashi 2012, PEARL, PHOENIX 1, PHOENIX 2	ACCEPT, Igarashi 2012, PHOENIX 1, PHOENIX 2	CONSORT, Gottlieb 2003a, Leonardi 2003, van de Kerkhof 2008	Bagel 2011, CONSORT, Gottlieb 2011, Leonardi 2003, Strober 2011, Tying 2006	Chaudhari 2001, EX-PRESS, EX-PRESS II, SPIRIT, Torii 2010	Asahina 2010, CHAMPION, Gordon 2006, REVEAL	Wszystkie badania ¹
N	998	1076	511	1358	760	1010	2641
Średni wiek [lata]	44,7	45,9	46,1	45,2	43,9	44,1	45,1
Liczba mężczyzn (%)	694 (69,5%)	728 (67,7%)	329 (64,4%)	902 (66,4%)	513 (67,5%)	683 (67,6%)	1806 (68,4%)
Średni czas trwania choroby [lata]	18,6	19,4	19,6	18,4	18,8	18,0	18,8
Średnia masa ciała [kg]	89,0	90,7	86,5	94,4	89,7	90,1	90,4
Średnia wyjściowa wartość PASI	21,0	20,4	19,3	18,6	22,2	19,5	19,7
Średnia wyjściowa wartość BSA [%]	28,7	27,4	28,2	26,0	32,1	27,7	28,3
Średnia wyjściowa wartość DLQI	12,1	12,1	12,7	11,8	13,1	bd.	10,5
Liczba chorych z ŁZS (%)	259 (26,0%)	290 (27,0%)	85 (24,4%)	332 (24,5%)	220 (29,4%)	262 (27,1%)	646 (24,5%)

¹ z wyjątkiem badania ACCEPT, w którym komparatorem był etanercept.

W badaniach dotyczących poszczególnych interwencji podawanie i dawkowanie danego leku było podobne. Szczegółowy opis interwencji ocenianej w opisywanych próbach klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 112. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.

Badanie	Interwencja	Kontrola
Ustekinumab vs placebo		
ACCEPT	Ustekinumab SC 45 mg w 0 i 4 tygodniu	Etanercept SC 50 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Igarashi 2012</i>	Ustekinumab SC 90 mg w 0 i 4 tygodniu	Placebo SC w 0 i 4 tygodniu
	Ustekinumab SC 45 mg w 0 i 4 tygodniu	
	Ustekinumab SC 90 mg w 0 i 4 tygodniu	
<i>PEARL</i>	Ustekinumab SC 45 mg w 0 i 4 tygodniu	Placebo SC w 0 i 4 tygodniu
<i>PHOENIX 1</i>	Ustekinumab SC 45 mg w 0 i 4 tygodniu	Placebo SC w 0 i 4 tygodniu
	Ustekinumab SC 90 mg w 0 i 4 tygodniu	
<i>PHOENIX 2</i>	Ustekinumab SC 45 mg w 0 i 4 tygodniu	Placebo SC w 0 i 4 tygodniu
	Ustekinumab SC 90 mg w 0 i 4 tygodniu	
Etanercept vs placebo		
<i>Bagel 2011</i>	Etanercept SC 50 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 2 × tydz. przez 12 tygodni
<i>CONSORT</i>	Etanercept SC 25 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 2 × tydz. przez 12 tygodni
	Etanercept SC 50 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	
<i>Gottlieb 2003a</i>	Etanercept SC 25 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 2 × tydz. przez 12 tygodni
<i>Gottlieb 2011</i>	Etanercept SC 50 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 2 × tydz. przez 12 tygodni
<i>Leonardi 2003</i>	Etanercept SC 25 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 2 × tydz. przez 12 tygodni
	Etanercept SC 50 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	
<i>Strober 2011</i>	Etanercept SC 50 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 2 × tydz. przez 12 tygodni
<i>Tyring 2006</i>	Etanercept SC 50 mg 2 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 2 × tydz. przez 12 tygodni
<i>van de Kerkhof 2008</i>	Etanercept SC 50 mg 1 × tydz. przez 12 tygodni	Placebo SC 1 × tydz. przez 12 tygodni
Infliksymab vs placebo		
<i>Chaudhari 2001</i>	Infliksymab IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6	Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6
<i>EXPRESS</i>	Infliksymab IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 22*	Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 22*
<i>EXPRESS II</i>	Infliksymab IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6**	Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6**
<i>SPIRIT</i>	Infliksymab IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6	Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6
<i>Torii 2010</i>	Infliksymab IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6***	Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6***

Badanie	Interwencja	Kontrola
Adalimumab vs placebo		
<i>Asahina 2010</i>	Adalimumab SC 80 mg dawka początkowa (tydzień 0) ↓ Adalimumab SC 40 mg EOW przez 24 tygodnie (od tygodnia 2)	Placebo SC EOW przez 24 tygodnie
<i>CHAMPION</i>	Adalimumab SC 80 mg (2 × 40 mg) dawka początkowa (tydzień 0) ↓ Adalimumab SC 40 mg EOW przez 16 tygodni (od tygodnia 1 do 15) [^]	Placebo SC EOW przez 16 tygodni [^] (od tygodnia 1 do 15)
<i>Gordon 2006</i>	Adalimumab SC 80 mg dawka początkowa (tydzień 0) ↓ Adalimumab SC 40 mg EOW przez 12 tygodni (od tygodnia 1) [#]	Placebo SC 1 × tyg. przez 12 tygodni (od tygodnia 0)
<i>REVEAL</i>	Adalimumab SC 80 mg dawka początkowa (tydzień 0) ↓ Adalimumab SC 40 mg EOW przez 16 tygodni (od tygodnia 1 do 15)	Placebo SC EOW przez 16 tygodni [†] (od tygodnia 1 do 15)

SC podskórnice (z ang. *subcutaneous*);

IV dożylnie (z ang. *intravenously*);

* przedstawiono dane dla okresu do momentu zmiany interwencji (*crossing-over*) w 24 tygodniu badania;

** przedstawiono dane dla okresu do momentu drugiej randomizacji przeprowadzonej w grupach infliksymabu 3 lub 5 mg/kg i zmiany interwencji (*crossing-over*) w grupie placebo (w 14. tygodniu badania);

*** przedstawiono dane dla fazy z randomizacją;

† w tygodniu 0 chorzy otrzymywali zastrzyki placebo dopasowanego pod względem dawkowania adalimumabu;

^ w badaniu *CHAMPION* obecna była również grupa metotreksatu podawanego doustnie, więc chorzy z grup ujętych w tabeli otrzymywali także placebo doustne (podwójne maskowanie zastosowane w celu utrzymania zaślepienia);

w badaniu *Gordon 2006* obecna była również grupa adalimumabu podawanego co tydzień, więc chorzy z grupy adalimumabu EOW w tygodniach pomiędzy podawaniem aktywnej interwencji otrzymywali placebo.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w ramieniu ustekinumabu wyróżniono grupę chorych otrzymujących dawkę 45 mg w 0 i 4 tygodniu badania, natomiast większą dawkę (90 mg w 0 i 4 tygodniu próby) ustekinumabu stosowano w czterech badaniach włączonych do analizy – *ACCEPT*, *Igarashi 2011*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*. W większości tych prób grupę kontrolną stanowiło placebo podawane podskórnice w 0 i 4 tygodniu badania, jedynie w badaniu *ACCEPT* kontrolę stanowił etanercept podawany podskórnice 2 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni.

Z kolei w grupie badań z etanerceptem w większości prób wyróżniono jedną grupę chorych przyjmujących etanercept – w dawce 50 mg (*Bagel 2011*, *Gottlieb 2011*, *Strober 2011* i *Tyring 2011*) lub 25 mg (*Gottlieb 2003a*) 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni. W dwóch badaniach stosowano obie powyższe dawki (*CONSORT* i *Leonardi 2003*), a w próbie *van de Kerkhof 2008* wyróżniono grupę etanerceptu 50 mg podawanego raz w tygodniu przez 12 tygodni, którą potraktowano w niniejszej analizie jako równoważną dawce 25 mg podawanej 2 razy w tygodniu (*CONSORT*, *Gottlieb 2003a* i *Leonardi 2003*).

W większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo podawane 2 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, jedynie w próbie *van de Kerkhof 2008* placebo podawano raz w tygodniu.

W większości prób klinicznych oceniających skuteczność infliksymabu lek podawano w 0, 2 i 6 tygodniu badania, a w badaniu *EXPRESS* także w 14 i 22 tygodniu badania, gdzie okres do zmiany interwencji (z ang. *crossing-over*) wynosił 24 tygodnie. W każdym z badań placebo podawane było dożylnie w tygodniach odpowiadających iniekcji aktywnej interwencji.

W każdym z analizowanych badań ramienia adalimumabu podawanie leku rozpoczynało się od dawki początkowej 80 mg aplikowanej w 0 tygodniu badania. Podawanie standardowej dawki leku (40 mg co drugi tydzień) w trzech próbach zaczynało od 1 tygodnia badania (*CHAMPION*, *Gordon 2006* i *REVEAL*), a w badaniu *Asahina 2010* od 2 tygodnia. W trzech analizowanych badaniach (*Asahina 2010*, *CHAMPION* i *REVEAL*) placebo aplikowane było podskórnie co drugi tydzień przez okres zgodny z okresem podawania aktywnej interwencji. Tylko w próbie *Gordon 2006* placebo podawano co tydzień, gdyż w próbie wyróżniono również grupę adalimumabu podawanego co tydzień – w związku z tym chorzy otrzymujący adalimumab EOW w tygodniach pomiędzy podawaniem aktywnej interwencji otrzymywali również placebo. Warto także zaznaczyć, że z uwagi na to, że w badaniu *CHAMPION* obecna była także grupa metotreksatu podawanego doustnie chorzy z grup adalimumabu i placebo otrzymywali także placebo doustne w celu utrzymania zaślepienia.

2.9.3 Dane wykorzystane w analizie MTC

W uwzględnionych badaniach poszukiwano danych dotyczących odsetka chorych uzyskujących poprawę PASI wynoszącą przynajmniej 50%, 75% oraz 90%, a także danych na temat odsetka chorych przedwcześnie kończących leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Dane te zestawiono w tabelach poniżej. W przypadku badań oceniających ustekinumab przedstawiono dane zarówno dla głównej populacji, a także, jeśli były dostępne, dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie masy ciała, którzy otrzymywali dostosowane do niej dawkowanie (45 mg u chorych o masie ≤ 100 kg, oraz 90 mg u chorych z masą powyżej 100 kg).

Tabela 113. Liczba i odsetek chorych z PASI 50 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
Ustekinumab vs placebo								
<i>ACCEPT</i> ¹	12 tyg.	UST 45 mg	209	181	87%	347	286	82%
		UST 90 mg	347	320	92%			

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
<i>Igarashi 2012</i>	12 tyg.	UST 45 mg ≤ 100 kg	151	139	90%	31†	4	12,9%
		UST 90 mg > 100 kg	103	93	90%			
		UST 45 mg	64	53	82,8%			
		UST 90 mg	62	52	83,9%			
<i>PEARL</i>	12 tyg.	UST 45 mg	61	51	83,6%	60	8	13,3%
<i>PHOENIX 1</i>	12 tyg.	UST 45 mg	255	213	83,5%	255	26	10,2%
		UST 90 mg	256	220	85,9%			
		UST 45 mg ≤ 100 kg [†]	168	143	85%			
		UST 90 mg > 100 kg [†]	92	79	86%			
<i>PHOENIX 2</i>	12 tyg.	UST 45 mg	409	342	83,6%	410	41	10,0%
		UST 90 mg	411	367	89,3%			
		UST 45 mg ≤ 100 kg [†]	297	259	87%			
		UST 90 mg > 100 kg [†]	121	106	88%			
Etanercept vs placebo								
<i>Bagel 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	62	53*	85%	62	4*	7%
<i>CONSORT</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	196	126	64%	193	18	9%
		ETN 50 mg	194	150	77%			
<i>Gottlieb 2003a</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	57	40*	70%	55	6*	11%
<i>Leonardi 2003</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	162	94	58%	166	24	14%
		ETN 50 mg	164	121	74%			
<i>Tyring 2006</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	311	229	74%	306	43	14%
<i>van de Kerkhof 2008</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	96	66	68,8%	46	4	8,7%
Infliksymab vs placebo								
<i>EXPRESS</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	301	274	91%	77	6	8%
<i>SPIRIT</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	99	96	97,0%	51	11	21,6%
<i>Torii 2010</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	35	29*	83%^	19	2	11%^
Adalimumab vs placebo								

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
<i>Asahina 2010</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	43	35	81,4%	46	9	19,6%
<i>CHAMPION</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	108	95*	88%	53	16*	30,2%
<i>Gordon 2006</i> ²	12 tyg.	ADA 40 mg	45	26*	76%	52	7*	14%
<i>REVEAL</i> ¹	16 tyg.	ADA 40 mg	814	671	82%	398	60	15%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *ACCEPT* kontrolę stanowił etanercept, a w pozostałych – placebo;

^ dane odczytano z wykresu;

† jeden chory został poddany randomizacji, ale nie otrzymał żadnej dawki aktywnego leczenia i nie został włączony do analizy;

¹ dane dla tego punktu końcowego pochodzą z przeglądu systematycznego *Reich 2012*;

² dane dla tego punktu końcowego pochodzą z przeglądu systematycznego *Szepietowski 2011*.

Tabela 114. Liczba i odsetek chorych z PASI 75 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
Ustekinumab vs placebo								
<i>ACCEPT</i>	12 tyg.	UST 45 mg	209	141	67,5%	347	197	56,8%
		UST 90 mg	347	256	73,8%			
		UST 45 mg ≤ 100 kg [†]	151	109	72%			
		UST 90 mg > 100 kg [†]	103	67	65%			
<i>Igarashi 2012</i>	12 tyg.	UST 45 mg	64	38	59,4%	31 [†]	2	6,5%
		UST 90 mg	62	42	67,7%			
<i>PEARL</i>	12 tyg.	UST 45 mg	61	41	67,2%	60	3	5,0%
<i>PHOENIX 1</i>	12 tyg.	UST 45 mg	255	171	67,1%	255	8	3,1%
		UST 90 mg	256	170	66,4%			
		UST 45 mg ≤ 100 kg [†]	168	124	74%			
		UST 90 mg > 100 kg [†]	92	63	68%			
<i>PHOENIX 2</i>	12 tyg.	UST 45 mg	409	273	66,7%	410	15	3,7%
		UST 90 mg	411	311	75,7%			
		UST 45 mg ≤ 100 kg [†]	297	218	73%			
		UST 90 mg > 100 kg [†]	121	86	71%			
Etanercept vs placebo								

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
<i>Bagel 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	62	37*	59%	62	3*	5%
<i>CONSORT</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	196	67	34%	193	6	3%
		ETN 50 mg	194	96	49%			
<i>Gottlieb 2003a</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	57	17	30%	55	1	2%
<i>Gottlieb 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	141	79*	56,0%	68	5*	7,4%
<i>Leonardi 2003</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	162	55	34%	166	6	4%
		ETN 50 mg	164	81	49%			
<i>Strober 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	139	55*	39,6%	72	5*	6,9%
<i>Tyring 2006</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	311	147	47%	306	15	5%
<i>van de Kerkhof 2008</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	96	36	37,5%	46	1	2,2%
Infliksymab vs placebo								
<i>Chaudhari 2001</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	11	9	82%	11	2	18%
<i>EXPRESS</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	301	242	80%	77	2	3%
<i>EXPRESS II</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	314	237*	75,5%	208	4*	1,9%
<i>SPIRIT</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	99	87	87,9%	51	3	5,9%
<i>Torii 2010</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	35	24	68,6%	19	0	0%
Adalimumab vs placebo								
<i>Asahina 2010</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	43	27	62,8%	46	2	4,3%
<i>CHAMPION</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	108	86*	79,6%	53	10*	18,9%
<i>Gordon 2006</i>	12 tyg.	ADA 40 mg	45	24	53%	52	2	4%
<i>REVEAL</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	814	578	71%	398	26	7%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *ACCEPT* kontrolę stanowił etanercept, a w pozostałych – placebo;

† jeden chory został poddany randomizacji, ale nie otrzymał żadnej dawki aktywnego leczenia i nie został włączony do analizy;

¹ dane dla tego punktu końcowego pochodzą z przeglądu systematycznego *Reich 2012*; w badaniu kontrolę stanowił etanercept.

Tabela 115. Liczba i odsetek chorych z PASI 90 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
Ustekinumab vs placebo								
<i>ACCEPT</i>	12 tyg.	UST 45 mg	209	76	36,4%	347	80	23,1%

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
<i>Igarashi 2012</i>	12 tyg.	UST 90 mg	347	155	44,7%	31†	1	3,2%
		UST 45 mg ≤ 100 kg ¹	151	62	41%			
		UST 90 mg > 100 kg ¹	103	33	32%			
		UST 45 mg	64	21	32,8%			
		UST 90 mg	62	27	43,5%			
<i>PEARL</i>	12 tyg.	UST 45 mg	61	30	49,2%	60	1	1,7%
<i>PHOENIX 1</i>	12 tyg.	UST 45 mg	255	106	41,6%	255	5	2,0%
		UST 90 mg	256	94	36,7%			
		UST 45 mg ≤ 100 kg ¹	168	79	47%			
		UST 90 mg > 100 kg ¹	92	28	30%			
<i>PHOENIX 2</i>	12 tyg.	UST 45 mg	409	173	42,3%	410	3	0,7%
		UST 90 mg	411	209	50,9%			
		UST 45 mg ≤ 100 kg ¹	297	146	49%			
		UST 90 mg > 100 kg ¹	121	50	41%			
Etanercept vs placebo								
<i>Bagel 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	62	16*	25%	62	1*	2%
<i>CONSORT</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	196	21	11%	193	1	1%
		ETN 50 mg	194	40	21%			
<i>Gottlieb 2003a</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	57	6*	11%	55	0	0%
<i>Gottlieb 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	141	33*	23,4%^	68	1*	1,5%^
<i>Leonardi 2003</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	162	19	12%	166	1	1%
		ETN 50 mg	164	36	22%			
<i>Strober 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	139	19*	13,7%	72	3*	4,2%
<i>Tyring 2006</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	311	65	21%	306	4	1%
<i>van de Kerkhof 2008</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	96	13	13,5%	46	1	2,2%
Infliksymab vs placebo								
<i>EXPRESS</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	301	172	57%	77	1	1%

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
<i>EXPRESS II</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	314	142*	45,2%	208	10*	0,5%
<i>SPIRIT</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	99	57	57,6%	51	1	2,0%
<i>Torii 2010</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	35	19*	54%^	19	0	0%^
Adalimumab vs placebo								
<i>Asahina 2010</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	43	17	39,5%	46	0	0%
<i>CHAMPION</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	108	56*	51,9%	53	6*	11,3%
<i>Gordon 2006¹</i>	12 tyg.	ADA 40 mg	45	11*	24%	52	0	0%
<i>REVEAL²</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	814	366	45%	398	8	2%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *ACCEPT* kontrolę stanowił etanercept, a w pozostałych – placebo;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Monter 2010*;

† jeden chory został poddany randomizacji, ale nie otrzymał żadnej dawki aktywnego leczenia i nie został włączony do analizy;

¹ dane dla tego punktu końcowego pochodzą z przeglądu systematycznego *Szepietowski 2011*;

² dane dla tego punktu końcowego pochodzą z przeglądu systematycznego *Reich 2012*.

Tabela 116. Liczba i odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
Ustekinumab vs placebo								
<i>ACCEPT</i>	12 tyg.	UST 45 mg	209	2	1,0%*	347	5	1,4%*
		UST 90 mg	347	1	0,3%*			
<i>Igarashi 2012</i>	12 tyg.	UST 45 mg	64	0	0%	32	2	6,3%
		UST 90 mg	62	4	6,5%			
<i>PEARL</i>	12 tyg.	UST 45 mg	61	0	0%*	60	3	5,0%
<i>PHOENIX 1</i>	12 tyg.	UST 45 mg	255	1	0,4%	255	6	1,0%*
		UST 90 mg	255	4	1,6%			
<i>PHOENIX 2</i>	12 tyg.	UST 45 mg	409	1	0,2%	410	8	2,0%*
		UST 90 mg	411	6	1,5%			
Etanercept vs placebo								
<i>Bagel 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	62	5	8,1%*	62	0*	0%*
<i>CONSORT</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	196	3	1,5%*	193	2	1,0%*
		ETN 50 mg	194	2	1,0%*			

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola**		
			N	n	%	N	n	%
<i>Gottlieb 2003a</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	57	1	1,8%*	55	4	7,3%*
<i>Gottlieb 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	141	4	2,8%*	68	0	0,0%*
<i>Strober 2011</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	139	3	2,2%*	72	2	2,8%*
<i>Tyring 2006</i>	12 tyg.	ETN 50 mg	311	4	1,3%*	309	3	1,0%*
<i>van de Kerkhof 2008</i>	12 tyg.	ETN 25 mg	96	3	3,1%*	46	3	6,5%*
Infliksymab vs placebo								
<i>Chaudhari 2001</i>	10 tyg.	INF 5 mg/kg	11	1	9,1%*	11	0	0,0%*
<i>EXPRESS</i>	24 tyg.	INF 5 mg/kg	301	20	6,6%*	77	3	3,9%*
<i>EXPRESS II</i>	14 tyg.	INF 5 mg/kg	314	12	3,8%*	208	4	1,9%*
<i>SPIRIT</i>	30 tyg.	INF 5 mg/kg	99	7	7,1%*	51	1	2,0%*
<i>Torii 2010</i>	14 tyg.	INF 5 mg/kg	35	1	2,9%*	19	1	5,3%*
Adalimumab vs placebo								
<i>Asahina 2010</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	43	5	11,6%	46	5	10,9%
<i>CHAMPION</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	108	1	0,9%	53	1	1,9%
<i>Gordon 2006</i>	12 tyg.	ADA 40 mg	46	2	4,3%*	52	1	1,9%*
<i>REVEAL</i>	16 tyg.	ADA 40 mg	814	10	1,2%*	398	4	1,0%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu *ACCEPT* kontrolę stanowił etanercept, a w pozostałych – placebo.

W głównej analizie przeprowadzonej w niniejszym porównaniu pośrednim, a także w wariacie dodatkowym analizie, uwzględniano wszystkie badania opisujące etanercept, adalimumab oraz infliksymab, o ile prezentowały wyniki dla danego punktu końcowego. W przypadku prób oceniających ustekinumab, w obliczeniach dla głównej analizy wykorzystano dane jedynie z 3 badań: *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* oraz *ACCEPT*, gdyż dla tych prób klinicznych uzyskano wyniki analizy PASI w podgrupach otrzymujących adekwatną dawkę leku do masy ciała. W przypadku badań *Igarashi 2012* oraz *PEARL* nie odnaleziono takich danych, dlatego zostały uwzględnione jedynie w dodatkowym wariacie analizie. W przypadku analizy wrażliwości wykonanej z pominięciem badań japońskich wyłączono z obliczeń próby *Asahina 2010* oraz *Torii 2010*, pozostawiając pozostałe badania obecne w głównej analizie.

W analizie bezpieczeństwa wykorzystano wszystkie badania, które prezentowały odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych podczas terapii danym lekiem.

2.9.4 Wyniki metaanalizy sieciowej oraz porównania pośredniego

2.9.4.1 Ocena uzyskania poprawy objawów choroby według PASI

Prawdopodobieństwo uzyskania określonej poprawy według skali PASI dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie MTC zestawiono w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wynik obliczeń korzyści względnej uzyskania danej poprawy PASI w grupie z lekiem biologicznym wobec placebo, wskaźnik NNT oraz iloraz szans uzyskania PASI 75 w grupie z aktywnym leczeniem wobec kontroli placebo. Dla każdej z tych wartości przedstawiono również 95% przedział ufności, pozwalający ocenić znamienność wyniku.

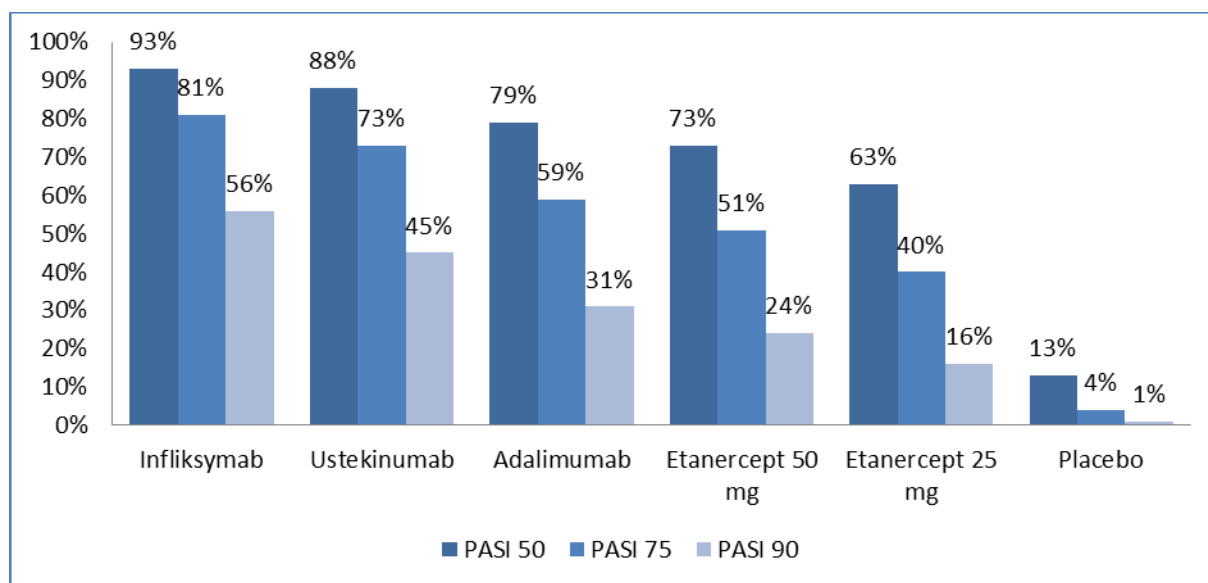
Tabela 117. Wyniki metaanalizy sieciowej; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu do placebo.

Interwencja	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model probitowy (95% CI)			
Infliksymab	0,93 (0,88;0,96)	0,81 (0,73;0,88)	0,56 (0,45;0,67)
Ustekinumab	0,88 (0,83;0,93)	0,73 (0,63;0,81)	0,45 (0,34;0,55)
Adalimumab	0,79 (0,71;0,86)	0,59 (0,48;0,69)	0,31 (0,21;0,40)
Etanercept 50 mg	0,73 (0,66;0,79)	0,51 (0,42;0,59)	0,24 (0,18;0,30)
Etanercept 25 mg	0,63 (0,53;0,72)	0,40 (0,30;0,50)	0,16 (0,10;0,23)
Leczenie objawowe (placebo)	0,13 (0,11;0,14)	0,04 (0,03;0,05)	0,01 (0,01;0,01)
Korzyść względna (RB) uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90 względem placebo, model probitowy (95% CI)			
Infliksymab	7,38 (6,60; 8,23)	19,76 (16,59; 23,35)	85,62 (64,08; 111,10)
Ustekinumab	7,00 (6,26; 7,81)	17,64 (14,71; 21,00)	68,00 (50,70; 89,60)
Adalimumab	6,29 (5,48; 7,13)	14,38 (11,46; 17,43)	46,80 (32,27; 63,22)
Etanercept 50 mg	5,78 (5,10; 6,46)	12,32 (10,11; 14,67)	35,88 (26,28; 46,53)
Etanercept 25 mg	4,96 (4,16; 5,82)	9,58 (7,29; 12,35)	24,01 (15,61; 35,41)
NNT względem placebo, model probitowy (95% CI)			
Infliksymab	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 3)
Ustekinumab	2 (2; 2)	2 (2; 2)	3 (2; 3)
Adalimumab	2 (2; 2)	2 (2; 3)	4 (3; 5)
Etanercept 50 mg	2 (2; 2)	3 (2; 3)	5 (4; 6)
Etanercept 25 mg	3 (2; 3)	3 (3; 4)	7 (5; 11)
Iloraz szans (OR) uzyskania PASI 75 vs placebo, model logitowy dla zmiennej binarnej (95% CI)			
Infliksymab	-	150,70 (72,69; 297,00)	-
Ustekinumab	-	58,55 (37,50; 90,76)	-
Adalimumab	-	31,32 (18,73; 48,87)	-
Etanercept 50 mg	-	25,66 (17,22; 36,24)	-
Etanercept 25 mg	-	15,51 (9,05; 26,64)	-

Chorzy otrzymujący infliksymab najczęściej uzyskiwali co najmniej 75% poprawę PASI – oszacowany w modelu odsetek chorych uzyskujących PASI 75 wyniósł dla tego leku 81% (95% CI: 73%; 88%). Dru-

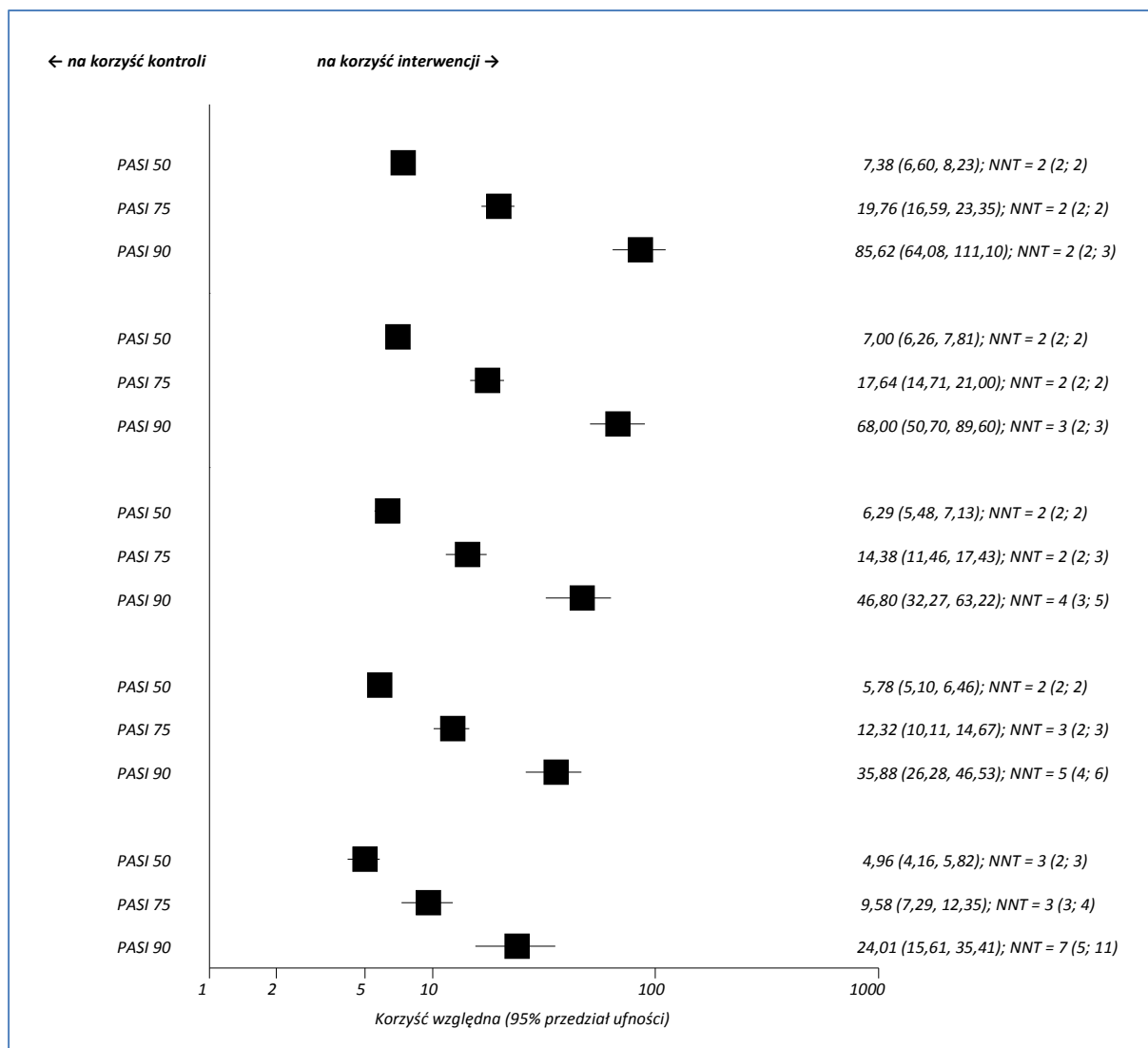
gim z kolei lekiem pod względem skuteczności poprawy objawów choroby okazał się ustekinumab – poprawę PASI 75 uzyskało w przypadku jego zastosowania około 73% chorych (95% CI: 63%; 81%). W rankingu skuteczności leków na trzecim miejscu znalazł się adalimumab – w przypadku tego leku PASI 75 uzyskało 59% chorych. Ostatni w rankingu skuteczności był etanercept – lek w dawce 50 oraz 25 mg zajął odpowiednio 4 i 5 miejsce, z odsetkiem chorych uzyskujących PASI 75 wynoszącym odpowiednio 51% oraz 40%. Dla porównania, prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej placebo wynosiło jedynie 4%. Dane te zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 49. Odsetek chorych uzyskujących określoną poprawę PASI po zastosowaniu leków biologicznych lub placebo.



W porównaniu do placebo, każdy z analizowanych leków biologicznych charakteryzował się znacznie wyższą skutecznością – prawdopodobieństwo uzyskania 50%, 75% oraz 90% poprawy objawów według PASI było od kilku do kilkudziesięciu razy większe podczas terapii tymi lekami, przy czym największy efekt wobec grupy placebo obserwowano w przypadku infliksymabu. Ustekinumab był kolejnym lekiem w rankingu skuteczności – korzyść względna uzyskania PASI 75 (główny punkt końcowy) wyniosła w jego przypadku 17,64 (95% CI: 14,71; 21,00), co było znamienym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), więc należy leczyć dwóch chorych ustekinumabem zamiast placebo, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek poprawy PASI 75. Podobny trend zaobserwowano w przypadku obliczenia OR w modelu logitowym – ustekinumab był drugim lekiem w rankingu skuteczności, a iloraz szans dla porównania tego leku z placebo (dla PASI 75) wyniósł 58,55 (95% CI: 37,50; 90,76) i był znamienym statystycznie. Wyniki obliczeń korzyści względnej, zarówno dla ustekinumabu jak i pozostałych leków biologicznych, zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 50. Korzyść względną uzyskania określonej poprawy PASI; leki biologiczne vs placebo.



W ramach modelu MTC (wariant główny analizy) uzyskano również wyniki obliczenia korzyści względnej uzyskania PASI 75 dla porównania poszczególnych leków biologicznych między sobą – wyniki te zebrano w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką przedstawiono znamienne statystycznie wyniki.

Tabela 118. Wyniki metaanalizy sieciowej – korzyść względną uzyskania PASI 75; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu między sobą.

Interwencja	RB (95% CI)					
	Infliksymab	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept 50 mg	Etanercept 25 mg	Placebo
Infliksymab	×	1,12 (0,96; 1,31)	1,38 (1,15; 1,70)	1,61 (1,35; 1,94)	2,09 (1,59; 2,73)	19,76 (16,59; 23,35)
Ustekinumab	0,90 (0,76; 1,04)	×	1,24 (1,01; 1,55)	1,44 (1,21; 1,74)	1,87 (1,41; 2,46)	17,64 (14,71; 21,00)
Adalimumab	0,73 (0,59; 0,87)	0,82 (0,65; 0,99)	×	1,17 (0,92; 1,45)	1,52 (1,09; 2,02)	14,38 (11,46; 17,43)

Interwencja	RB (95% CI)					
	Infliksymab	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept 50 mg	Etanercept 25 mg	Placebo
Etanercept 50 mg	0,63 (0,52; 0,74)	0,70 (0,58; 0,83)	0,86 (0,69; 1,08)	×	1,30 (0,97; 1,69)	12,32 (10,11; 14,67)
Etanercept 25 mg	0,49 (0,37; 0,63)	0,55 (0,41; 0,71)	0,67 (0,49; 0,92)	0,78 (0,59; 1,03)	×	9,58 (7,29; 12,35)

Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej ustekinumab było o 10% mniejsze, niż w przypadku infliksymabu, jednak otrzymane wyniki nie były znamienne statystycznie: RB = 0,90 (95% CI: 0,76; 1,04). W porównaniu do pozostałych leków biologicznych, ustekinumab w sposób znamieny zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej 75% poprawy według PASI: było ono większe o 24% w porównaniu do adalimumabu, o 44% w porównaniu do etanerceptu 50 mg oraz o 87% w porównaniu do etanerceptu 25 mg.

W ramach metaanalizy sieciowej wykonano również dodatkowe analizy wrażliwości, obejmujące wariant modelu z dawkowaniem leku niezależnym od masy ciała, a także analizę w której wykluczono badania z pacjentami populacji japońskiej, oraz analizę w której wykorzystano do obliczeń model efektów stałych (z ang. *fixed*). Wyniki dodatkowych analiz zebrano w tabeli poniżej dla głównego ocenianego punktu końcowego – PASI 75.

Tabela 119. Wyniki analizy wrażliwości dla punktu końcowego PASI 75; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu do placebo.

Interwencja	% PASI 75 (95% CI)	RB (95% CI) vs placebo	Ranking skuteczności
Dawkowanie niezależne od masy ciała			
Infliksymab	0,81 (0,74; 0,88)	19,89 (16,90; 23,32)	1
Ustekinumab 90 mg	0,74 (0,67; 0,80)	18,07 (15,42; 21,12)	2
Ustekinumab 45 mg	0,69 (0,61; 0,75)	16,80 (14,33; 19,69)	3
Adalimumab	0,60 (0,49; 0,68)	14,58 (11,82; 17,40)	4
Etanercept 50 mg	0,51 (0,43; 0,58)	12,44 (10,45; 14,66)	5
Etanercept 25 mg	0,39 (0,30; 0,48)	9,50 (7,47; 11,94)	6
Analiza z pominięciem badań różniących się pod względem charakterystyki populacji (Asahina 2010, Torii 2010)			
Infliksymab	0,81 (0,71; 0,89)	19,96 (16,59; 23,75)	1
Ustekinumab	0,72 (0,62; 0,82)	17,84 (14,72; 21,35)	2
Adalimumab	0,59 (0,46; 0,70)	14,60 (11,09; 18,09)	3

Interwencja	% PASI 75 (95% CI)	RB (95% CI) vs placebo	Ranking skuteczności
Etanercept 50 mg	0,50 (0,41; 0,59)	12,39 (10,01; 14,93)	4
Etanercept 25 mg	0,39 (0,30; 0,50)	9,69 (7,21; 12,61)	5
Model efektów stałych			
Infliksymab	0,82 (0,75; 0,88)	19,82 (16,89; 23,19)	1
Ustekinumab	0,72 (0,67; 0,76)	17,41 (15,04; 20,08)	2
Adalimumab	0,62 (0,56; 0,68)	15,06 (12,94; 17,42)	3
Etanercept 50 mg	0,53 (0,48; 0,58)	12,83 (11,12; 14,74)	4
Etanercept 25 mg	0,39 (0,33; 0,45)	9,40 (7,81; 11,13)	5

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości uzyskane wyniki były podobne do tych obserwowanych w ramach głównej analizy, a wnioskowanie na temat skuteczności poszczególnych leków biologicznych nie uległo zmianie. W rankingu skuteczności na pierwszym miejscu znalazł się infliksymab, za nim ustekinumab i kolejno adalimumab oraz etanercept 50 mg oraz etanercept 25 mg.

2.9.4.2 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W ramach analizy bezpieczeństwa analizowano ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych – wyniki uzyskane w modelu MTC (model logitowy) dla porównania poszczególnych leków biologicznych z placebo zestawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając znamienne statystycznie rezultaty.

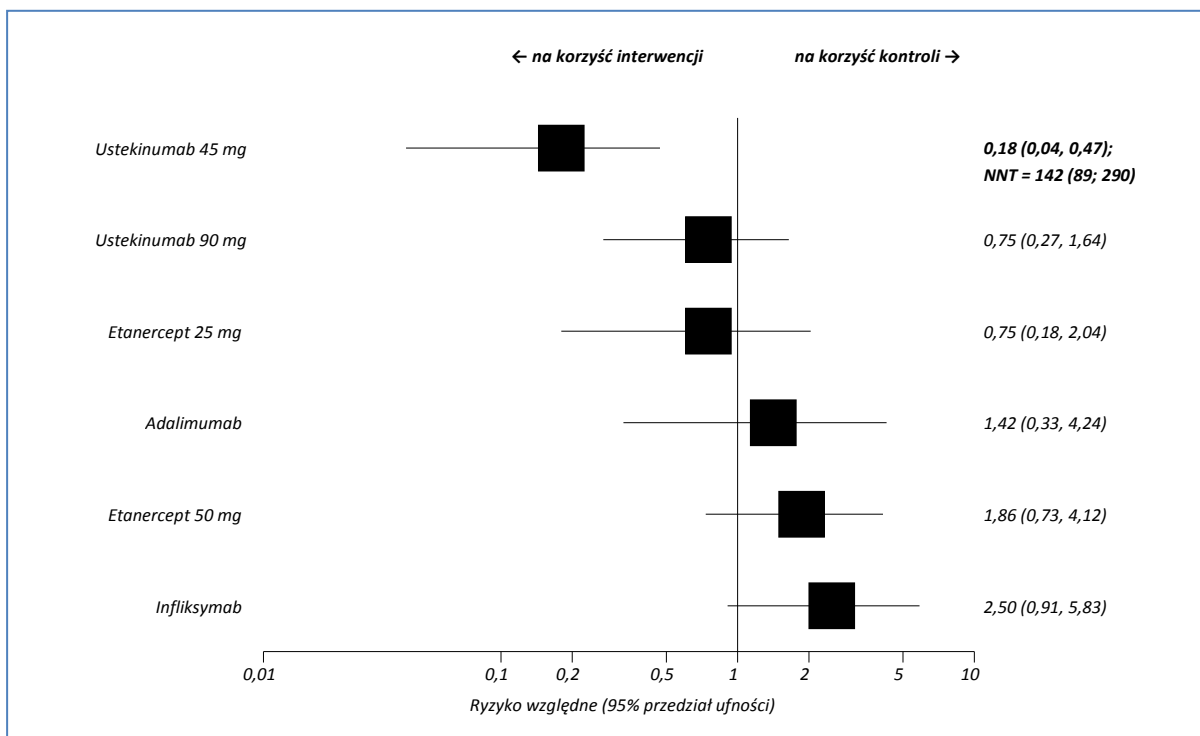
Tabela 120. Wyniki metaanalizy sieciowej – ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu do placebo.

Interwencja	Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych (%)	RR (95% CI) vs placebo	NNT
Ustekinumab 45 mg	0,151 (0,031; 0,394)	0,18 (0,04; 0,47)	142 (89; 290)
Ustekinumab 90 mg	0,632 (0,213; 1,363)	0,75 (0,27; 1,64)	-
Etanercept 25 mg	0,627 (0,145; 1,675)	0,75 (0,18; 2,04)	-
Adalimumab	1,163 (0,265; 3,222)	1,42 (0,33; 4,24)	-
Etanercept 50 mg	1,538 (0,630; 3,162)	1,86 (0,73; 4,12)	-
Infliksymab	2,039 (0,781; 4,296)	2,50 (0,91; 5,83)	-
Placebo	0,858 (0,519; 1,291)	-	-

Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było stosunkowo niskie w przypadku analizowanych leków biologicznych. Najniższe obserwowano w grupach otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz 90 mg – ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosło w tych grupach odpowiednio 0,15% oraz 0,63%. Kolejnym lekiem w rankingu ryzyka wystąpienia opisywanego działania niepożądanego był etanercept 25 mg (0,63%), a następnie adalimumab (1,16%), etanercept 50 mg (1,54%) oraz infliksymab (2,04%). W grupie otrzymującej placebo ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosło 0,86%.

W porównaniu do placebo, jedynie w przypadku ustekinumabu 45 mg stwierdzono znamienne statystycznie różnice – lek ten zmniejszał ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych o około 82%: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,47). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 142 (95% CI: 89; 290), co oznacza że należy leczyć 142 chorych ustekinumabem w dawce 45 mg, zamiast placebo w okresie 12 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Wynik obliczeń ryzyka względnego dla poszczególnych leków biologicznych wobec placebo przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 51. Ryzyko względne przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; leki biologiczne vs placebo.



W tabeli poniżej zestawiono ryzyko względne przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu poszczególnych leków biologicznych ze sobą. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 121. Wyniki metaanalizy sieciowej – ryzyko wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu między sobą.

Interwencja	RR (95% CI)						
	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Etanercept 25 mg	Adalimumab	Etanercept 50 mg	Infliksymab	Placebo
Ustekinumab 45 mg	x	0,28 (0,05; 0,81)	0,35 (0,04; 1,26)	0,19 (0,02; 0,73)	0,11 (0,02; 0,32)	0,09 (0,01; 0,29)	0,18 (0,04; 0,47)
Ustekinumab 90 mg	6,00 (1,24; 20,49)	x	1,45 (0,25; 4,94)	0,82 (0,12; 2,80)	0,47 (0,12; 1,19)	0,38 (0,08; 1,07)	0,75 (0,27; 1,64)
Etanercept 25 mg	6,34 (0,79; 25,58)	1,22 (0,20; 3,93)	x	0,83 (0,09; 3,08)	0,48 (0,08; 1,43)	0,38 (0,06; 1,19)	0,75 (0,18; 2,04)
Adalimumab	11,97 (1,37; 48,04)	2,36 (0,36; 8,40)	2,82 (0,33; 11,34)	x	0,92 (0,14; 3,09)	0,72 (0,10; 2,52)	1,42 (0,33; 4,24)
Etanercept 50 mg	15,27 (3,09; 53,29)	2,97 (0,84; 8,40)	3,59 (0,70; 12,62)	2,04 (0,32; 6,94)	x	0,94 (0,22; 2,77)	1,86 (0,73; 4,12)
Infliksymab	20,93 (3,44; 73,29)	4,12 (0,93; 12,52)	4,94 (0,84; 17,40)	2,75 (0,40; 9,87)	1,62 (0,36; 4,62)	x	2,50 (0,91; 5,83)

Ustekinumab w dawce 45 mg zmniejszał ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do pozostałych leków biologicznych (w tym również ustekinumabu 90 mg) i większość uzyskanych wyników była znamienne statystycznie (z wyjątkiem porównania z etanerceptem 25 mg). W grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było mniejsze o 72% niż w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg, o 81% mniejsze niż w grupie adalimumabu, o 89% w porównaniu do etanerceptu 50 mg oraz o 91% w porównaniu z infliksymabem. W przypadku ustekinumabu 90 mg istotne różnice zaobserwowano tylko dla porównania z ustekinumabem 45 mg (odnotowano zwiększenie ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w przypadku wyższej dawki leku), natomiast w porównaniu do pozostałych leków biologicznych uwzględnionych w analizie nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

2.10 Ocena efektywności praktycznej

2.10.1 Badania retrospektywne

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono jedno badanie retrospektywne kohortowe w oparciu o dane z austriackiego rejestru chorych na łuszczycę (*Inzinger 2011*) (<http://www.psoriasis-therapieregister.at>), porównujące terapię PUVA z innymi lekami systemowymi (m.in. lekami biologicznymi) w leczeniu łuszczycy. Dane analizowane w tym badaniu pochodziły od pacjentów z łuszczycą regularnie leczonych na oddziale dermatologicznym uniwersyteckiego ośrodka w Austrii, nie uczestniczących w badaniach klinicznych w czasie od stycznia 2003 do lutego 2010.

Do rejestru włączani byli chorzy z przewlekłą łuszczycą zwyczajną w wieku ≥ 18 lat, którzy byli leczeni PUVA i/lub otrzymali przynajmniej jeden kurs terapii lekiem biologicznym. Według austriackich wytycznych leki biologiczne są wskazane u chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą (zdefiniowaną jako BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 10), po niepowodzeniu lub nietolerujących lub z przeciwskazaniami do stosowania tradycyjnych terapii systemowych, takich jak cyklosporyna, metotreksat lub PUVA.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu była całkowita remisja (CR, z ang. *complete remission*), a także redukcja wyjściowego wyniku PASI o $\geq 90\%$ (PASI 90), $\geq 75\%$ (PASI 75) lub $\geq 50\%$ (PASI 50) u pacjentów leczonych PUVA na końcu terapii (mediany równe 10,3 i 9,2 tygodni odpowiednio dla 8-MOP i 5-MOP) lub stosujących leki biologiczne w 12 tygodniu terapii.

Ogółem 172 chorych (61 kobiet i 111 mężczyzn) spełniło kryteria włączenia do rejestru i analizy. Spośród nich 64 pacjentów otrzymało terapię PUVA, 96 było leczonych biologicznie, a u 12 stosowane były obydwa rodzaje terapii o czasie trwania przynajmniej 3 miesięcy. Chorzy otrzymali łącznie 248 cykli terapii – 118 cykli PUVA (32 5-MOP i 86 8-MOP) i 130 lekami biologicznymi (adalimumab $n = 18$, alefacept $n = 32$, efalizumab $n = 17$, etanercept $n = 38$, infliksymab $n = 7$, ustekinumab $n = 18$).

Wszyscy chorzy analizowani w badaniu otrzymywali standardową terapię PUVA (2-4 \times w tygodniu) i/lub standardową terapię biologiczną. Poniżej w tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych opisywanych w badaniu *Inzinger 2011*.

Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Inzinger 2011*.

Parametr	PUVA	Leki biologiczne
Średni wiek (SD) [lata]	48,5 (15,7)	46,2 (11,8)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	23,4 (11,9)	22,9 (10,5)
Średnia wyjściowa wartość PASI (SD)	15,0 (4,0)	16,9 (7,3)

W momencie rozpoczęcia leczenia średni wiek pacjentów leczonych PUVA lub biologicznie był podobny, wynosił około 47 lat (odpowiednio 48,5 vs 46,2 lat). Średni czas trwania choroby wynosił około 23 lata (23,4 vs 22,9 lat), a średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła około 16 (15,0 vs 16,9).

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dotyczące liczby i odsetka chorych z określoną redukcją wyjściowego wyniku PASI (CR, PASI 90, PASI 75 oraz PASI 50) oraz wyniki porównania istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono dla analizy „ITT-as observed”, czyli dla rzeczywistych obserwowanych danych, włącznie z danymi od 25 pacjentów stosujących dodatkowo acytretynę, dla której autorzy badania obliczali istotność statystyczną wyników.

Tabela 123. Liczba i odsetek chorych z określoną redukcją wartości PASI; badanie Inzinger 2011.

Terapia	Całkowita liczba cykli terapii	Liczba (%) chorych z określoną redukcją wartości PASI				P (lek biologiczny vs PUVA ¹)	
		CR n (%)	PASI 90 n (%)	PASI 75 n (%)	PASI 50 n (%)		
ITT-as observed	118	26 (22%)	82 (69%)	101 (86%)	105 (89%)	-	
PUVA ²	ITT-worst case	118	18 (15%)	69 (58%)	82 (69%)	84 (71%)	-
	per-protocol	93	18 (19%)	69 (74%)	82 (88%)	84 (90%)	-
Adalimumab	18	1 (6%)	4 (22%)	10 (56%)	13 (72%)	p = 0,0034	
Alefacept	32	1 (3%)	1 (3%)	8 (25%)	20 (63%)	p = 0,00000002	
Efalizumab	17	1 (6%)	1 (6%)	10 (59%)	13 (76%)	p = 0,000053	
Etanercept	38	2 (6%)	11 (29%)	15 (39%)	32 (84%)	p = 0,0000086	
Infliksymab	7	2 (29%)	5 (71%)	7 (100%)	7 (100%)	p = 0,36	
Ustekinumab	18	1 (6%)	7 (39%)	12 (67%)	16 (89%)	p = 0,028	

¹ analiza ITT-as observed, lek biologiczny vs PUVA;

² ze względu na podobną skuteczność terapii 8-MOP i 5-MOP (bez istotnej statystycznie różnicy), dane dla pacjentów leczonych w ten sposób autorzy przedstawili łącznie dla porównania PUVA vs leki biologiczne.

W trakcie leczenia PUVA (włącznie z odpowiedzią u 25 chorych otrzymujących dodatkowo acytretynę) częstość występowania CR, PASI 90 i PASI 75 wyniosła odpowiednio 22%, 69% i 86%. Wyniki te były istotnie statystycznie lepsze od tych uzyskanych w trakcie leczenia alefaceptem, efalizumabem, adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem. Podobne lub bardziej istotnie statystycznie wyniki na korzyść PUVA uzyskano dla analizy *per-protocol* porównującej taką terapią z każdym lekiem biologicznym. W przypadku bardziej konserwatywnej analizy *post-hoc* (tzw. *worst-case scenario analysis*), w której w trakcie leczenia PUVA CR wynosiło 15%, PASI 90 – 58%, a PASI 75 – 69%, PUVA okazała się statystycznie istotnie lepsza w porównaniu z alefaceptem (p = 0,000013), efalizumabem (p = 0,015) i etanerceptem (p = 0,0037). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w redukcji wyniku PASI

między PUVA i infliksymabem. Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic w częstości występowania PASI 50 pomiędzy PUVA a którąkolwiek terapią biologiczną.

Spśród ocenianych leków biologicznych odsetek chorych uzyskujących PASI 90, PASI 75 i PASI 50 był największy u chorych leczonych infliksymabem (odpowiednio 71%, 100%, 100%), a następnie ustekinumabem (odpowiednio 39%, 67%, 89%), a dla pozostałych leków biologicznych częstość poszczególnych odpowiedzi wynosiła od 3% do 29% dla PASI 90, od 39% do 59% dla PASI 75 i od 63% do 84% dla PASI 50. W przypadku całkowitej remisji, najczęściej była ona uzyskiwana u chorych leczonych infliksymabem (29%), podczas gdy dla pozostałych leków częstość wynosiła 3-6% (6% dla ustekinumabu). Jednak nie jest możliwe porównanie istotności statystycznej różnic, ponieważ autorzy badania nie wykonywali porównania pomiędzy poszczególnymi lekami biologicznymi. Należy również zaznaczyć, że infliksymab otrzymywało tylko 7 chorych, ustekinumab 18, a pozostałe leki biologiczne od 17 do 38 chorych.

2.10.2 Badania przekrojowe

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono jedną próbę oceniającą skuteczność leków systemowych i fototerapii w leczeniu chorych z łuszczycą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – *Gelfand 2012*. Badanie przeprowadzono w obrębie 8 ośrodków medycznych zlokalizowanych na terenie Stanów Zjednoczonych i należących do sieci DCERN (*Dermatology Clinical Effectiveness Research Network*). Włączona próba była badaniem przekrojowym (*cross-sectional*) – dane były pozyskiwane od chorych w trakcie jednej zaplanowanej wizyty lekarskiej w okresie od 10 lutego 2010 do 30 czerwca 2011, po której nie zastosowano okresu obserwacji.

Głównym punktem końcowym badania *Gelfand 2012* była ocena stopnia zmian łuszczycowych według PGA (z ang. *Physician Global Assessment*), u chorych otrzymujących terapię systemową lub fototerapię. W analizie głównej zastosowano grupę kontrolną, którą stanowili chorzy otrzymujący metotreksat. Dodatkowo oceniano również chorych za pomocą skali PASI, oceniono powierzchnię ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe (BSA) oraz wynik oceny jakości życia według skali DLQI, a także wykonano ocenę częstości stosowania leków o miejscowym działaniu w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania. Wynik PASI < 2 uznawano za wskaźnik braku lub minimalnych objawów choroby, natomiast BSA ≤ 3% jako chorobę o łagodnym nasileniu).

Do badania włączano chorych leczonych w jednym z 8 ośrodków należących do sieci DCERN i spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- stosowanie obecnie lub w przeszłości leków biologicznych, doustnych leków systemowych lub fototerapii z celu leczenia łuszczycy;
- możliwość rozpoczęcia leczenia systemowego na podstawie obecnych w wywiadzie zmian łuszczycowych zajmujących co najmniej 5% powierzchni ciała (BSA \geq 5%).

Autorzy opisywanego badania w analizie skuteczności uwzględnili dane jedynie od pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy w momencie przeprowadzenia badania otrzymywali monoterapię jednym z powszechnie stosowanych leków systemowych lub fototerapię UVB o wąskim zakresie fali. Ponadto w przypadku tych, którzy rozpoczynali jedną ze wspomnianych terapii przeciwłuszczycowych, uwzględniano dane wyłącznie z drugiej wizyty lekarskiej następującej po wizycie wstępnej.

Natomiast wykluczano chorych z innym rodzajem łuszczycy niż plackowata lub tych, którzy w momencie przeprowadzenia badania otrzymywali równocześnie co najmniej 2 leki lub nie byli leczeni z powodu łuszczycy.

Spośród 1755 pacjentów leczonych w ośrodkach sieci DCERN, dla których uzyskano dane, do opisywanej próby nie włączono 204 (12%) chorych z powodu rozpoznania innego niż łuszczycy plackowata. Ponadto nie uwzględniono 653 (37%) pacjentów, którzy w ramach leczenia przeciwłuszczycowego otrzymali terapię skojarzoną \geq 2 lekami, lub którzy w ogóle nie byli leczeni z powodu tej choroby. Spośród pozostałych 898 (51%), do analizy ostatecznie włączono 713 (41%) pacjentów otrzymujących monoterapię metotreksatem, adalimumabem, etanerceptem, ustekinumabem lub fototerapię UVB o wąskim zakresie fali (NB UVB, z ang. *narrowband UV-B*).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów uwzględnionych w badaniu *Gelfand 2012*.

Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Gelfand 2012*.

Liczba chorych N	Średnia (SD) wieku [lata]	Liczba mężczyzn – n (%)	Mediana czasu trwania choroby [lata]	Mediana liczby wcześniejszych terapii przeciwłuszczycowych [^]	Wcześniejsze leczenie – n (%) ^{^^}
713	48,6 (15,5)	361 (50,6%)*	19 (IQR: 8-29)	1 (IQR: 1-2)	B: 266 (37,3%) S: 314 (44,0%) F: 295 (41,4%) Br.: 184 (25,8%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] leki biologiczne, doustne leki systemowe, fototerapia;

^{^^} podane wartości nie sumują się do 100%, ponieważ chorzy mogli otrzymywać więcej niż jeden spośród wymienionych rodzajów terapii przeciwłuszczycowych;

IQR rozstęp międzykwartylowy, z ang. *interquartile range*;

B leki biologiczne;

S doustne leki systemowe;

F fototerapia;

Br. brak – chorzy nieleczeni wcześniej z powodu objawów łuszczycy.

Do badania włączono po równo kobiet i mężczyzn (50,6%), średnio w wieku około 49 lat. Zmiany łuszczycowe były u nich obecne przez okres o medianie wynoszącej 19 (IQR: 8-29). W ramach wcześniejszego leczenia chorzy otrzymali (mediana = 1; IQR = 1-2) jeden doustny lek systemowy, lek biologiczny lub naświetlanie fototerapią. Najczęściej stosowanym rodzajem leczenia przeciwłuszczycowego były doustne leki systemowe (u 44% chorych), a następnie fototerapia (41,4%). Relatywnie najmniej – około 37% ocenianych pacjentów, otrzymywało wcześniej leki biologiczne. Z kolei co czwarty chory (25,8%) przed włączeniem do badania w ogóle nie był leczony z powodu objawów łuszczycy.

Informacje dotyczące aktualnie, tj. w momencie przeprowadzenia badania, stosowanego leczenia przeciwłuszczycowego pozyskiwano w trakcie wizyty lekarskiej między 10 lutego 2010 a 30 czerwca 2011 roku. W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące dawkowania i częstości podawania leków (lub fototerapii) przeciwłuszczycowych, stanowiących oceniane interwencje w badaniu *Gelfand 2012*.

Tabela 125. Szczegółowy opis dawkowania leków stosowanych w momencie przeprowadzenia badania *Gelfand 2012*[^].

Grupa/interwencja	Mediana (IQR) okresu leczenia [mies.]	Dawka	Liczba chorych		
			N	n*	(%)
Metotreksat	10,5 (4,0-24,0)	< 7,5 mg/tydz.:	174	3	1,7%
		7,5-15 mg/tydz.:		109	62,6%
		17,5-15 mg/tydz.:		48	27,6%
		≥ 30 mg/tydz.:		9	5,2%
		Inna:		5	2,9%
Adalimumab	11,0 (3,0-16,8)	40 mg/1 × 2 tyg.:	152	132	86,8%
		80 mg/1 × 2 tyg.:		1	0,7%
		40 mg/1 × tydz.:		17	11,2%
		Inna:		2	1,3%
Etanercept	12,0 (6,0-36,0)	50 mg/1 × 2 tyg.:	191	9	4,7%
		25 mg/1 × tydz.:		6	3,1%
		50 mg/1 × tydz.:		95	49,7%
		25 mg/2 × tydz.:		6	3,1%
		50 mg/2 × tydz.:		69	36,1%
		Inna:		5	2,6%
Ustekinumab	4,0 (2,0-6,0)	45 mg/kg/1 × 3 mies.:	73	41	56,2%
		90 mg/kg/1 × mies.:		26	35,6%
		Inna:		4	5,5%
fototerapia UVB o wąskim zakresie fali ^{^^}	1,8 (1,0-4,0)	< 3 naświetlania/4 tyg.:	123	7	5,7%
		3-5 naświetlań/4 tyg.:		29	23,6%
		6-8 naświetlań/4 tyg.:		39	31,7%
		9-11 naświetlań/4 tyg.:		35	28,5%
		≥ 12 naświetlań/4 tyg.:		13	10,6%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- ^ przedstawione wartości mogą nie sumować się do 100% z powodu braku danych, które nie przekroczyły 2,8% liczby chorych w poszczególnych grupach;
- ^^ przedstawiono liczbę naświetleń otrzymanych w ciągu ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- IQR rozstęp międzykwartylowy, z ang. *interquartile range*.

W momencie przeprowadzenia badania najczęściej stosowanym lekiem biologicznym był etanercept (N = 191), a następnie metotreksat, który podawano 174 pacjentom. Z kolei adalimumab lub naświetlania promieniami UVB otrzymywało odpowiednio 152 i 123 chorych. Najmniej chorych (N = 73) w ramach leczenia przeciwłuszczycowego otrzymywało ustekinumab.

Długość okresu stosowania ocenianych leków była zróżnicowana. Autorzy próby podali informację, że mediany długości stosowania naświetleń UVB i terapii ustekinumabem były istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do etanerceptu, metotreksatu czy adalimumabu, $p < 0,001$. Ogółem mediana długości okresu stosowania terapii przeciwłuszczycowych wynosiła od 1,8 do 12,0 miesięcy, odpowiednio w przypadku wspomnianej fototerapii UVB i etanerceptu. Dodatkowo wiadomo, że 36,1% chorych w grupie etanerceptu i 11,2% w grupie adalimumabu, otrzymywało lek w dawce większej niż zalecana (odpowiednio 50 mg/2 × tydz. i 80 mg/2 × tydz.).

Ponadto oceniane grupy interwencji istotnie różniły się pod względem nasilenia choroby w ocenie wg PGA, PASI i BSA, odpowiednio $p < 0,001$, $p = 0,02$ i $p = 0,01$, ale nie pod względem oceny wpływu choroby na jakość życia wg DLQI, $p = 0,15$.

Głównym punktem oceny skuteczności powyższych terapii była ocena odsetka chorych uzyskujących wynik 0 lub 1 w ocenie, który zdefiniowano jako ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy. W próbie *Gelfand 2012* nie przeprowadzono bezpośrednich porównań ocenianych leków biologicznych, tj. adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu, gdyż jako kontrolę zastosowano terapię metotreksatem. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące odsetka chorych, którzy uzyskali ustąpienie lub zmniejszenie objawów łuszczycy. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 126. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA; badanie *Gelfand 2012*.

Grupa	Odsetek chorych (95% CI)		RB (95% CI)	Standaryzowana [^] RB (95% CI); NNT
	Interwencja	Komparator*		
adalimumab	47,7% (39,5%; 56,0%)	23,8% (17,7%; 30,9%)	2,00 (1,46; 2,74)	2,15 (1,60; 2,90); NNT = 3,6
etanercept	34,2% (27,5%; 41,4%)		1,44 (1,03; 2,00)	1,45 (1,06; 1,97); NNT = 9,4
ustekinumab	36,1% (25,1%; 48,3%)		1,51 (1,01; 2,28)	1,57 (1,06; 2,32); NNT = 7,4
NB UVB	27,6% (20,2%; 36,4%)		1,16 (0,78; 1,72)	1,35 (0,93; 1,96); 11,9

- * metotreksat;
^ do płci, rasy, BMI, rodzaju skóry, częstości stosowania leczenia miejscowego, miejsca otrzymywania leczenia dermatologicznego (ośrodek prywatny lub akademicki), stanu cywilnego, wielkości dochodów, ubezpieczenia;
NB UVB fototerapia o wąskim zakresie fali (z ang. *narrowband UV-B*).

Ustąpienie lub zmniejszenie objawów łuszczycowych wg PGA obserwowano najczęściej u chorych leczonych adalimumabem, 47,7% (95% CI: 39,5%; 56,0%). Drugim w rankingu skuteczności był ustekinumab, którego stosowanie skutkowało wystąpieniem powyższej odpowiedzi u 36,1% (95% CI: 25,1%; 48,3%) chorych. W grupie etanerceptu odsetek ten wynosił 34,2% (95% CI: 27,5%; 41,1%), a w przypadku pozostałych interwencji był jeszcze niższy, 27,6% (95% CI: 20,2%; 36,4%) i 23,8% (95% CI: 17,7%; 30,9%), odpowiednio w grupie NB UVB i metotreksatu. Ponadto autorzy opisywanej próby podali informację, że skuteczność kliniczna ustekinumabu zwiększała się wraz z długością okresu leczenia (≥ 3 mies.), podczas gdy adalimumabu pozostawała na stabilnym poziomie, a w przypadku etanerceptu różnice w porównaniu do metotreksatu utraciły znamienność statystyczną.

Prawdopodobieństwo uzyskania głównego punktu końcowego było istotnie większe u chorych leczonych ustekinumabem w porównaniu z metotreksatem, RR = 1,51 (95% CI: 1,01; 2,28), a współczynnik NNT wyniósł 4. Znamienność statystyczną różnic odnotowano także w przypadku porównania pozostałych leków biologicznych (etanerceptu i adalimumabu) vs kontrola, odpowiednio RR = 1,44 (95% CI: 1,03; 2,00), NNT = 10 i RR = 2,00 (95% CI: 1,46; 2,74), NNT = 8. Wszystkie przedstawione wyniki zachowały istotność statystyczną w dodatkowej analizie uwzględniającej czynniki zakłócające.

Odmienne rankingi skuteczności ocenianych leków uzyskano w analizie wpływu choroby na jakość życia. Najmniejsze ograniczenia jakości życia (≤ 5 punktów wg wskaźnika DLQI) stwierdzano najczęściej u 78,0% (95% CI: 70,5%; 84,3%) chorych otrzymujących tylko fototerapię (grupa NB UVB). Natomiast w grupie adalimumabu powyższą odpowiedź odnotowano u 68,3% (95% CI: 59,2%; 76,5%) pacjentów.

W analizie wrażliwości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w ocenie jakości życia wg DLQI. W ocenie nasilenia objawów choroby wg PASI i BSA jedyne istotne statystyczne różnice odnotowano dla porównania adalimumabu i fototerapii NB UVB vs metotreksat. W badaniu *Gelfand 2012* nie przedstawiono danych dotyczących poziomu istotności powyższych wyników.

Częstość stosowania leków działających miejscowo istotnie różniła się w grupach poszczególnych interwencji, przy czym była największa u chorych stosujących naświetlanie NB UVB, $p < 0,001$.

2.11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ustekinumabu na podstawie ChPL Stelara®

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab w przypadku 3 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 2266 pacjentów, w tym 1970 przyjmujących lek przez okres co najmniej 6 miesięcy, 1285 przez co najmniej 1 rok oraz 373 przez co najmniej 18 miesięcy.

Odnotowano następujące ciężkie działania niepożądane:

- Ciężkie zakażenia;
- Nowotwory złośliwe.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 10%) ustekinumabu, zarówno w kontrolowanej, jak i niekontrolowanej części badań klinicznych nad łuszczycą, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Większość z nich miała charakter łagodny i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.

Tabela poniżej przedstawia podsumowania działań niepożądanych leku pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą. Działania niepożądane zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (> 1/10), często (> 1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (> 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 127. Podsumowanie działań niepożądanych leku, występujących w badaniach klinicznych nad łuszczycą.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: Zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej Często: zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych Niezbyt często: półpasiec
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Rzadko: porażenie nerwu twarzewego
Zaburzenia układu oddechowego,	Często: ból okolicy gardłowo-krtaniowej, przekrwienie jamy nosowej

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: Działanie niepożądane
klatki piersiowej i śródpiersia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, świąd, stwardnienie, krwawienie, siniaczenie oraz podrażnienie)

Zakażenia

W badaniach kontrolowanych pacjentów z łuszczycą wskaźniki infekcji lub poważnych infekcji były podobne wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem ustekinumabu i pacjentów otrzymujących placebo. W kontrolowanym placebo okresie badań klinicznych pacjentów z łuszczycą, wskaźnik infekcji wynosił 1,39 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,21 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Poważne zakażenia dotyczyły 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (5 przypadków poważnych infekcji w grupie 407 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,02 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (3 przypadki poważnych infekcji w grupie 177 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych częściach badań klinicznych nad łuszczycą wskaźnik infekcji wynosił 1,24 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania poważnych infekcji wyniosła 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (24 przypadki poważnych infekcji w grupie 2251 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane poważne infekcje, obejmowały przypadki zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia szpiku, infekcji wirusowych, zapalenia żołądka i jelit, zapalenia płuc oraz infekcji dróg moczowych.

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy, co odpowiada 6791 pacjento-lat narażenia na lek (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna do opisanej powyżej.

W badaniach klinicznych pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy równocześnie przyjmowali izoniazyd nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych okresach trzech badań klinicznych z kontrolą placebo nad łuszczycą częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,25 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 406 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,57 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 177 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,74 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji, w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (3 przypadki w grupie 406 pacjento-lat obserwacji), w porównaniu z 1,13 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 176 pacjento-lat obserwacji).

U 3117 pacjentów leczonych ustekinumabem w 4 badaniach klinicznych łuszczycy (1129 pacjentów leczonych przez co najmniej 3 lata i 619 pacjentów przez co najmniej 4 lata), zgłoszono nowotwory złośliwe z wyłączeniem raków skóry niebędących czerniakiem u 42 pacjentów z 6779 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,62 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ten wskaźnik występowania nowotworów złośliwych odnotowany u pacjentów przyjmujących ustekinumab był porównywalny ze wskaźnikiem spodziewanym w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 1,1 [95% przedział ufności: 0,76; 1,43]).

Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem były raki gruczołu krokowego, okrężnicy, odbytnicy i piersi oraz czerniak *in situ*. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,61 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (41 pacjentów w grupie 6770 pacjento-lat obserwacji).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych ustekinumabu u < 2% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę.

Immunogenność

Okolo 5% pacjentów leczonych ustekinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko ustekinumabowi, których miano na ogół było niskie. Nie stwierdzono widocznej korelacji pomiędzy wytworzeniem przeciwciał, a pojawieniem się odczynu w miejscu wstrzyknięcia leku. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów wykazujących dodatnie wyniki testów w kierunku przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, jednakże, obecność przeciwciał nie wyklucza uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

2.12 Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

Na stronach internetowych amerykańskiej agencji FDA odnaleziono dokument REMS (z ang. *Risk Evaluation and Mitigation*), w którym przedstawiono informację o możliwości występowania następujących działań niepożądanych, mogących być następstwem zablokowania czynności IL-12 oraz IL-23:

- zwiększenia ryzyka występowania poważnych zakażeń, w tym wywołanych przez mykobakterie oraz nawracających zakażeń bakteriami z rodzaju salmonella
- zwiększenia ryzyka występowania choroby nowotworowej
- zespołu odwracalnej leukoencefalopatii tylnej (RPLS, z ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), który odnotowano u jednego chorego leczonego przy pomocy ustekinumabu.

Nie zaprezentowano innych szczegółowych danych na temat częstości występowania wymienionych działań niepożądanych (FDA 2012).

Data ostatniego wyszukiwania: do 14 czerwca 2012 r.

2.13 Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA

Według danych *European Medicines Agency* (EMA) do najczęstszych działań niepożądanych (obserwowanych u 1 na 10 chorych) występujących podczas leczenia ustekinumabem należą: infekcje górnych dróg oddechowych (przeziębienie) i zapalenie nosogardzieli. Ponadto podkreślono, że ustekinumab nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Preparatu nie należy także stosować u chorych z zakażeniami, które zostały uznane przez lekarza za istotne. W przypadku stwierdzenia ciężkiego zakażenia leczenie ustekinumabem może zostać przerwane. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1012 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii ustekinumabem. Do najczęstszych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (21,0% chorych), zakażenia oraz zarażenia (20,0%) i zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (19,2%) (EMA 2012, *EudraVigilance* 2012).

Data ostatniego wyszukiwania: do 29 czerwca 2012 r.

2.14 Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL

Celem poszerzenia analizy bezpieczeństwa zastosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwyczajnej wykonano dodatkowe wyszukiwanie komunikatów Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dokumentów dotyczących ustekinumabu.

Data ostatniego wyszukiwania: do 14 czerwca 2012 r.

2.15 Badania w toku

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu, u dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych *clinicaltrials.gov*, jako słowa kluczowego używając „ustekinumab OR Stelara”. Wyszukiwanie to przeprowadzono do 5 czerwca 2012 roku, uzyskując 32 trafienia. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (tzn. takich przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne), prób klinicznych z lub bez randomizacji, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ustekinumabu. Włączono jedynie te badania, gdzie populację stanowili chorzy z łuszczycą (w przypadku populacji z łuszczycowym zapaleniem stawów wymagano zaznaczenia, że chorzy mają również łuszczycę).

W wyniku analizy odnalezionych badań, w poniższej tabeli opisano 10 badań spełniających kryteria włączenia.

Tabela 128. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie *clinicaltrials.gov*, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01550744	A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Multicenter Study to Evaluate a "Subject-tailored" Maintenance Dosing Approach in Subjects With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis	Metodyka: Prospektywne badanie fazy IIIb, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy plackowatą w porównaniu do placebo.	Planowane rozpoczęcie: marzec 2012. Planowane zakończenie: marzec 2016. Liczba uczestników: 500. Sponsor: Janssen Biotech, Inc. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01558310	A Double - Blind, Placebo Controlled Crossover Study to Evaluate The Efficacy and Tolerability of Stelara™ (Ustekinumab) in The Treatment of Scalp Psoriasis	Metodyka: Prospektywne badanie fazy IV, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie naprzemiennym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą w porównaniu do placebo.	Planowane rozpoczęcie: kwiecień 2012. Planowane zakończenie: grudzień 2013. Liczba uczestników: 30. Sponsor: Paul Steven Yamauchi, MD, PhD Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.
NCT01059773	An Exploratory Trial to Assess Naturalistic Safety and Efficacy Outcomes in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Transitioned to Ustekinumab From Previous Methotrexate Therapy (TRANSIT)	Metodyka: Prospektywne badanie fazy IV, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej	Planowane rozpoczęcie: wrzesień 2009. Planowane zakończenie: sierpień 2011. Liczba uczestników: 490. Sponsor: Janssen-Cilag

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		łuszczycą plackowatą w porównaniu do metotreksatu.	International NV Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT01585714	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab (CNTO 1275) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis	Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą w porównaniu do placebo.	Planowane rozpoczęcie: grudzień 2005. Planowane zakończenie: maj 2011. Liczba uczestników: 766. Sponsor: Centocor Research & Development, Inc. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT00723528	A Placebo-controlled Double-Blind Comparative Study of CNTO1275 in Patients With Plaque Type Psoriasis	Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą w porównaniu do placebo.	Planowane rozpoczęcie: marzec 2008. Planowane zakończenie: marzec 2010. Liczba uczestników: 158. Sponsor: Janssen Pharmaceutical K.K. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT00508547	A Multicenter, Open Registry of Patients With Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy Including Biologics	Metodyka: Prospektywne badanie kohortowe fazy IV, bez randomizacji, z aktywną kontrolą. Cel: Ocena bezpieczeństwa stosowania oraz jakości życia w trakcie leczenia ustekinumabem, infliksymabem, innymi lekami biologicznymi i standardowymi preparatami systemowymi u chorych z łuszczycą plackowatą.	Planowane rozpoczęcie: czerwiec 2007. Planowane zakończenie: grudzień 2020. Liczba uczestników: 12000. Sponsor: Centocor Ortho Biotech Services, L.L.C. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01008995	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Chinese Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis	Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą w porównaniu do placebo.	Planowane rozpoczęcie: październik 2009. Planowane zakończenie: lipiec 2011. Liczba uczestników: 322. Sponsor: Centocor, Inc. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT01059773	An Exploratory Trial to Assess Naturalistic Safety and Efficacy Outcomes in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Transitioned to Ustekinumab From Previous Methotrexate Therapy (TRANSIT)	Metodyka: Prospektywne badanie fazy IV, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą w porównaniu do metotreksatu.	Planowane rozpoczęcie: wrzesień 2009. Planowane zakończenie: sierpień 2011. Liczba uczestników: 495. Sponsor: Janssen-Cilag International NV. Badanie zakończone, nie

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01081730	A Large US Health Insurance Claims Database Will be Used to Estimate the Incidence of Serious Outcomes in Patients With Psoriasis Treated With Ustekinumab and Other Types of Biological and Systemic Non-biological Treatments	<p>Metodyka: Prospektywne badanie kohortowe, bez randomizacji, z aktywną kontrolą.</p> <p>Cel: Ocena ryzyka wystąpienia poważnych zakażeń, gruźlicy i nowotworów w trakcie leczenia ustekinumabem, anty-TNFami, lekami niebiologicznymi u chorych z łuszczycą plackowatą.</p>	<p>opublikowano wyników.</p> <p>Planowane rozpoczęcie: brak danych.</p> <p>Planowane zakończenie: grudzień 2018.</p> <p>Liczba uczestników: brak danych</p> <p>Sponsor: Centocor Ortho Biotech Services, L.L.C.</p> <p>Badanie w toku, jeszcze nie rekrutuje pacjentów.</p>
NCT01511315	A Single-Center, Open-Label Study to Assess Change in Psychosocial and Occupational Dimensions With Ustekinumab Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis Evaluated With the Psychological General Well Being (PGWB), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), Psoriasis Quality of Life-12 Items (PQOL-12), and Dermatology Life Quality Index (DLQI)	<p>Metodyka: Prospektywne badanie obserwacyjne fazy IV, bez randomizacji i grupy kontrolnej, z pojedynczym zaślepieniem.</p> <p>Cel: Ocena jakości życia chorych umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: luty 2012</p> <p>Planowane zakończenie: grudzień 2013.</p> <p>Liczba uczestników: 35</p> <p>Sponsor: University of California, San Francisco.</p> <p>Badanie w toku, jeszcze nie rekrutuje pacjentów.</p>

2.16 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 9 badań wtórnych opisujących najnowsze (z lat 2011-2012) przeglądy systematyczne i metaanalizy badań pierwotnych: *Croxtall 2011*, *Laws 2011*, *Lucka 2012*, *Reich 2012*, *Ryan 2011*, *Szepietowski 2011*, *Tan 2011*, *Tzellos 2012* i *Wu 2011*. Badania te potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioskowanie na temat efektywności ocenianych schematów leczenia.

Ustekinumab vs etanercept – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy skuteczności klinicznej włączono 1 wiarygodne badanie z randomizacją *ACCEPT* (opisane w publikacji *Griffiths 2010*) porównujące efektywność kliniczną ustekinumabu z etanerceptem w wysokiej dawce (2×50 mg/tydz.), zgodnej z zarejestrowanym dawkowaniem, u 903 chorych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą, u których występowała nieadekwatna odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do co najmniej jednego leczenia systemowego. Ocenę porównawczą między lekami biologicznymi wykonano w okresie 12 tygodni, stosowanie ustekinumabu przedłużając do 64 tygodni u chorych bez oczekiwanej odpowiedzi na leczenie lub z nawrotem objawów. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ustekinumabu z adalimumabem lub infliksymabem.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej w porównaniu do etanerceptu w okresie 12 tygodni obserwacji.

W przypadku ustekinumabu w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI – *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75) było znamienne wyższe i stanowiło 119% tego prawdopodobieństwa w porównaniu do grupy etanerceptu: $RB_{PASI\ 75} = 1,19$ (95% CI: 1,04; 1,35); $NNT_{PASI\ 75} = 10$ (95% CI: 6; 43). Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej ustekinumabu, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%: $RB_{PASI\ 90} = 1,58$ (95% CI: 1,21; 2,05); $NNT_{PASI\ 90} = 8$ (95% CI: 5; 19). Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA (*Physician's Global Assessment*) było prawie 2-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce: $RB = 1,88$ (95% CI: 1,19; 2,97); $NNT = 14$ (95% CI: 8; 49). Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowiło 133% tego prawdopodobieństwa w grupie etanerceptu: $RB = 1,33$ (95% CI: 1,15; 1,54); $NNT = 7$ (95% CI: 5; 14).

Podobne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść ustekinumabu, obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI 75 i 90 w grupie ustekinumabu 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do etanerceptu i wyniosła: $RB_{PASI\ 75} = 1,30$ (95% CI: 1,16; 1,46), $NNT_{PASI\ 75} = 6$ (95% CI: 5; 11); $RB_{PASI\ 90} = 1,94$ (95% CI: 1,55; 2,43), $NNT_{PASI\ 90} = 5$ (95% CI: 4; 7). W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie ustekinumabu 90 mg i wynosi odpowiednio: $RB = 3,03$ (95% CI: 2,08; 4,46); $NNT = 6$ (95% CI: 5; 9); oraz $RB = 1,44$ (95% CI: 1,27; 1,64); $NNT = 5$ (95% CI: 4; 7).

Ocena długoterminowa skuteczności klinicznej. Pacjenci z grupy etanerceptu, u których w 12 tygodniu terapii nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź ($PGA \geq 3$), byli kwalifikowani do dalszego leczenia otrzymując dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 90 mg w 16 i 20 tygodniu. Z kolei pacjenci z obu grup ustekinumabu, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, otrzymywali w 16 tygodniu jednorazowo dodatkowe wstrzyknięcie ustekinumabu zgodnie z wyjściowym dawkowaniem w swojej grupie (45 mg lub 90 mg). U pozostałych pacjentów w każdej z grup, u których w 12 tygodniu wystąpiła odpowiedź na leczenie ($PGA \leq 2$) przerywano terapię, aż do momentu nawrotu choroby ($PGA \geq 3$). Wówczas ponownie podawano dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w odstępie 4 tygodni w dawce 90 mg lub 45 mg. Okres obserwacji wyniósł łącznie 64 tygodnie.

Autorzy badania zauważyli, że spośród pacjentów z grupy etanerceptu, którzy po 12 tygodniach terapii wyjściowej nie odpowiedzieli na leczenie, u 48,9% oraz 23,4% pacjentów wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 i PASI 90, po rozpoczęciu leczenia ustekinumabem w dawce 90 mg w okresie kolejnych 12 tygodni. Ponadto u 40,4% pacjentów z grupy etanerceptu w tym okresie leczenia wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby ($PGA \leq 2$).

Ponadto autorzy podali, że czas jaki upłynął do nawrotu objawów łuszczycy po zaprzestaniu aktywnego leczenia był ponad dwukrotnie dłuższy w przypadku ustekinumabu 45 mg i 90 mg w porównaniu z etanerceptem. Mediana tego czasu wyniosła odpowiednio: 14,4; 18,1; oraz 7,3 tygodnia.

Spośród 633 pacjentów ze wszystkich grup, leczonych ponownie ustekinumabem po wystąpieniu nawrotu objawów łuszczycy, u 534 (88,6%) wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby ($PGA \leq 2$) w przeciągu 12 tygodni od ponownego podania ustekinumabu.

Porównawcza ocena z etanerceptem (12 tygodni obserwacji). Obie dawki ustekinumabu były podobnie bezpieczne jak etanercept analizując w okresie 12 tygodni częstość występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, męczliwości, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i tych wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych.

W przypadku ustekinumabu 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do etanerceptu: RR = 3,32 (95% CI: 1,40; 7,88); NNH = 22 (95% CI: 12; 73). Natomiast przypadku ustekinumabu 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie ustekinumabu 45 mg i 90 mg, stanowiące odpowiednio 17% i 15% tego ryzyka w grupie etanerceptu: RR = 0,17 (95% CI: 0,09; 0,33); NNT = 5 (95% CI: 4; 7); oraz RR = 0,15 (95% CI: 0,09; 0,26); NNT = 5 (95% CI: 4; 7).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – ustekinumab 90 mg vs etanercept (w schemacie krzyżowym).

W okresie leczenia ustekinumabem 90 mg w porównaniu do okresu leczenia etanerceptem obserwowano statystycznie istotnie niższą częstość jakichkolwiek działań niepożądanych oraz wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Znamienne rzadziej występowały także bóle głowy, męczliwość, świąd, nudności i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa – ustekinumab 45 mg i 90 mg w okresie 64 tygodni obserwacji.

Autorzy badania nie odnotowali znamiennych różnic pomiędzy grupą wyższej i niższej dawki ustekinumabu w odniesieniu do częstości i rodzaju obserwowanych działań niepożądanych, w całym okresie 64 tygodni obserwacji. Najczęściej obserwowano zakażenia. Łącznie nieczerniakowy nowotwór skóry wystąpił u 9 chorych, a inne nowotwory złośliwe u 5.

Ustekinumab – badania obserwacyjne

Dodatkową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą przeprowadzono na podstawie 5 badań obserwacyjnych typu pretest/posttest: *Laws 2012, Loo 2011, Patsatsi 2011, Rigopoulos 2011 i Ruiz Salas 2012*, oraz jednej próby retrospektywnej na podstawie duńskiego rejestru leków biologicznych DERMBIO, z wyróżnioną grupą kontrolą, w której chorzy otrzymywali leki z grupy inhibitorów TNF α : *Clemmensen 2011*.

Skuteczność kliniczna

We wszystkich badaniach obserwacyjnych, z wyjątkiem próby *Rigopoulos 2011*, skuteczność stosowanego leczenia oceniano na podstawie odsetka chorych uzyskujących 75% redukcję wskaźnika PASI (PASI 75) i dodatkowo PASI 50 oraz PASI 90 (*Laws 2012*, *Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012*). Natomiast w populacji chorych ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci, włączonych do badań *Rigopoulos 2011* i *Patsatsi 2011* stosowano w tym celu wskaźnik NAPSI. Autorzy poszczególnych badań przedstawili również wyniki dotyczące oceny jakości życia chorych z łuszczącą (*Laws 2012*, *Rigopoulos 2011*), jak również odsetka chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną (*Laws 2012*) i oceny długości okresu leczenia (*Clemmensen 2011*).

Zmniejszenie punktacji wskaźnika PASI. W wyniku zastosowania ustekinumabu większość chorych w poszczególnych badaniach uzyskiwała 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI, przy czym odsetek ten wzrastał w trakcie okresu leczenia (od 40-75% do około 90% odpowiednio w 12 i 36 tygodniu w próbach *Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012*). Również częstość występowania PASI 90 zwiększała się w analizowanym okresie leczenia – z około 58% do 76%, podczas gdy odsetek pacjentów z PASI 50 w 12 i 36 tygodniu był zbliżony i wynosił około 90-92% (*Ruiz Salas 2012*). Natomiast analiza w podgrupach pacjentów wykazała, że chorzy otrzymujący ustekinumab jako pierwszy lek biologiczny istotnie częściej uzyskiwali PASI 50 w 24 tygodniu leczenia, w porównaniu z grupą pacjentów z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii anty-TNF α , odpowiednio 100% vs 77,2%, $p = 0,0323$ (*Ruiz Salas 2012*).

Średnia punktacja lub redukcja wartości wskaźników PASI lub NAPSI. Ustekinumab wykazywał znamienne skutecznosc w zmniejszeniu rozległosci i stopnia nasilenia objawów łuszczycowych ogółem i w obrębie paznokci (poprawa średniej wyjściowej punktacji wskaźników PASI z 24,4 [SD: 9,8] do 0,5 [SD: 1,2] punktu i NAPSI z 76,7 [SD: 40,5] do 2,3 [SD: 3,7] punktu w 40 tygodniu terapii, $p < 0,0001$ dla porównań wszystkich punktów czasowych w badaniu *Patsatsi 2011*). Podobne zmiany punktacji wskaźnika NAPSI po 40 tygodniach leczenia odnotowano w próbie *Rigopoulos 2011*, odpowiednio z 19,95 (SD: 7,924) do 2,00 (SD: 2,337) punktu, $p < 0,001$. W trakcie analizowanego okresu leczenia obserwowano także znamienne procentową redukcję punktacji obu powyższych wskaźników, wynoszącą w obu przypadkach około 98%, $p < 0,0001$ dla porównań wszystkich punktów czasowych względem średnich wyjściowych wartości.

Długość okresu leczenia. Był to główny punkt końcowy badania *Clemmensen 2011*. W grupie z ustekinumabem ryzyko zakończenia leczenia było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną, w której chorzy otrzymywali inhibitory TNF α , HR = 0,32 (95% CI: 0,15; 0,67), $p < 0,001$. Natomiast

ryzyko zakończenia terapii ustekinumabem było znamienne wyższe w podgrupie chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-TNF α niż u pacjentów nie otrzymujących wcześniej leków z tej grupy, HR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,81).

Odpowiedź kliniczna. Odpowiedź kliniczna, zdefiniowana jako uzyskanie PASI 50 i 5-punktowej poprawy punktacji wskaźnika DLQI (oceniającego jakość życia u chorych z łuszczycą), wystąpiła u około 84% i 89% chorych otrzymujących ustekinumab odpowiednio przez 6 i 12 miesięcy (badanie *Laws 2012*).

Jakość życia. Stosowanie ustekinumabu wpływało na poprawę jakości życia chorych z łuszczycą, jak również pacjentów ze zmianami łuszczycowymi w obrębie paznokci (*Laws 2012, Rigopoulos 2011*). Jedynie autorzy drugiego badania podali informację, że średnia punktacja uzyskiwana przez chorych w kwestionariuszu oceny jakości życia była znamienne niższa po 40 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych, odpowiednio 10,00 (SD: 7,468) vs 48,15 (SD: 20,055) punktu, $p < 0,001$.

Bezpieczeństwo

Przedwczesne zakończenie leczenia. W większości włączonych badań nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących pacjentów przerywających leczenie ogółem. Jedynie autorzy próby *Clemmensen 2011* podali informację, że w trakcie okresu obserwacji (maksymalnie do 321 dni) powyższy punkt końcowy odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w grupie z ustekinumabem (4,2%) wobec 26,9% w grupie kontrolnej z inhibitorami TNF α .

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Jedynie w publikacjach *Patsatsi 2011* i *Ruiz Salas 2012* podano bezpośrednio informację, że żaden z pacjentów leczonych ustekinumabem nie zakończył terapii z powodu działań niepożądanych.

Poważne działania niepożądane lub działania niepożądane ogółem. Terapia ustekinumabem była dobrze tolerowana (*Patsatsi 2011, Rigopoulos 2011*). Działania niepożądane odnotowano łącznie u 10 chorych, natomiast poważne działania niepożądane (zagrożające życiu lub prowadzące do hospitalizacji) wystąpiły u kilku ($n = 3$) chorych (*Laws 2012*).

Poszczególne działania niepożądane. W trakcie leczenia ustekinumabem najczęściej obserwowano zakażenia (łącznie u 8 [4,7%] chorych w badaniach *Laws 2012*, *Loo 2011* i *Ruiz Salas 2012*), w tym u 4 [2,3%] pacjentów stwierdzono zakażenie górnych dróg oddechowych. Ponadto łącznie u 6 [3,5%] chorych odnotowano objawy depresji lub zwiększoną masę ciała i dodatkowo jeden przypadek raka pęcherza moczowego (odnotowany 4 miesiące po zakończeniu leczenia ustekinumabem i uznany za poważne działanie niepożądane).

Ustekinumab vs placebo – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy skuteczności klinicznej włączono 5 wiarygodnych badań z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną placebo, dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej. W czterech z nich (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*, *Igarashi 2012* i *PEARL* – 2274 uczestników) stosowano schemat podawania leku zalecany w ChPL, jednak nie wprowadzono dawkowania zależnego od masy ciała, tylko podawano dawkę ustaloną w wyniku randomizacji – 45 mg lub 90 mg, natomiast w próbie *Krueger 2007* (320 pacjentów) – chorzy otrzymywali jedną dawkę ustekinumabu lub 4 dawki podawane co tydzień (45 mg lub 90 mg). Z tego względu wyniki badania *Krueger 2007* przedstawiane były oddzielnie i nie były uwzględniane w porównaniu pośrednim.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej w porównaniu do placebo w 12 tygodniu obserwacji. Metaanaliza wyników włączonych badań (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*, *Igarashi 2012* i *PEARL*), wskazuje na istotnie statystycznie wyższą skuteczność kliniczną ustekinumabu w porównaniu do placebo.

W przypadku **ustekinumabu w dawce 45 mg** prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej co najmniej 75% poprawą kliniczną ocenianą wskaźnikiem PASI – *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 75) było blisko 18-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo: $RB_{PASI\ 75} = 17,76$ (95% CI: 12,33; 25,59); $NNT_{PASI\ 75} = 2$ (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$. Statystycznie znamienne wyniki obserwowano także w przypadku pozostałych parametrów, czyli poprawy o co najmniej 50%: $RB_{PASI\ 50} = 7,97$ (95% CI: 6,45; 9,84); $NNT_{PASI\ 50} = 2$ (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$; oraz o co najmniej 90%: $RB_{PASI\ 90} = 31,17$ (95% CI: 16,85; 57,65); $NNT_{PASI\ 90} = 3$ (95% CI: 3; 3); $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo całkowitej poprawy klinicznej (PASI 100) było prawie 75-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu w porównaniu do placebo: $RB_{PASI\ 100} = 74,86$ (95% CI: 15,02; 372,97); $NNT_{PASI\ 100} = 7$ (95% CI: 6; 8); $p < 0,0001$. Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości początkowej wynosi 70,49 (95% CI: 67,43; 73,55); $p < 0,0001$; co oznacza, że redukcja punktacji

PASI była o blisko 71 punktów procentowych większa w grupie ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z placebo.

W przypadku ogólnej oceny lekarza (PGA) u znamienne większego odsetka pacjentów w grupie ustekinumabu doszło do całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w porównaniu do placebo: RB = 78,85 (95% CI: 19,64; 316,47); NNT = 5 (95% CI: 5; 6); $p < 0,0001$. Także prawdopodobieństwa ustąpienia lub występowania jedynie minimalnych objawów było prawie 13-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w odniesieniu do placebo: RB = 12,78 (95% CI: 9,35; 17,46); NNT = 2 (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$. Z kolei ryzyko wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby było istotnie mniejsze w grupie ustekinumabu 45 mg i stanowiło 8% tego ryzyka w grupie placebo: RR = 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12); NNT = 3 (95% CI: 3; 4); $p < 0,0001$. Nie odnotowano natomiast znamienych różnic w ocenie stopnia zaawansowania łuszczycy paznokci według NAPS1, choć w grupie ustekinumabu obserwowano złagodzenie, a w grupie placebo pogorszenie zmian łuszczycowych, MD = -10,6 (95% CI: -56,78; 35,58) dla dawki 45 mg oraz MD = -12,9 (95% CI: -45,61; 19,81) dla dawki 90 mg ($p = 0,6541$ oraz $p = 0,4395$).

Ocena wpływu choroby na jakość życia określana kwestionariuszem DLQI wskazuje na znamienne większą poprawę w grupie ustekinumabu w porównaniu z placebo. Średnia ważona różnica zmian względem wartości wyjściowej wynosi -8,47 (95% CI: -9,67; -7,27); $p < 0,0001$; co oznacza w grupie leczonej ustekinumabem w dawce 45 mg większą o 8,47 punktu poprawę jakości życia pacjenta w porównaniu z placebo. Także prawdopodobieństwo oceny przez pacjenta braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia jest ponad 12-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu: RB = 12,65 (95% CI: 8,80; 18,19); NNT = 3 (95% CI: 2; 3); $p < 0,0001$. Wartości różnicy zmian punktacji kwestionariusza PDI wyniosły -8,7 (95% CI: -12,24; -5,16), $p < 0,0001$, co oznacza, że lek znamienne bardziej redukuje wpływ choroby na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo. W przypadku oceny jakości życia z użyciem kwestionariusza SF-36 w grupie chorych z mniejszą dawką ustekinumabu obserwowano istotnie większą poprawę jakości życia odnośnie stanu psychicznego pacjenta w porównaniu do grupy kontrolnej (WMD = 3,82 [95% CI: 2,04; 4,73]; $p < 0,0001$), z kolei różnice między tymi grupami w ocenie stanu fizycznego nie były znamienne, WMD = 5,15 (95% CI: -0,89; 11,20); $p = 0,0946$.

W ocenie wpływu leczenia na stopień ciężkości lęku i depresji odnotowano, że lek istotnie skuteczniej redukuje nasilenie tych objawów w porównaniu do placebo (dla obu porównań $p < 0,001$). Ponadto dane wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowej punktacji podskali HADS-A i HADS-D było istotnie wyższe dla ustekinumabu w dawce 45 mg niż w grupie placebo – odpowiednio RB = 1,29 (95% CI: 1,16; 1,43) i RB = 1,19 (95% CI: 1,11; 1,28).

W analizie wpływu stosowania ustekinumabu na produktywność chorych odnotowano istotnie większą medianę procentowej poprawy produktywności według skali VAS w grupie leku w porównaniu do grupy kontrolnej – zarówno w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, jak i pacjentów, u których w ciągu 4 tygodni przed początkiem badania stwierdzono przynajmniej 1 dzień absencji w pracy, odpowiednio 72,6% vs 0% oraz 81,6% vs 10,6%; dla obu $p < 0,001$. Również ryzyko wystąpienia co najmniej jednego dnia absencji w pracy było o 76% niższe dla ustekinumabu niż w grupie kontrolnej – $RR = 0,24$ (95% CI: 0,10; 0,56), $p < 0,001$, $NNT = 17$ (95% CI: 10; 35). Średnia poprawa ograniczeń zawodowych w grupie chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg była istotnie większa niż w grupie placebo we wszystkich domenach kwestionariusza WLQ ($p < 0,001$).

Podobne, statystycznie istotne wyniki, obserwowano w przypadku oceny **ustekinumabu w dawce 90 mg vs placebo**. Odpowiedź kliniczna oceniana poszczególnym wskaźnikiem PASI w grupie aktywnej interwencji była wielokrotnie wyższa w porównaniu do placebo i wyniosła: $RB_{PASI\ 75} = 19,78$ (95% CI: 13,45; 29,09), $NNT_{PASI\ 75} = 2$ (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; $RB_{PASI\ 50} = 8,57$ (95% CI: 6,86; 10,70), $NNT_{PASI\ 50} = 2$ (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$; $RB_{PASI\ 90} = 34,30$ (95% CI: 17,93; 65, 60), $NNT_{PASI\ 90} = 3$ (95% CI: 3; 3), $p < 0,0001$; $RB_{PASI\ 100} = 103,69$ (95% CI: 14,51; 740,87), $NNT_{PASI\ 100} = 7$ (95% CI: 6; 8), $p < 0,0001$. Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości początkowej dla porównania ustekinumab 90 mg vs placebo wynosi 72,24 punktów procentowych (95% CI: 65,69; 80,68); $p < 0,0001$.

W ogólnej ocenie lekarza prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy, a także ich ustąpienia lub występowania objawów minimalnych jest wielokrotnie wyższe w grupie ustekinumabu, odpowiednio: $RB = 106,67$ (95% CI: 21,44; 530,64); $NNT = 5$ (95% CI: 4; 5); $p < 0,0001$ oraz $RB = 14,33$ (95% CI: 10,26; 20,03); $NNT = 2$ (95% CI: 2; 2); $p < 0,0001$. Istotnie mniejsze w przypadku ustekinumabu 90 mg jest ryzyko wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby w porównaniu do placebo: $RR = 0,09$ (95% CI: 0,06; 0,14); $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4); $p < 0,0001$. Nie odnotowano natomiast znamienych różnic w ocenie stopnia zaawansowania łuszczycy paznokci według NAPSI, choć w grupie ustekinumabu obserwowano złagodzenie, a w grupie placebo pogorszenie zmian łuszczycowych, $MD = -12,9$ (95% CI: -45,21; 19,41).

Redukcja względem wartości wyjściowych wpływu choroby na jakość życia według DLQI była o 8,53 punktu większa w grupie ustekinumabu niż w grupie placebo (95% CI: 7,24; 9,82); $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo wystąpienia w ocenie pacjenta braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość jego życia było istotnie statystycznie wyższe w grupie ustekinumabu niż grupie kontrolnej: $RB = 12,66$ (95% CI: 8,81; 18,21), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$. Wartości różnicy zmian punktacji kwestionariusza PDI wyniosły -12,1 (95% CI: -16,40; -7,80), $p < 0,0001$, co oznacza, że lek znamienne

bardziej redukował wpływ choroby na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo. W przypadku oceny jakości życia z użyciem kwestionariusza SF-36 w grupie chorych z większą dawką ustekinumabu obserwowano istotnie większą poprawę jakości życia w obu podskalach kwestionariusza SF-36: fizycznej (WMD = 3,89 [95% CI: 2,63; 5,15] i psychicznej (WMD = 3,80 [95% CI: 2,43; 5,17]), dla obu $p < 0,0001$.

W ocenie wpływu leczenia na stopień ciężkości lęku i depresji odnotowano, że lek w dawce 90 mg istotnie skuteczniej redukuje nasilenie tych objawów w porównaniu do placebo (dla obu porównań $p < 0,001$). Ponadto dane wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania prawidłowej punktacji podskali HADS-A i HADS-D było istotnie wyższe dla ustekinumabu w dawce 90 mg niż w grupie placebo – odpowiednio RB = 1,26 (95% CI: 1,14; 1,40) i RB = 1,20 (95% CI: 1,12; 1,29).

W analizie wpływu stosowania ustekinumabu na produktywność chorych odnotowano istotnie większą medianę procentowej poprawy produktywności według skali VAS w grupie leku w porównaniu do grupy kontrolnej – zarówno w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji, jak i pacjentów, u których w ciągu 4 tygodni przed początkiem badania stwierdzono przynajmniej 1 dzień absencji w pracy – odpowiednio 71,4% vs 0% oraz 78,4% vs 10,6%; dla obu $p < 0,001$. Również ryzyko wystąpienia konieczności co najmniej jednodniowej absencji w pracy było o 76% niższe dla ustekinumabu w dawce 90 mg niż w grupie kontrolnej – RR = 0,24 (95% CI: 0,10; 0,56), $p < 0,001$, NNT = 17 (95% CI: 10; 35). Średnia poprawa ograniczeń zawodowych w przypadku chorych przyjmujących lek w dawce 90 mg była znamienna większa niż u chorych otrzymujących placebo w trzech analizowanych domenach ($p < 0,001$), z wyjątkiem domeny ograniczeń fizycznych.

Ocena długoterminowa skuteczności klinicznej. We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie (*Igarashi 2012*, *PEARL*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*) po 12 tygodniu wszyscy pacjenci otrzymywali lek badany (randomizacja grupy placebo do ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg). Faza II, dotycząca długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku, trwała od 12 tygodnia do 16 (*PEARL*), do 28 (*PHOENIX 2*; u części pacjentów z PASI 75, którzy nie zostali w tym badaniu włączeni do III fazy – 52 tygodnie), do 40 (*PHOENIX 1*) lub do 64 tygodnia (*Igarashi 2012*).

Autorzy wszystkich badań zauważyli, że skuteczność kliniczna ustekinumabu utrzymywała się w II fazie badania, wykazując tendencję wzrostową, osiągając maksymalną skuteczność w 20-24 tygodniu (odpowiednio: *PHOENIX 2* oraz *PHOENIX 1*, *Igarashi 2012* i *PEARL*). W 28 tygodniu analizowanych prób w grupie ustekinumabu 45 mg odsetek pacjentów z PASI 75 mieścił się w przedziale 69-73%; z PASI 50: 85-93%; z PASI 90: 42-60%; natomiast z PASI 100: 19-21%. W przypadku grupy ustekinumabu 90 mg wartości te wyniosły – PASI 75: 71-79%; PASI 50: 95-96%; PASI 90: 54-58%; PASI 100: 29-30%. U pacjentów wyjściowo otrzymujących placebo i w 12 tygodniu terapii włączonych do

grup aktywnego leczenia, w 28 tygodniu wyniki były porównywalne z chorymi od początku leczonymi ustekinumabem. W badaniu *PHOENIX 1* obserwowane w 28 tygodniu wartości dotyczące odpowiedzi utrzymywały się do 40 tygodnia, gdy chorzy przeszli do fazy III badania. Podobnie w badaniu *PHOENIX 2*, u pacjentów, u których zaobserwowano poprawę kliniczną PASI 75 w 28 tygodniu terapii i którzy kontynuowali leczenie otrzymując ustekinumab co 12 tygodni, skuteczność kliniczna utrzymywała się na stałym poziomie do końca 52 tygodniowego okresu obserwacji. Również w badaniu *Igarashi 2012* stwierdzono, że wartości odpowiedzi utrzymywały się na stałym poziomie od 28 do 64 tygodnia próby, kiedy to chorzy rozpoczęli III etap badania polegający wyłącznie na ocenie bezpieczeństwa.

Porównanie terapii podtrzymującej i przerywanej. W ramach fazy III w badaniu *PHOENIX 1* porównywano leczenie podtrzymujące ustekinumabem z leczeniem przerywanym. W 40 tygodniu pacjenci z wyjściowych grup ustekinumabu, z odpowiedzią na leczenie PASI 75 w okresie 28 i 40 tygodnia byli ponownie randomizowani do leczenia podtrzymującego lub przerywania terapii (podawanie placebo). Okres obserwacji trwał do 76 tygodnia. W grupie leczenia podtrzymującego skuteczność kliniczna mierzona wskaźnikami PASI 50, 75, 90 i PGA, a także mediana procentowej poprawy punktacji wskaźnika PASI oraz poprawa jakości życia DLQI utrzymywały się na stałym poziomie przez okres przynajmniej 76 tygodni. Natomiast w grupie, w której przerywano leczenie doszło do pogorszenia objawów łuszczycy w przypadku oceny PASI ($p < 0,0001$), jak również pozostałych wskaźników. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku oceny jakości życia wg podskali fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 – w grupie chorych kontynuujących leczenie ustekinumabem wartości obserwowane w 12 tygodniu utrzymywały się do 52 tygodnia badania, podczas gdy w grupie chorych, którzy przegrali leczenie w 40 tygodniu terapii, uległy pogorszeniu.

Ocena intensyfikacji dawkowania u pacjentów z częściową odpowiedzią vs klasyczne dawkowanie.

W 28 tygodniu terapii chorzy z PASI od 50 do < 75 byli randomizowani do kontynuacji leczenia w schemacie co 12 tygodni lub intensyfikacji częstości dawkowania co 8 tygodni – III faza badania *PHOENIX 2* służąca ocenie intensyfikacji dawki. W 52 tygodniu terapii w przypadku grupy otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg statystycznie istotnie więcej pacjentów z grupy otrzymującej lek co 8 tygodni osiągnęło poprawę kliniczną PASI 75 w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek co 12 tygodni (odpowiednio 68,8% i 33,3%; $p = 0,004$). Podobne wyniki obserwowano również w przypadku wartości wskaźników PASI 50, PASI 90 oraz PGA. Zintensyfikowanie dawkowania u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie ustekinumabu 45 mg nie przyniosło efektu klinicznego w postaci wyższej skuteczności terapii.

Trzyletnia ocena skuteczności klinicznej. Zarówno w populacji chorych wyjściowo odpowiadających na leczenie ustekinumabem, jak i populacji pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg w grupie ustekinumabu

45 mg lub > 100 kg w grupie ustekinumabu 90 mg, odnotowano, że kliniczna odpowiedź na leczenie ustekinumabem była trwała i generalnie utrzymała się na wysokim i stałym poziomie aż do 148 tygodnia terapii, podczas gdy u chorych przerywających leczenie obserwowano zmniejszenie odsetka odpowiedzi. Podobnie w przypadku oceny jakości życia odnotowano, że wśród pacjentów odpowiadających na leczenie w 40 tygodniu badania i kontynuujących leczenie ustekinumabem, klinicznie istotna poprawa jakości życia utrzymywała się na stałym poziomie aż do 3 roku terapii.

Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej na podstawie danych z badania *Krueger 2007*. We wszystkich analizowanych w 12 tygodniu badania punktach końcowych (średnia zmiana PASI, PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100, PGA = 0 lub 1, PGA = 0, średnia zmiana DLQI, DLQI = 0) w większości (wyjątek stanowi porównanie grupy chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg raz w tygodniu z placebo pod względem PASI 100 oraz PGA = 0) porównań zaobserwowano istotnie większą skuteczność ustekinumabu bez względu na schemat podawania w porównaniu do placebo (dla każdego z istotnych porównań $p < 0,001$).

Bezpieczeństwo

Porównawcza ocena z placebo (12 tygodni obserwacji). Zarówno w przypadku ustekinumabu 45 mg, jak i 90 mg ryzyko wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego nie było znamienne różnie w porównaniu do placebo. Natomiast pod względem przedwczesnego wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie niższe w grupie leczonej ustekinumabem 45 mg w odniesieniu do grupy kontrolnej: RR = 0,136 (95% CI: 0,041; 0,455); NNT = 44 (95% CI: 29; 95); $p = 0,0012$. W przypadku ustekinumabu 90 mg różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły znamienności statystycznej. Obie dawki ustekinumabu były równie bezpieczne jak placebo w okresie 12 tygodni także w przypadku poważnych działań niepożądanych, bólu stawów, kaszlu, bólu głowy, zapalenia nosa i gardła, zakażeń górnych dróg oddechowych, zakażeń ogółem, poważnych zakażeń, nowotworów (dotyczących i nie dotyczących skóry), zdarzeń sercowo-naczyniowych, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowości w zakresie parametrów laboratoryjnych (wzrost stężenia trójglicerydów we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatyninowej i wzrost aktywności ALT), hiperglikemii, eozynofilii, niedokrwistości, wyprysków, nieprawidłowej funkcji wątroby i łuszczycowych zmian stawów. Brak znamiennych różnic obserwowano także dla zestawienia ustekinumabu w dawce 90 mg i placebo pod względem częstości normalizacji stężenia białka CRP. Natomiast w przypadku pogorszenia objawów łuszczycy oraz świądu odnotowano, że ryzyko występowania tych działań niepożądanych jest o odpowiednio 84% i 69% niższe wśród chorych leczonych ustekinumabem 45 mg niż chorych z grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,50); NNT = 8 (95% CI: 5; 19); $p = 0,0017$ oraz RR = 0,31 (95%

CI: 0,12; 0,75); NNT = 6 (95% CI: 4; 20). W grupie leku w dawce 45 mg odnotowano także większe prawdopodobieństwo uzyskania normalizacji stężenia białka CRP w porównaniu dla placebo: RB = 1,85 (95% CI: 1,14; 3,06), NNT = 6 (95% CI: 4; 25). Dla porównania dawki 90 mg ustekinumabu i placebo obliczone ryzyko względne wskazywało na mniejszą częstość świądu w przypadku aktywnej interwencji – RR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,63); NNT = 5 (95% CI: 3; 17). Z kolei metaanaliza liczby wstrzyknięć, po których wystąpiła reakcja miejscowa, wskazuje na znamienne wyższe ryzyko w grupie ustekinumabu łącznie w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 2,59 (95% CI: 1,96; 3,42); NNH = 191 (95% CI: 142; 293); $p < 0,0001$.

Odnotowano jeden zgon w grupie badania *PHOENIX 2* otrzymującej ustekinumab 90 mg i żadnego w grupie placebo. Nie stwierdzono jednak znamienych różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 2,99 (95% CI: 0,25; 36,36). W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji na temat zgonów.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa w badaniach z randomizacją. Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w okresie obserwacji 76 tygodni w badaniu *PHOENIX 1*, 72 tygodni w próbie *Igarashi 2012*, 52 tygodni w badaniu *PHOENIX 2* oraz 36 tygodni w badaniu *PEARL*. Częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych wśród pacjentów kolejnych faz badania *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* i *PEARL* były podobne w obrębie grup, a także porównywalne do częstości zdarzeń niepożądanych obserwowanych w fazie porównania z placebo – z wyjątkiem zwiększenia częstości nieprawidłowych funkcji wątroby w próbie *PEARL*. W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* zaobserwowano, że całkowita częstość działań niepożądanych różniła się w kolejnych fazach badania, zgodnie z różnym czasem trwania okresu obserwacji. W próbach tych nie zanotowano wpływu wyższej dawki ustekinumabu na częstość działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do wycofania pacjenta z badania. Również dane w badaniu *Igarashi 2012* wskazują na to, że częstość większości działań niepożądanych nie różniła się znacznie między mniejszą i większą dawką ustekinumabu. W próbie tej obserwowano natomiast zwiększenie częstości występowania następujących działań niepożądanych w porównaniu do fazy badania z grupą placebo: działań niepożądanych ogółem, zapalenia nosogardzieli, zwiększonego stężenia trójglicerydów i aktywności fosfatazy kreatyninowej we krwi, a także alergii sezonowej, wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, grzybicy oraz zakażeń.

Ocena bezpieczeństwa w 3 letnim okresie obserwacji badania *PHOENIX 1*. Dane na temat wyników oceny bezpieczeństwa po 3 latach badania *PHOENIX 1* przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych: *Gordon 2011*, *Kimball 2010* oraz *Bissonnette 2010*. W pierwszym z tych doniesień przedstawiono ocenę w grupie chorych odpowiadających na leczenie, natomiast w drugim – w podgrupie wyróż-

nionej ze względu na adekwatność interwencji do masy ciała, w ostatnim doniesieniu przedstawiono dodatkowe wyniki oceny parametrów laboratoryjnych w trzyletnim okresie obserwacji.

W doniesieniu *Gordon 2011* zaznaczono, że długoterminowe leczenie ustekinumabem było dobrze tolerowane. Po ponownej randomizacji, 87% oraz 83% chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg oraz 90 mg w grupie kontynuującej leczenie, doświadczyło przynajmniej jednego działania niepożądanego, w porównaniu do 93% oraz 92% u chorych przerywających terapię. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 3,9% oraz 3,6% chorych kontynuujących leczenie, oraz u 5,5% oraz 10,3% chorych przerywających leczenie (45 mg oraz 90 mg, odpowiednio), natomiast zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – u 5,2% chorych oraz 4,8% chorych z grupy 45 mg oraz 90 mg kontynuujących terapię, oraz u 5,5% i 3,4% z grupy przerywającej leczenie.

Z kolei w doniesieniu *Kimball 2010* zaznaczono, że ogółem u chorych częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 89,2% w grupie chorych kontynuujących leczenie, oraz 95,1% w grupie chorych przerywających leczenie; działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia 6,0% oraz 7,4%, natomiast częstości poważnych działań niepożądanych – odpowiednio 2,4% oraz 9,9%.

W doniesieniu *Bissonnette 2010* przedstawiono dodatkowe wyniki oceny parametrów laboratoryjnych w okresie obserwacji do 3 lat. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w rozpatrywanych parametrach laboratoryjnych podczas trzyletniego okresu obserwacji.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań II oraz III fazy. Ogólna częstość zakażeń (*Kimball 2012a*) w okresie obserwacji do 4 lat wyniosła 101,66 oraz 95,53 zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla dawek 45 mg oraz 90 mg ustekinumabu. Poważne zakażenia występowały z częstością 0,80 (95% CI: 0,51; 1,21) oraz 1,32 (95% CI: 0,99; 1,73) zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla grup ustekinumabu 45 mg oraz 90 mg. Częstość występowania nowotworów skóry innych niż czerniaki (*Papp 2012*) w okresie obserwacji do 4 lat wynosiła 0,70 (95% CI: 0,43; 1,09) oraz 0,53 (95% CI: 0,33; 0,82) zdarzeń na 100 pacjento-lat. Częstość występowania pozostałych nowotworów wyniosła 0,63 (95% CI: 0,37; 1,00) oraz 0,61 (95% CI: 0,39; 0,91) zdarzeń na 100 pacjento-lat, odpowiednio dla leku w dawce 45 mg oraz 90 mg i była podobna do oczekiwanej w populacji ogólnej: standaryzowany stosunek częstości wyniósł 1,06 (95% CI: 0,76; 1,43).

W okresie do 4 lat (*Reich 2012a*) ogółem działania niepożądane występowały z częstością 273,4 i 258,1 na 100 pacjento-lat dla ustekinumabu 45 i 90 mg. Częstość działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia była podobna dla obu tych dawek (2,8 i 2,7 na 100 pacjento-lat), podobnie częstość zakażeń w ocenie badaczy (101,7 i 95,5 na 100 pacjento-lat), z wyjątkiem półpaśca, który występował rzadziej u chorych otrzymujących mniejszą dawkę leku, 0,21 (95% CI: 0,08; 0,46) vs

0,66 (95% CI: 0,43; 0,97) na 100 pacjento-lat. Poważne działania niepożądane odnotowano z częstością 6,7 (95% CI: 5,8; 7,7) i 8,0 (95% CI: 7,2; 9,0) na 100 pacjento-lat dla ustekinumabu w dawce 45 i 90 mg. Stwierdzono 16 zgonów, ogółem ich częstość wyniosła 0,24 (95% CI: 0,13; 0,38) na 100 pacjento-lat. Częstość występowania nowotworów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazywała zmienność pomiędzy latami, jednak nie zaobserwowano trendu zwiększenia jej w czasie. Częstość nowotworów innych niż czerniak u chorych stosujących ustekinumab w dawce 45 i 90 mg wyniosła odpowiednio 0,70 i 0,53 na 100 pacjento-lat, a innych nowotworów odpowiednio 0,63 i 0,61 na 100 pacjento-lat i była ona zbliżona do oczekiwanej częstości w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na łuszczycę: stosunek częstości wyniósł 1,06 (95% CI: 0,76; 1,43). Zaburzenia sercowo-naczyniowe raportowano odpowiednio z częstością 0,56 i 0,46 na 100 pacjento-lat. Zawał serca oraz udar mózgu występowały z mniejszą częstością niż oczekiwana w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na łuszczycę u chorych otrzymujących ustekinumab (bez względu na dawkę): stosunek częstości występowania tych zdarzeń w obu populacjach wyniósł 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81) przy oszacowaniu populacji ogólnej i chorych na łuszczycę na podstawie badania FHS, oraz 0,37 (95% CI: 0,24; 0,54), gdy oszacowanie to wykonano na podstawie bazy danych GPRD.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania *Krueger 2007*. Przynajmniej jedno działanie niepożądane odnotowano u podobnego odsetka chorych leczonych ustekinumabem (bez względu na schemat podawania) lub otrzymujących placebo (79% vs 72%). Cztery i trzy procent chorych stosujących odpowiednio ustekinumab (bez względu na schemat podawania) lub placebo zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu działań niepożądanych. W obu przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Różnic takich nie wykazano także odnośnie częstości poważnych działań niepożądanych (ogółem oraz dla każdego AE oddzielnie).

W większości obserwowanych działań niepożądanych nie wykazano znamienych różnic między analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku zaostrzenia łuszczycy oraz zaostrzenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów ryzyko występowania tych działań niepożądanych w grupie ustekinumabu bez względu na schemat podawania było o odpowiednio 80% i 89% mniejsze niż w grupie placebo – RR = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,78); NNT = 21 (95% CI: 8; 153) i RR = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,47); NNT = 15 (95% CI: 7; 47).

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z badania *Krueger 2007*. W badaniu *Krueger 2007* częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po 20 tygodniu terapii, kiedy to pacjenci z grupy placebo otrzymali dodatkowe podanie ustekinumabu w dawce 90 mg, były porównywalne do zdarzeń obserwowanych w fazie porównania z placebo. Nie zanotowano związku pomiędzy wyższymi dawkami ustekinumabu i wyższą częstością działań niepożądanych lub zakażeń.

Ustekinumab – ocena efektywności praktycznej

Odnaleziono jedno badanie retrospektywne kohortowe w oparciu o dane z austriackiego rejestru chorych na łuszczycę, *Inzinger 2011*, porównujące terapię PUVA z innymi lekami systemowymi (m.in. lekami biologicznymi) w leczeniu łuszczycy oraz badanie przekrojowe *Gelfand 2012*, w którym oceniano skuteczność kliniczną stosowania leków systemowych i fototerapii UVB o wąskim zakresie fali (NB UVB) u chorych z łuszczycą plackowatą, leczonych w ramach sieci 8 ośrodków medycznych DCERN (*Dermatology Clinical Effectiveness Research Network*).

Skuteczność kliniczna

W badaniu *Inzinger 2011* spośród ocenianych leków biologicznych odsetek chorych uzyskujących PASI 90, PASI 75 i PASI 50 był największy u chorych leczonych infliksymabem (odpowiednio 71%, 100%, 100%), a następnie ustekinumabem (odpowiednio 39%, 67%, 89%), a dla pozostałych leków biologicznych częstość poszczególnych odpowiedzi była niższa. W przypadku całkowitej remisji, najczęściej była ona uzyskiwana u chorych leczonych infliksymabem (29%), podczas gdy dla pozostałych leków częstość wynosiła 3-6% (6% dla ustekinumabu). Jednak autorzy badania nie wykonywali porównania pomiędzy poszczególnymi lekami biologicznymi. W przypadku porównania z PUVA (analiza *ITT-as observed*) wykazano, że częstość uzyskiwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi (całkowita remisja, PASI 90, PASI 75) jest mniejsza dla chorych leczonych ustekinumabem (oraz innymi lekami biologicznymi) niż PUVA, jedynie dla infliksymabu wyniki nie były statystycznie istotne. Dla bardziej konserwatywnej analizy *post-hoc* (tzw. *worst-case scenario analysis*), PUVA okazała się istotnie lepsza od etanerceptu ($p = 0,0037$). W przypadku częstości występowania PASI 50 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy PUVA a którąkolwiek terapią biologiczną.

W badaniu *Gelfand 2012* oceniano skuteczność kliniczną wybranych leków systemowych (adalimumabu, etanerceptu, ustekinumabu oraz metotreksatu) i fototerapii UVB o wąskim zakresie fali u chorych z łuszczycą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. *real-life*). Głównym punktem końcowym próby była ocena odsetka chorych uzyskujących wynik 0 lub 1 w ocenie PGA, co zdefiniowano jako całkowite ustąpienie lub minimalne objawy choroby. Autorzy badania nie przeprowadzili bezpośrednich porównań ocenianych leków biologicznych (tj. adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu), gdyż jako kontrolę zastosowali terapię metotreksatem.

Ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy najczęściej obserwowano w terapii adalimumabem, u 47,7% (95% CI: 39,5%; 56,0%) pacjentów. Drugim pod względem skuteczności lekiem biologicznym był ustekinumab, którego stosowanie skutkowało uzyskaniem wyniku 0 lub 1 w ocenie PGA przez 36,1% (95% CI: 25,1%; 48,3%) chorych. Kolejny w rankingu skuteczności był etanercept (34,2% [95%

CI: 27,5%; 41,4%]). W przypadku pozostałych ocenianych interwencji (fototerapia UVB o wąskim zakresie fali, metotreksat) całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wystąpiły u mniejszego odsetka chorych (około 24-27%). Częstość występowania ocenianej odpowiedzi zwiększała się wraz z długością okresu stosowania ustekinumabu (≥ 3 miesięcy), podczas gdy w grupie adalimumabem pozostawała na stabilnym poziomie, a w przypadku terapii etanerceptem różnice w skuteczności utraciły znamienność statystyczną.

Metaanaliza sieciowa oraz porównanie pośrednie leków biologicznych

Celem porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu oraz innych leków biologicznych dostępnych w Polsce, stosowanych w leczeniu łuszczycy zwyczajnej, wykonano przegląd systematyczny badań RCT oceniających ustekinumab, infliksymab, adalimumab oraz etanercept w leczeniu dorosłych chorych z ciężką łuszczycą zwyczajną, w porównaniu do placebo lub jednego z tych leków. W porównaniu pośrednim uwzględniono 5 badań RCT dotyczących ustekinumabu, cztery z nich (*Igarashi 2012, PEARL, PHOENIX 1 i PHOENIX 2*) porównywały ten lek z placebo, a w jednym bezpośrednio z etanerceptem (*ACCEPT*). Włączono także osiem badań z randomizacją oceniających etanercept w dawce 25 mg lub 50 mg dwa razy w tygodniu (*Bagel 2011, CONSORT, Gottlieb 2003a, Gottlieb 2011, Leonardi 2003, Strober 2011, Tyring 2006, van de Kerkhof 2008*), pięć prób klinicznych przedstawiających dane dla infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg masy ciała (*Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010*) oraz cztery dotyczących adalimumabu w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (*Asahina 2010, CHAMPION, Gordon 2006, REVEAL*).

Ocenę skuteczności uwzględnianych interwencji rozpatrywano w kontekście uzyskania określonej poprawy objawów chorych według kryteriów PASI, w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

Chorzy otrzymujący infliksymab najczęściej uzyskiwali co najmniej 75% poprawę PASI (81% chorych), drugi w kolejności był ustekinumab (73% chorych), a następnie adalimumab (59% chorych). Ostatni w rankingu skuteczności był etanercept – lek w dawce 50 oraz 25 mg zajął odpowiednio 4 i 5 miejsce, z odsetkiem chorych uzyskujących PASI 75 wynoszącym odpowiednio 51% oraz 40%. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej placebo wynosiło 4%.

W porównaniu do placebo, każdy z analizowanych leków biologicznych charakteryzował się znamieniem wyższą skutecznością. Ustekinumab był drugim (po infliksymacie) lekiem w rankingu skuteczności – korzyść względna uzyskania PASI 75 wyniosła w jego przypadku 17,64 (95% CI: 14,71; 21,00), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), wynik był znamienny statystycznie. Podobny trend zaobserwowano w przypadku

obliczenia OR w modelu logitowym – ustekinumab był drugi w kolejności z ilorazem szans wynoszącym 58,55 (95% CI: 37,50; 90,76).

Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej ustekinumab było o 10% mniejsze, niż w przypadku infliksymabu, jednak otrzymane wyniki nie były znamienne statystycznie: RB = 0,90 (95% CI: 0,76; 1,04). W porównaniu do pozostałych leków biologicznych, ustekinumab w sposób znamieny zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej 75% poprawy według PASI: było ono większe o 24% w porównaniu do adalimumabu, o 44% w porównaniu do etanerceptu 50 mg oraz o 87% w porównaniu do etanerceptu 25 mg.

Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było stosunkowo niskie w przypadku analizowanych leków biologicznych. Najniższe obserwowano w grupach otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz 90 mg, odpowiednio 0,15% oraz 0,63%. Kolejnym lekiem w rankingu ryzyka wystąpienia opisywanego działania niepożądanego był etanercept 25 mg (0,63%), a następnie adalimumab (1,16%), etanercept 50 mg (1,54%) oraz infliksymab (2,04%). W grupie otrzymującej placebo ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosło 0,86%.

W porównaniu do placebo, jedynie w przypadku ustekinumabu 45 mg stwierdzono znamienne statystycznie różnice – lek ten zmniejszał ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych o około 82%: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,47), NNT = 142 (95% CI: 89; 290).

Ustekinumab w dawce 45 mg zmniejszał ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do pozostałych leków biologicznych (w tym również ustekinumabu 90 mg) i większość uzyskanych wyników była znamienna statystycznie (z wyjątkiem porównania z etanerceptem 25 mg). W grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było mniejsze o 72% niż w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg, o 81% mniejsze niż w grupie adalimumabu, o 89% w porównaniu do etanerceptu 50 mg oraz o 91% w porównaniu z infliksymabem.

Tabela 129. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: ustekinumab vs placebo; badania Igarashi 2012, PEARL, PHOENIX 1, PHOENIX 2.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						ustekinumab	placebo	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Poprawa kliniczna PASI 75 (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo)											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	523/789 (66,3%) [†]	28/756 (3,7%) [†]	RB = 7,97 (6,45, 9,84); p < 0,0001	NNT = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poprawa kliniczna PASI 75 (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	523/729 (71,7%) [†]	25/696 (3,6%) [†]	RB = 8,57 (6,86, 10,70); p < 0,0001	NNT = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poprawa kliniczna PASI 90 (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo)											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	330/789 (41,8%) [†]	10/756 (1,3%) [†]	RB = 31,17 (16,85, 57,65); p < 0,0001	NNT = 3 (3; 3)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poprawa kliniczna PASI 90 (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	330/729 (45,3%) [†]	9/696 (1,3%) [†]	RB = 34,30 (17,93, 65,60); p < 0,0001	NNT = 3 (3; 3)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	157/725 (21,7%) [†]	1/725 (0,1%) [†]	RB = 78,85 (19,64, 316,47); p < 0,0001	NNT = 5 (5; 6)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	160/667 (24,0%) [†]	1/665 (0,2%) [†]	RB = 106,67 (21,44, 530,64); p < 0,0001	NNT = 5 (4; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						ustekinumab	placebo	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo)											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	512/789 (64,9%) [†]	38/756 (5,0%) [†]	RB = 12,78 (9,35, 17,46); p < 0,0001	NNT = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	503/729 (69,0%) [†]	33/696 (4,7%) [†]	RB = 14,33 (10,26, 20,03); p < 0,0001	NNT = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przynajmniej jedno działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo)											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	446/789 (56,5%) [†]	408/757 (53,9%) [†]	RR = 1,09 (0,99, 1,19); p = 0,0735	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przynajmniej jedno działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	365/728 (50,1%) [†]	348/697 (49,9%) [†]	RR = 1,09 (0,99, 1,19); p = 0,0735	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo)											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	10/789 (1,3%) [†]	14/757 (1,8%) [†]	RR = 0,685 (0,323, 1,451); p = 0,323	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	12/728 (1,6%) [†]	12/697 (1,7%) [†]	RR = 0,87 (0,39, 1,93); p = 0,7369	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						ustekinumab	placebo	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo)											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	2/789 (0,3%) [†]	19/757 (2,5%) [†]	RR = 0,136 (0,041, 0,455); p = 0,0012	NNT = 44 (29; 95)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	14/728 (1,9%) [†]	16/697 (2,3%) [†]	RR = 0,76 (0,37, 1,57); p = 0,4638	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

[†] n/N (%).

Tabela 130. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: ustekinumab vs etanercept; badanie ACCEPT.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						ustekinumab	etanercept	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Poprawa kliniczna PASI 75 (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	141/209 (67,5%) [†]	197/347 (56,8%) [†]	RB = 1,19 (1,04; 1,35)	NNT = 10 (6; 43)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poprawa kliniczna PASI 75 (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	256/347 (73,8%) [†]	197/347 (56,8%) [†]	RB = 1,30 (1,16; 1,46)	NNT = 6 (5; 11)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						ustekinumab	etanercept	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Poprawa kliniczna PASI 90 (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	76/209 (36,4%) [†]	80/347 (23,1%) [†]	RB = 1,58 (1,21; 2,05)	NNT = 8 (5; 19)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poprawa kliniczna PASI 90 (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	155/347 (44,7%) [†]	80/347 (23,1%) [†]	RB = 1,94 (1,55; 2,43)	NNT = 5 (4; 7)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	34/209 (16,3%) [†]	30/347 (8,6%) [†]	RB = 1,88 (1,19; 2,97)	NNT = 14 (8; 49)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	91/347 (26,2%) [†]	30/347 (8,6%) [†]	RB = 3,03 (2,08; 4,46)	NNT = 6 (5; 9)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	136/209 (65,1%) [†]	170/347 (49,0%) [†]	RB = 1,33 (1,15; 1,54)	NNT = 7 (5; 14)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	245/347 (70,6%) [†]	170/347 (49,0%) [†]	RB = 1,44 (1,27; 1,64)	NNT = 5 (4; 7)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przynajmniej jedno działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	138/209 (66,0%) [†]	243/347 (70,0%) [†]	RR = 0,94 (0,83; 1,06)	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przynajmniej jedno działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne	brak	brak	brak	240/347	243/347	RR = 0,99	NS	⊕⊕⊕	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						ustekinumab	etanercept	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
		(-1) [#]				(69,2%) [†]	(70,0%) [†]	(0,89; 1,09)		umiarkowana	
Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	4/209 (1,9%) [†]	4/347 (1,2%) [†]	RR = 1,66 (0,46; 5,99)	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	4/347 (1,2%) [†]	4/347 (1,2%) [†]	RR = 1,00 (0,28; 3,62)	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	4/209 (1,9%) [†]	8/347 (2,3%) [†]	RR = 0,83 (0,27; 2,55)	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs etanercept)											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	4/437 (1,2%) [†]	8/347 (2,3%) [†]	RR = 0,50 (0,16; 1,55)	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

[#] w badaniu nie zastosowano zaślepienia w przypadku porównania ustekinumabu z etanerceptem co mogło wpłynąć na ocenę wyników;

[†] n/N (%).

[Redacted text block consisting of multiple lines of black bars]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of black bars]

2.19 Wnioski końcowe

Ustekinumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące interleukinę 12 i 23, zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg charakteryzuje się statystycznie istotnie wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce w okresie 12 tygodni w leczeniu łuszczycy, u chorych nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie systemowe, lub z nietolerancją / przeciwwskazaniami do tego leczenia. Wskazuje na to analiza poszczególnych punktów końcowych: PASI 75, PASI 90, oraz PGA, dokonana na podstawie wiarygodnego, dużego badania klinicznego z randomizacją. W porównawczej analizie bezpieczeństwa, częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych w grupie ustekinumabu były zbliżone w odniesieniu do grupy etanerceptu. Różnice zaobserwowano w przypadku znamienne większego ryzyka bólów pleców w grupie ustekinumabu 45 mg. Z kolei ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku było znacząco niższe w przypadku obu dawek ustekinumabu w porównaniu do etanerceptu.

Ustekinumab zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg, charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do placebo w okresie 12 tygodni u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą. Wskazuje na to analiza poszczególnych punktów końcowych: poprawy klinicznej ocenianej wskaźnikiem PASI 75, PASI 50, PASI 90, PASI 100; ogólnej odpowiedzi ocenianej przez lekarza – PGA, oraz jakości życia związanej ze zdrowiem – DLQI, dokonana na podstawie wiarygodnych, dużych badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. W długoterminowej ocenie skuteczności, obejmującej okres do 3 lat, obserwowana odpowiedź na leczenie utrzymuje się na względnie stałym poziomie przy dawkowaniu co 12 tygodni. W porównawczej analizie bezpieczeństwa (w okresie obserwacji do 4 lat), częstość zdarzeń niepożądanych w grupie ustekinumabu była zbliżona w odniesieniu do grupy placebo. Różnice zaobserwowano w przypadku znamienne większego ryzyka jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie ustekinumabu 45 mg, jak również ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku w grupie ustekinumabu łącznie. W długoterminowej analizie bezpieczeństwa częstości zdarzeń były porównywalne do tych z fazy placebo. Ocena ciężkich, ale rzadkich działań niepożądanych wymaga dalszej obserwacji dużych grup pacjentów.

Spośród leków biologicznych, jedyne ustekinumab został porównany bezpośrednio w ramach próby z randomizacją z innym lekiem biologicznym – etanerceptem. Metaanaliza sieciowa wykonana w ramach porównania pośredniego leków biologicznych wskazuje na wysoką skuteczność ustekinumabu, który ustępuje tylko infliksymabowi – natomiast przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych występuje znacznie rzadziej w przypadku zastosowania ustekinumabu.

3 Piśmiennictwo

- Ades 2006** Ades A.E., Sculpher M., Sutton A. i wsp.: Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*, 2006, 24, 1-19.
- Aestimo 2009** Stelara® (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy. Analiza kliniczna, ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2. Kraków 2009
- AOTM 2009** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM 77/2011** Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Warszawa, 24 października 2011r.
- AOTM RP 2/2009** Rekomendacja nr 2/2009. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego.
- Asahina 2010** Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. 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;37(4):299-310.
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Met%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20Updated%20May%202012.pdf>
Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2012 r.
- Bagel 2010** Bagel J, Tying S, Lynde C, Kricorian K, Shi Y, Klekotka P. Etanercept therapy for moderate to severe psoriasis with scalp involvement: results from a randomized controlled trial [abstract]. Presented at: the Fall Clinical Dermatology Conference; October 8-11, 2010; Las Vegas, Nevada.
- Bagel 2011** Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2011.
- Bissonnette 2010** Bissonnette R, J. Lambert J, Yeilding N, Szapary P, Hsu MC, Rizova E, Menter A. Effect of Ustekinumab on commonly measured laboratory parameters: three year results from the PHOENIX 1 clinical trial. Third International Congress on Psoriasis 1-4 July 2010, Paris, France.
- Bjelland 2002** Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52(2):69-77.
- Bradburn 2007** Bradburn M.J., Deeks J.J., Berlin J.A., Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007; 26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):53-72.

- CADTH 2009** Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation Ustekinumab. Indication: Chronic Moderate to Severe Plaque Psoriasis. CEDAC Final Recommendation, 17 czerwca 2009.
- Chaudhari 2001** Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9271):1842-1847.
- ChPL Enbrel 2012** Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel 25 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań z dnia 8 marca 2012 r.
- ChPL Humira 2012** Charakterystyka produktu leczniczego Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z dnia 23 kwietnia 2012 r.
- ChPL Remicade 2012** Remicade 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji z dnia 30 marca 2012 r.
- ChPL Stelara 2012** Charakterystyka produktu leczniczego Stelara (45 mg) roztwór do wstrzykiwań z dnia 11 czerwca 2012 r.
- Christophers 2007** Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):529-34.
- Clemmensen 2011** Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(9):1037-1040.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Croxtall 2011** Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011; 71(13):1733-1753.
- Dias 2010** Dias S., Welton N.J., Caldwell D.M., Ades A.E.: Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat. Med.*, 2010, 29, 932-944.
- DMA 2012** <http://medicinpriser.dk/> Data ostatniego dostępu: 6 czerwca 2012 r.
- EMA 2005** European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Jun 2005
- EMA 2012** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Data ostatniego dostępu: 04.07.2012 r.
- EudraVigilance 2012** <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120605/substance/USTEKINUMAB.pdf>. Data ostatniego dostępu: 04.07.2012 r.
- FDA 2012** BLA 125261 STELARA™ (ustekinumab) Human interleukin 12 and 23 antagonist Risk Evaluation And Mitigation Strategy. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM188457.pdf>. Data ostatniego dostępu: 14 czerwca 2012.
- Finlay 1994** Finlay A.Y., Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210–16
- Fredriksson 1978** Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238–44
- Gelfand 2012** Gelfand JM, Wan J, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD, Sperber BR, Stierstorfer MB, Brod BA, Schleicher SM, Bebo BF, Jr., Troxel AB, Shin DB, Steinemann JM, Goldfarb J, Yeung H, Van Voorhees AS. Comparative effectiveness of commonly used systemic treatments or phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting. *Arch Dermatol* 2012; 148(4):487-494.
- Ghislain 2010** Ghislain P, Poulin Y, Wasel N, et al. Maintenance of longterm efficacy of ustekinumab through year 3 for patients with moderate-to-severe psoriasis. 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology; 2010 Oct 6-10; Gothenburg, ab-

stract no. P589.

- Gordon 2006** Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. 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; 55(4):598-606.
- Gordon 2011** Gordon K, Baker D, Guenther L, Yeilding N. Sustained efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. American Academy of Dermatology (AAD) 69th Annual Meeting, 4-8 February 2011, New Orleans, Louisiana.
- Gordon 2012** Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, Yeilding N, Szapary PO, Fakharzadeh S, Li S, Hsu MC, Reich K. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5):742-751.
- Gottlieb 2003a** Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139(12):1627-1632; discussion 1632.
- Gottlieb 2004** Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4):534-542.
- Gottlieb 2007** Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, et al. A Phase 1, double-blind, placebo controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007;23(5):1081-1092.
- Gottlieb 2009** Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373(9664):633-640.
- Gottlieb 2011** Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):652-660.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Griffiths 2010** Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(2): 118-128.
- Guenther 2011** Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(7):851-857.
- GUS 2011** Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011 r. Dostępny online pod adresem: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_rs_rocznik_demograficzny_2011.pdf
Data ostatniego dostępu: 3 lipca 2012 r.
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence. Stelara CT-8633. 22 czerwca 2011.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Igarashi 2010** Igarashi A, Kato T, Kato M, Nakagawa H. A randomized, double-blind, placebo con-

trolled study of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis [abstract]. Poster P038 presented at the Congress of the Psoriasis International Network; July 1-4, 2010; Paris, France.

- Igarashi 2012** Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, The Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2011.
- Inzinger 2011** Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, Tilz H, Salmhofer W, Quehenberger F, Wolf P. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):640-645.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jensen 2003** Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003;4(1):2-21.
- Jones 2007** Jones A.M.: Applied econometrics for health economists: a practical guide. 2nd ed. Oxford: Radcliffe Medical Publishing, 2007, 1-181.
- Kauffman 2004** Kauffman CL, Aria N, Toichi E et al. 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;123(6):1037-1044.
- Kimball 2010** Kimball A, Goffe B, Bissonnette R, Yeilding N, Li S. Efficacy of ustekinumab is sustained through 3 years of treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis maintained on q12 week dosing based on body weight. Third International Congress on Psoriasis, 1-4 July 2010, Paris, France.
- Kimball 2012** Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol* 2012; 166(4):861-872.
- Kimball 2012a** Kimball AB. Infection rates in the ustekinumab psoriasis clinical trial program: Update with up to 4 years of follow-up. American Academy of Dermatology 70th Annual Meeting, 16-20 March 2012, San Diego, CA.
- Kircik 2010** Kircik LH, Kumar S. Scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(8 Suppl ODAC Conf Pt 2):s101-105.
- Kowzan-Korman 2003** Kowzan-Korman A. Łuszczycyca – etiologia i leczenie. *Nowiny Lekarskie* 2003;72(3): 223-227.
- Krueger 2007** Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(6):580-592.
- Langley 2005** Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.
- Langley 2010** Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(3):457-465.
- Laws 2011** Laws PM, Warren RB. Ustekinumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7(2):155-164.
- Laws 2012** Laws PM, Downs AM, Parslew R, Dever B, Smith CH, Barker JN, Moriarty B, Murphy R, Kirby B, Burden AD, McBride S, Anstey AV, O'Shea S, Ralph N, Buckley C, Griffiths CE, Warren RB. Practical experience of ustekinumab in the treatment of psoriasis: experience from a multicentre, retrospective case cohort study across the U.K. and Ireland. *Br J Dermatol* 2012; 166(1):189-195.
- Lebwohl 2003** Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1197-204.

- Lebwohl 2010** Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol* 2010; 162(1):137-146.
- Lebwohl 2010a** Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):571-579.
- Lebwohl 2012** Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, Guzzo C, Li S, Hsu MC, Strober B. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5):731-741.
- Leonardi 2003** Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(21):2014-2022.
- Leonardi 2008** Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. 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;371(9625):1665-1674.
- Leonardi 2011** Leonardi C, Kimball A, Schenkel B, Papp K. Sustained improvement in skin disease – specific quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab maintenance therapy: Long-term results from PHOENIX 1. American Academy of Dermatology (AAD) 69th Annual meeting, 4-8 February 2011, New Orleans, Louisiana.
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
- Loo 2012** Loo SKF, Lau KH, Ho KM. Ustekinumab for severe treatment-resistant psoriasis: A 24-week pilot study in Hong Kong Chinese. *Hong Kong Journal of Dermatology and Venereology* 2011; 19(2):59-64.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Lucka 2012** Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, Schmitt J, Orawa H, Rzany B, Nast A. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404617>. Accessed June 15, 2012.
- Łuczowska 2005** Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek* 2005;7:38-49.
- Menter 2007** Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. 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; 56(1):31 e31-15.
- Menter 2008** Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58:106-115.
- Menter 2010** Menter A, Gottlieb A, Leonardi C, Kerdel F, Gu Y, Valdes J. Efficacy and safety of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe psoriasis: the VERTO study [abstract]. Presented at: the Winter Clinical Dermatology Conference; January 23-28, 2010; Koloa, Hawaii.
- Michalak-Stoma 2006** Michalak-Stoma A, Juszkiewicz-Borowiec M, Wojnowska D. Charakterystyka zmian paznokciowych w łuszczycy pospolitej. *Nowa Medycyna* 2006 (1):2-4.
- Miękoś-Zydek 2006** Miękoś-Zydek B, Ryglewska-Cho A, Lassota-Falczewska M, Czyż P, Kaszuba A. Jakość życia pacjentów z łuszczycą. *Post Dermatol Alergol* 2006;XXIII(6):273-277.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement.

- Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999, 354, 9193:1896-900.
- Murphy 2011** Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011;25:3-8.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
- MZ 2012/49** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.49 Ogłoszony: 2012-06-28
dostępne on-line pod adresem:
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=CBA8053226EB027B3FB024418B9C0186?year=2012&act=49>
data ostatniego dostępu: 2 lipca 2012 roku
- Nakagawa 2012** Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Journal of Dermatology*. 2012. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22409383>. Accessed June 5, 2012.
- Nast 2007** Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt K-B, Boehncke W-H, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Orzechowski H-D, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5 Suppl 3:1–119.
- NFZ 32/2010/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 32/2010/DSOZ z dnia 1 lipca 2010 r., zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 33/2011/DSOZ** Zarządzenie Nr 33/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 lipca 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NICE 2010** NICE technology appraisal guidance 180. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis Dostępne online pod adresem:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12235/45461/45461.pdf> Data ostatniego dostępu: 6 czerwca 2012 r.
- NPF 2012** Dostępne pod adresem http://www.psoriasis.org/learn_statistics [data ostatniego dostępu: 03.03.2012 r.]
- Papp 2005** Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L, Etanercept Psoriasis Study G. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152(6):1304-1312.
- Papp 2008** Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. 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;371(9625):1675-1684.
- Papp 2012** Papp KA. Malignancy rates in the ustekinumab psoriasis clinical trial program: Update with up to 4 years of follow-up and comparisons to the general United States population. American Academy of Dermatology 70th Annual Meeting, 16-20 March 2012, San Diego, CA.
- Pathirana 2009** Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23 Suppl 2:1–70.
- Patsatsi 2011** Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncon-

- trolled, nonrandomized study. *J Dermatolog Treat* 2011.
- PBAC 2009** Final Public Summary Document. November 2009 PBAC Meeting. Ustekinumab (rmc), solution for injection, 45 mg in 0.5 mL, Stelara® Listopad 2009.
- Peters 2000** Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000;57(7):645-662.
- PPL Stelara 2012** Projekt programu lekowego: „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD 10: L40.0)”. Projekt po uzgodnieniach z Departamentem Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia z 11.05.2012 r.
- Reich 2005** Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE, investigators Es. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366(9494):1367-1374.
- Reich 2011** Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(6):337-347.
- Reich 2011a** Reich K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br. J. Dermatol.* 2011;164(4):862–872.
- Reich 2012** Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012; 166(1):179-188.
- Reich 2012a** Reich K, Papp KA, Griffiths CE, Szapary PO, Yeilding N, Wasfi Y, Ott E, Hsu MC, Lebwohl M, Gordon KB, Phoenix P, investigators A. An update on the long-term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(3):300-312.
- Rich 2003** Rich P., Scher R.K.: Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49(2), 206-12.
- Rigolopoulos 2011** Rigopoulos D, Gregoriou S, Makris M, Ioannides D. Efficacy of Ustekinumab in Nail Psoriasis and Improvement in Nail-Associated Quality of Life in a Population Treated with Ustekinumab for Cutaneous Psoriasis: An Open Prospective Unblinded Study. *Dermatology* 2011; 223(4):325-329.
- Ruiz Salas 2012** Ruiz Salas V, Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(4):508-513.
- Ryan 2011** Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, Langley RG, de Lemos JA, Daoud Y, Blankenship D, Kazi S, Kaplan DH, Friedewald VE, Menter A. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011; 306(8):864-871.
- Saurat 2008** Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. 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; 158(3):558-566.
- Schön 2005** Schön MP, Henning Boehncke W. Psoriasis. *NEJM* 2005;352:1899-912.
- SMC 2010** Scottish MEdicines Consortium, 572/09. Advice on ustekinumab (Stelara) for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and psoralen and UVA treatment (PUVA) (restricted). 8 lute-go 2010.
- Smith 2009** Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
- Spiegelhalter 2001** Spiegelhalter D.J., Thomas A., Best N., Lunn D.: WinBUGS user manual: version 1.4. Cambridge: MRC Biostatistics Unit, 2001.

- Spiegelhalter 2002** Spiegelhalter D.J., Best N.G., Carlin B.P., van der Linde A.: Bayesian measures of model complexity and fit. *J. R. Statist. Soc. B.*, 2002, 64, 583-639.
- Strober 2010** Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Gu Y, Valdes J. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of ABT-874 to etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: the VERTO study [abstract]. Presented at: the Winter Clinical Dermatology Conference; January 23-28, 2010; Koloa, Hawaii.
- Strober 2011** Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):661-668.
- Szepietowski 2010** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów) *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13.
- Szepietowski 2011** Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Reich A. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa *Dermatologia Kliniczna* 2011;13(4):215-228.
- Tan 2011** Tan JY, Li S, Yang K, Ma B, Chen W, Zha C, Zhang J. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(6):323-336.
- Torii 2010** 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; 59(1):40-49.
- Tsai 2011** Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, Li S, Kim KJ, Kim TY, Choi JH, Youn JI. 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; 63(3):154-163.
- Tyring 2006** Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367(9504):29-35.
- Tyring 2007** Tyring S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 719–726.
- Tzellos 2012** Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012.
- van de Kerkhof 2008** van de Kerkhof PC, Segaeert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159(5):1177-1185.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wichowicz 2011** Wichowicz HM, Wieczorek D. Screening post-stroke depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychiatr. Pol.* 2011;45(4):505–514.
- Woolacott 2006** Woolacott N., Hawkins N., Mason A., Kainth A., Khadjesari Z., Vergel J.B., Misso K., Light K., Chalmers R., Sculpher M., Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; 10(46):1-233, i-iv.
- Wu 2011** Wu Y, Chen J, Li Y-H, et al. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal

antibody: a systematic review. *European Journal of Dermatology: EJD*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266126>. Udostępniono luty 16, 2012.

Youn 2010

Youn JI, Tsai TF, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results of a phase 3 trial in Taiwanese and Korean patients [abstract]. Poster presentation at the Eastern Asia Dermatology Congress; September 30-October 3, 2010; Fukuoka, Japan.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Opis komparatorów

4.1.1 Opis komparatora – Enbrel® (etanercept)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 8 marca 2012 roku (*ChPL Enbrel 2012*).

4.1.1.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Pfizer Limited, Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/126/001, EU/1/99/126/002, EU/1/99/126/003, EU/1/99/126/004, EU/1/99/126/005, EU/1/99/126/006, EU/1/99/126/007, EU/1/99/126/008, EU/1/99/126/009, EU/1/99/126/010, EU/1/99/126/011, EU/1/99/126/012, EU/1/99/126/013, EU/1/99/126/014, EU/1/99/126/015, EU/1/99/126/016, EU/1/99/126/017, EU/1/99/126/018, EU/1/99/126/019, EU/1/99/126/020, EU/1/99/126/021, EU/1/99/126/022.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 03.02.2000/03.02.2010r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

4.1.1.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α).

4.1.1.3 Kod ATC

L04AB01.

4.1.1.4 Dostępne preparaty

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci.

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci.

Enbrel 10 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4.1.1.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Czynnik martwicy nowotworów (TNF, z ang. *Tumor Necrosis Factor*) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w nie dotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w formie związanej z błoną komórkową i w formie rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF.

Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny.

Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{\max} 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mg·h/l vs 316 mg·h/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml raz w tygodniu jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel zawiera również informacje na temat farmakodynamiki w grupie dzieci i młodzieży. Danych tych nie zaprezentowano w ramach niniejszego opracowania, bowiem nie jest to populacja docelowa oceniana w raporcie.

4.1.1.6 Wskazania

Łuszczycy zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklorsporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).

Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapię.

4.1.1.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie*Łuszczycyca zwykła (plackowata)*

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów*Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel zawarto dodatkowo informacje dotyczące dawkowania preparatu u dzieci i młodzieży, jednak nie zaprezentowano ich w niniejszym opracowaniu, ponieważ grupa ta nie była przedmiotem oceny.

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4.1.1.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.1.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”) należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyść/ryzyko podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel.

Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane.

Reakcje alergiczne

Ostłonka igły ampułkostrzykawki zawiera lateks (suchą gumę naturalną), który może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i płuca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy łite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)

Po wprowadzeniu leku na rynek odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego lub guzów łitych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (do 22 roku życia) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka złośliwego i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel. Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrego, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wielogniskowa neuropatiaruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Choć dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel do leczenia alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami powyżej 65 roku życia, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

4.1.1.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.1.1.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**Równoczesne stosowanie anakinry**

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel. Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane.

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem.

Nie obserwowano znaczących klinicznie farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.1.1.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.1.2 Opis komparatora – Humira® (adalimumab)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 23 kwietnia 2012 roku (*ChPL Humira 2012*).

4.1.2.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Abbott Laboratories Ltd, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road Maidenhead Berkshire, SL6 4XE Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/03/256/002, EU/1/03/256/003, EU/1/03/256/004, EU/1/03/256/005, EU/1/03/256/006, EU/1/03/256/007, EU/1/03/256/008, EU/1/03/256/009, EU/1/03/256/010

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 8 września 2003/8 września 2008.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 08.03.2012r.

4.1.2.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Selektywne leki immunosupresyjne.

4.1.2.3 Kod ATC

L04AB04.

4.1.2.4 Dostępne preparaty

Humira 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań do stosowania u dzieci.

Humira 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań.

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej.

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

4.1.2.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne [CRP] i odczyn opadania krwinek [OB]) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna obserwowano również szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego oraz zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg produktu Humira co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 μ g/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 μ g/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co

tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m² pc. (do maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV - współczynnik zmienności), gdy produkt Humira stosowano w monoterapii i $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml.

Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień.

U pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. *anti-adalimumab antibodies* - AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA. Nie badano stosowania produktu Humira u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością czynności wątroby lub nerek.

4.1.2.6 Wskazania

Łuszczycyca

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy polskiej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemo-

we, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują.

4.1.2.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby Leśniowskiego-Crohna lub łuszczycy. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dorośli

Łuszczycyca

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

Łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira® zawarto dodatkowo informacje dotyczące dawkowania preparatu u dzieci i młodzieży, jednak nie zaprezentowano ich w niniejszym opracowaniu, ponieważ grupa ta nie była przedmiotem oceny.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu Humira w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

4.1.2.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

4.1.2.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Zakażenia**

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 5 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira (patrz Inne zakażenia oportunistyczne).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pa-

cja wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocnicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocnicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Należy podkreślić, że w większości tych doniesień informowano o gruźlicy pozapłucnej, tzw. rozsianej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej (utajonej) gruźlicy. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad u pacjentów, którzy przebyli gruźlicę w przeszłości lub mogli być wcześniej narażeni na kontakt z chorymi z czynną gruźlicą lub stosowano wcześniej i (lub) stosuje się obecnie leczenie immunosupresyjne. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpocząć leczenia produktem Humira.

W przypadku podejrzewania utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem.

W przypadku rozpoznania nieczynnej (utajonej) gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktycznie odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Leczenie przeciwgruźlicze, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka gruźlicy i ujemnym wynikiem badania w kierunku utajonej gruźlicy.

Stosowanie leczenia przeciwgruźliczego należy również rozważyć u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia. U niektórych pacjentów uprzednio leczonych z powodu utajonej lub czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu Humira rozwinęła się czynna gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy) wskazujących na zakażenie gruźlicą w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących produkt Humira obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira.

U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wą-

troby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych centralnego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

Reakcje alergiczne

Nie informowano o poważnych alergicznych reakcjach niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Humira w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nienasilone reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Po wprowadzeniu leku do obrotu, bardzo rzadko informowano o poważnych reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Ostonka igły strzykawki zawiera kauczuk naturalny (lateks). Może on powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów wrażliwych na lateks.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia \leq 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie produktem Humira po wystąpieniu nowotworu złośliwego.

Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry nie będącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira.

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty przeciw TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira.

Zaleca się, aby u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój zaburzeń autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira.

Równoczesne podawanie antagonistów TNF i anakinry

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych

podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu

Równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu do stosowania antagonistów TNF w monoterapii, bez zwiększenia korzyści klinicznych. Nie zaleca się stosowania produktu Humira w skojarzeniu z abataceptem.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem Humira pacjentów powyżej 65 r.ż. (3,9%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 r.ż. (1,4%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

4.1.2.10 Cięża i laktacja

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu Humira w okresie ciąży są ograniczone.

W badaniu toksyczności wieku rozwojowego prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Nie są dostępne przedkliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej i wpływie adalimumabu na płodność.

Ze względu na hamujące działanie na TNF α , adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Nie zaleca się podawania adalimumabu w okresie ciąży. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się bezwzględnie stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy adalimumab wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu.

Ponieważ ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

4.1.2.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Humira podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Humira bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i anakinry.

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i abataceptu.

4.1.2.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Humira może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Humira wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia.

4.1.3 Opis komparatora – Remicade® (infliksymab)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 30 marca 2012 roku (*ChPL Remicade 2012*).

4.1.3.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/116/001, EU/1/99/116/002, EU/1/99/116/003, EU/1/99/116/004, EU/1/99/116/005.

Data wydania pierwszego pozwolenia: 13 sierpień 1999 r.

Data najnowszego przedłużenia pozwolenia: 2 lipiec 2009 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

4.1.3.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α).

4.1.3.3 Kod ATC

L04AB02.

4.1.3.4 Dostępne produkt leczniczy

Remicade 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

4.1.3.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α , z ang. *tumour necrosis factor*) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Rezultat działania farmakodynamicznego

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP, z ang. *C-reactive protein*) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego spadku ilościowego limfocytów krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie produktem leczniczym Remicade zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF α . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochłonnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC, z ang. *peripheral blood mononuclear cells*) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmnieszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF α i interferonu γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność

wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia śluzówki u pacjentów leczonych infliksymabem.

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmienionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C_{max} wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.

Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tygodniu w chorobie Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

Charakterystyka Produktu Remicade zawiera również dane dotyczące populacji dzieci i młodzieży, jednak nie zostały one przedstawione w ramach niniejszego opracowania, ponieważ nie dotyczą populacji docelowej ocenianej w raporcie.

4.1.3.6 Wskazania

Łuszczycyca

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA.

4.1.3.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remicade powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Remicade należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remicade powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remicade powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remicade, dawki stosowanych jednocześnie innych leków np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

Dawkowanie

Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)

Łuszczycowe zapalenie stawów

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Łuszczycyca

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Ponowne podanie w łuszczycy

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki produktu leczniczego Remicade po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia.

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych sugeruje większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego.

Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego. W tej sytuacji produkt Remicade należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remicade w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki. W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remicade u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby

Produktu leczniczego Remicade nie badano w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Remicade zawarto dodatkowo informacje dotyczące dawkowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, jednak nie zaprezentowano ich w niniejszym opracowaniu, ponieważ grupa ta nie była przedmiotem oceny.

Sposób podania

Produkt leczniczy Remicade powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące,

można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania 7 krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg.

4.1.3.8 Przeciwwskazania

Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

4.1.3.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego.

Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi; adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec umiarkowanym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia produktem leczniczym Remicade, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią

poważne reakcje należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remicade.

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remicade. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remicade. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remicade należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remicade. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF α , z ang. *tumour necrosis factor alfa*) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF α jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF α może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych.

Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remicade, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remicade i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybiczne do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remicade. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remicade.

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Remicade.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z zaleceniami.

U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remicade.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remicade przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remicade, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane doty-

część leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remicade i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remicade i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF α - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF α . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remicade z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remicade w skojarzeniu z abataceptem.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy LMPCh na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy LMPCh

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy kontynuować kontrolowanie czy u pacjentów występują objawy infekcji.

Szczepienia

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF. Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remicade wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remicade.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remicade.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie produktu leczniczego Remicade u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzo-

no występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

W okresie rejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. *hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Wszystkie przypadki tej choroby w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade wystąpiły u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w większości dotyczyły młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z produktem leczniczym Remicade lub bezpośrednio przed przyjęciem Remicade. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z produktem leczniczym Remicade. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade.

Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia

i czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych produktem leczniczym Remicade, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta musi być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Niewydolność serca

Produkt leczniczy Remicade należy ostrożnie podawać pacjentom z umiarkowaną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remicade.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym produkt leczniczy Remicade, obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remicade.

Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remicade u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remicade, muszą być bardzo uważnie monitorowani czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane sugerują, że infliksymab nie pogarsza i nie powoduje wystąpienia zwężenia jelita.

Populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych produktem leczniczym Remicade, niż u pacjentów poniżej 65. roku życia. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Remicade przedstawiono również informacje o specjalnych ostrzeżeniach dotyczących dzieci i młodzieży, jednak nie prezentowano ich w poniższym opracowaniu, wykraczają bowiem poza ramy przeprowadzanej oceny.

4.1.3.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia produktem leczniczym Remicade.

Ciąża

Umiarkowana liczba (około 450) potencjalnie rejestrowanych ciąż, w czasie których zastosowano infliksymab, a których skutek jest znany, w tym ograniczona liczba (około 230 ciąż) narażenia w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na istnienie nieoczekiwanego wpływu na rezultat ciąży.

Z uwagi na hamowanie TNF α , infliksymab podawany w czasie ciąży może upośledzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF α , nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogenego.

Dostępne doświadczenie kliniczne jest zbyt ograniczone aby wykluczyć ryzyko i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remicade w czasie ciąży.

Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany nawet przez 6 miesięcy w surowicy niemowląt urodzonych przez kobiety leczone infliksymabem podczas ciąży. W konsekwencji niemowlęta te mogą być narażone na większe ryzyko infekcji. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe

drobnoustroje niemowlętom, jeśli od ostatniego wlewu infliksymabu u matki będącej w czasie ciąży upłynęło mniej niż 6 miesięcy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy infliksymab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, dlatego kobiety nie powinny karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym Remicade.

Płodność

Niepełne wyniki badań nieklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na płodność i funkcje rozrodcze.

4.1.3.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji.

U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i infliksymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi. Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczania infliksymabu i przeciwciał przeciwko infliksymabowi w surowicy.

Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę infliksymabu.

Nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remicade z anakinrą lub abataceptem.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remicade.

4.1.3.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Remicade w niewielkim stopniu może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu leczniczego Remicade mogą wystąpić zawroty głowy.

4.2 Status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu łuszczycy

Tabela 131. Leki stosowane w leczeniu łuszczycy podlegające refundacji w warunkach polskich z zakresami ich refundacji – inne wskazania rejestracyjne poza łuszczycą (MZ 2012/49).

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatne
Etanercept	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 25 mg/m	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	1050.2, blokery TNF – etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	1050.2, blokery TNF – etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne
Infliksymab	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1050.3, blokery TNF - infliksimab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatne

- B.32. leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50);
 B.33. leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
 B.35. leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
 B.36. leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45).

4.3 Opis skal

4.3.1 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca badającego stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), zwykłą działalność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (*Brooks 1996*).

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (*Brooks 1996*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia.

4.3.2 SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Short Form – 36*) jest jednym z najczęściej stosowanych sposobem oceny jakości życia w chorobie. Składa się on z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (*Mental Component Score*), w których uzyskać można odpowiednio 103 oraz 68 punktów. Łącznie, ocena według kwestionariusza SF-36 pozwala osiągnąć maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. Z kolei wynik minimalny to najgorsza osiągalna jakość życia (*Lillegraven 2007*). Zmiana w kierunku **wyższych** wartości oznacza **poprawę** samooceny jakości życia.

4.3.3 DLQI (Dermatology Life Quality Index)

DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) ocenia stopień w jakim choroba wpływa na jakość życia. Ocena dokonywana jest przez pacjentów przy użyciu 30 punktowego kwestionariusza, gdzie „0”

oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, zaś „30” oznacza, że wpływ choroby jest bardzo silny (*Finlay 1994*).

4.3.4 PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

PASI (z ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) jest wskaźnikiem nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (zasięg powierzchni ciała zajętej przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce i nogi) oraz ich nasilenia (stopień złuszczenia, rumień i stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Wskaźnik PASI oceniany jest z użyciem skali od 0 do 72, gdzie 0 oznacza brak objawów łuszczycy, a 72 to bardzo ciężkie objawy (*Fredriksson 1978*). Ocena z użyciem wskaźnika PASI jest dokonywana przez lekarza.

4.3.5 NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)

Narzędzie NAPSI (z ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) jest liczbowym wskaźnikiem, pozwalającym na ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w odniesieniu do łożyska oraz płytek paznokciowych (*Rich 2003*). Algorytm oceny rozpoczyna się od podziału każdej z płytek przy pomocy dwóch prostopadłych linii na cztery kwadranty. Stwierdzenie dołeczkwania, bielactwa paznokci, czerwonych plamek w obłączku lub kruchości płytki pozwala na przyznanie 1 punktu, jeżeli zmiany dotyczą jednego kwadrantu płytki, 2 punktów w przypadku dwóch kwadrantów itd. W łożysku paznokcia poszukiwane są natomiast zmiany o typie plam olejowych, wybroczyn, oddzielania się płytki od łożyska (onycholizy) lub hiperkeratozy. Analogicznie, stwierdzenie ich w obrębie jednego kwadrantu pozwala na przyznanie jednego punktu itd. Łącznie, dla każdego paznokcia wynik punktowy zawierać się może w zakresie od 0 do 8 punktów. Całkowity wynik NAPSI wynosi od 0 do 80 punktów, lub do 160 punktów, jeżeli brane są pod uwagę również paznokcie stóp (*Rich 2003*).

4.3.6 PSSI

PSSI (z ang. *Psoriasis Scalp Severity Index*) stanowi modyfikację wskaźnika PASI, skupiającą się na objawach łuszczycy występujących w okolicy skóry głowy. Ocena skupia się na trzech cechach – obecności rumienia, stwardnienia oraz obecności łusek, którym przypisywane są wartości w zakresie od 0 do 4 punktów, w zależności od stopnia nasilenia zmian. Każda wartość jest następnie mnożona przez współczynnik odpowiadający powierzchni zajętej przez zmiany, zgodnie z tabelą poniżej (*Kircik 2010*).

Tabela 132. Współczynniki wykorzystane do obliczania wskaźnika PSSI (Kircik 2010).

zajęta powierzchnia ciała	wartość punktowa współczynnika
< 10%	1
10 – 29%	2
30 – 49%	3
50 – 69%	4
70 – 89%	5
90 – 100%	6

Wskaźnik PSSI obliczany jest jako suma opisanych iloczynów i przyjmuje wartości od 0 do 72 punktów.

4.3.7 PDI

Pierwszym specjalistycznym kwestionariuszem przydatnym do oceny pacjentów z łuszczycą był *Psoriasis Disability Index* (PDI). Pytania zastosowane w tym kwestionariuszu dotyczą 28 problemów najczęściej wymienianych przez chorych. Skala ta, złożona z 15 pytań, ocenia wpływ schorzenia na codzienną aktywność pacjentów, np. pracę w domu czy ogrodzie, przygotowywanie posiłków, wybór ubioru czy sposób spędzania wolnego czasu. Wyższa ocena oznacza większy wpływ schorzenia na jakość życia pacjentów (Igarashi 2012, Miękoś-Zydek 2006).

4.3.8 HADS-A-D

Skala HADS-A-D (z ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) jest szeroko stosowanym kwestionariuszem, samodzielnie wypełnianym przez pacjentów, pozwalającym na łatwą ocenę poziomu lęku oraz depresji u hospitalizowanych chorych (Wichowicz 2011, Bjelland 2002). W trakcie badania pacjent stosunkuje się do 14 twierdzeń, 7 dotyczących depresji oraz 7 dotyczących lęku. Badający dokonuje następnie oceny odpowiedzi przypisując im wartości od 0 do 3 punktów, a następnie sumując odpowiednie wyniki dla dwóch podskal – depresji oraz lęku. Twierdzenia, do których stosunkują się pacjenci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 133. Twierdzenia wykorzystywane w ocenie HADS (Wichowicz 2011).

Podskala	Treść twierdzenia
Depresja	Wciąż cieszę mnie różne rzeczy

Podskala	Treść twierdzenia
(D, <i>depression</i>)	<p>Potrafię śmiać się</p> <p>Czuję się wesoły i pogodny</p> <p>Czuję się jakbym był w psychicznym dołku</p> <p>Przestałem się interesować swoim wyglądem</p> <p>Oczekuję z radością na różne sprawy</p> <p>Mogę cieszyć się np. książką</p> <p>Czułem się napięty lub podenerwowany</p> <p>Odczuwam uczucie, jakby miało stać się coś okropnego</p> <p>Nachodzą mnie smutne myśli</p>
Lęk (A, <i>anxiety</i>)	<p>Mogę czuć się zrelaksowany</p> <p>Trzęsie się coś we mnie</p> <p>Nie mogę usiedzieć na miejscu</p> <p>Mam napady panicznego lęku</p>

Wyższe wartości oznaczają większe nasilenie ocenianych patologii.

4.3.9 VAS

Wizualna skala analogowa (z ang. *Visual Analogue Scale*) stanowi narzędzie umożliwiające prostą ocenę natężenia subiektywnych dolegliwości, w zakresie od 0 („brak bólu”) do 100 (ból o maksymalnym możliwym natężeniu). Pacjent zaznacza na osi liczbowej długości 100 mm punkt odpowiadający aktualnemu natężeniu bólu, który odczuwa. Wynik stanowi odległość od stanu „brak bólu” wyrażona w milimetrach (*Jensen 2003*).

4.4 Badania włączone do analizy klinicznej ustekinumabu

4.4.1 Badania RCT

<u>ACCEPT</u>	<i>Griffiths 2010</i>	Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. <i>New England Journal of Medicine</i> 2010; 362(2): 118-128.
<u>Igarashi 2012</u>	<i>Igarashi 2012</i>	Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. <i>Journal of Dermatology</i> 2012; 39(3):242-252.
	<i>Nakagawa 2012</i>	Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. <i>The Journal of Dermatology</i> . 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22409383 . Accessed June 5, 2012.
<i>Krueger 2007</i>		Krueger, G. G., R. G. Langley, et al. "A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. " <i>New England Journal of Medicine</i> 2007; 356(6): 580-592.
<u>PEARL</u>	<i>Tsai 2011</i>	Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, Li S, Kim KJ, Kim TY, Choi JH, Youn JI. 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). <i>J Dermatol Sci</i> 2011; 63(3):154-163.
<u>PHOENIX 1</u>	<i>Leonardi 2008</i>	Leonardi, C. L., A. B. Kimball, et al. "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)." <i>The Lancet</i> 2008; 371(9625): 1665-1674.
	<i>Lebwohl 2010</i>	Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. <i>Br J Dermatol</i> 2010; 162(1):137-146.
	<i>Kimball 2012</i>	Kimball AB, Gordon KB, Fakhrazadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. <i>Br J Dermatol</i> 2012; 166(4):861-872.
doniesienia konferencyjne	<i>Bissonnette 2010</i>	Bissonnette R, J. Lambert J, Yeilding N, Szapary P, Hsu MC, Rizova E, Menter A. Effect of Ustekinumab on commonly measured laboratory parameters: three year results from the PHOENIX 1 clinical trial. <i>Third International Congress on Psoriasis 1-4 July 2010, Paris, France</i> .
	<i>Kimball 2010</i>	Kimball A, Goffe B, Bissonnette R, Yeilding N, Li S. Efficacy of ustekinumab is sustained through 3 years of treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis maintained on q12 week dosing based on body weight. <i>Third International Congress on Psoriasis, 1-4 July 2010, Paris, France</i> .
	<i>Gordon 2011</i>	Gordon K, Baker D, Guenther L, Yeilding N. Sustained efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. <i>American Academy of Dermatol-</i>

ogy (AAD) 69th Annual Meeting, 4-8 February 2011, New Orleans, Louisiana.

	Leonardi 2011	Leonardi C, Kimball A, Schenkel B, Papp K. Sustained improvement in skin disease – specific quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab maintenance therapy: Long-term results from PHOENIX 1. American Academy of Dermatology (AAD) 69th Annual meeting, 4-8 February 2011, New Orleans, Louisiana.
PHOENIX 2	Papp 2008	Papp, K. A., R. G. Langley, et al. "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)." <i>The Lancet</i> 2008; 371(9625): 1675-84.
	Langley 2010	Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2010; 63(3):457-465.
	Reich 2011	Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. <i>J Dermatolog Treat</i> 2011; 22(6):337-347.
analizy post-hoc	Gordon 2012	Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, Yeilding N, Szapary PO, Fakharzadeh S, Li S, Hsu MC, Reich K. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012; 66(5):742-751.
	Guenther 2011	Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2011; 25(7):851-857.
	Lebwohl 2010a	Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2010; 63(4):571-579.
	Lebwohl 2012	Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, Guzzo C, Li S, Hsu MC, Strober B. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012; 66(5):731-741.
	Reich 2011a	Reich K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. <i>Br. J. Dermatol.</i> 2011;164(4):862–872.
	Reich 2012a	Reich K, Papp KA, Griffiths CE, Szapary PO, Yeilding N, Wasfi Y, Ott E, Hsu MC, Lebwohl M, Gordon KB, Phoenix P, investigators A. An update on the long-term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. <i>J Drugs Dermatol</i> 2012; 11(3):300-312.
doniesienia konferencyjne	Kimball 2012a	Kimball AB. Infection rates in the ustekinumab psoriasis clinical trial program: Update with up to 4 years of follow-up. American Academy of Dermatology

70th Annual Meeting, 16-20 March 2012, San Diego, CA.

- Papp 2012** Papp KA. Malignancy rates in the ustekinumab psoriasis clinical trial program: Update with up to 4 years of follow-up and comparisons to the general United States population. American Academy of Dermatology 70th Annual Meeting, 16-20 March 2012, San Diego, CA.

4.4.2 Badania obserwacyjne

- Clemmensen 2011** Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(9):1037-1040.
- Laws 2012** Laws PM, Downs AM, Parslew R, Dever B, Smith CH, Barker JN, Moriarty B, Murphy R, Kirby B, Burden AD, McBride S, Anstey AV, O'Shea S, Ralph N, Buckley C, Griffiths CE, Warren RB. Practical experience of ustekinumab in the treatment of psoriasis: experience from a multicentre, retrospective case cohort study across the U.K. and Ireland. *Br J Dermatol* 2012; 166(1):189-195.
- Loo 2012** Loo SKF, Lau KH, Ho KM. Ustekinumab for severe treatment-resistant psoriasis: A 24-week pilot study in Hong Kong Chinese. *Hong Kong Journal of Dermatology and Venereology* 2011; 19(2):59-64.
- Patsatsi 2011** Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatolog Treat* 2011.
- Rigolopoulos 2011** Rigolopoulos D, Gregoriou S, Makris M, Ioannides D. Efficacy of Ustekinumab in Nail Psoriasis and Improvement in Nail-Associated Quality of Life in a Population Treated with Ustekinumab for Cutaneous Psoriasis: An Open Prospective Unblinded Study. *Dermatology* 2011; 223(4):325-329.
- Ruiz Salas 2012** Ruiz Salas V, Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(4):508-513.

4.4.3 Badania oceniające efektywność praktyczną

- Gelfand 2012** Gelfand JM, Wan J, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD, Sperber BR, Stierstorfer MB, Brod BA, Schleicher SM, Bebo BF, Jr., Troxel AB, Shin DB, Steinmann JM, Goldfarb J, Yeung H, Van Voorhees AS. Comparative effectiveness of commonly used systemic treatments or phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting. *Arch Dermatol* 2012; 148(4):487-494.
- Inzinger 2011** Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, Tilz H, Salmhofer W, Quehenberger F, Wolf P. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):640-645.

4.4.4 Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim

4.4.4.1 Etanercept

- Bagel 2011** Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled

study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2011.

**CONSORT
(Papp 2005)**

Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L, Etanercept Psoriasis Study G. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152(6):1304-1312.

Gottlieb 2011

Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):652-660.

doniesienie konferen-
cyjne **Menter 2010**

Menter A, Gottlieb A, Leonardi C, Kerdel F, Gu Y, Valdes J. Efficacy and safety of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe psoriasis: the VERTO study [abstract]. Presented at: the Winter Clinical Dermatology Conference, January 23-28, 2010, Koloa, Hawaii.

Gottlieb 2003a

Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139(12):1627-1632; discussion 1632.

Leonardi 2003

Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(21):2014-2022.

Strober 2011

Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):661-668.

Tyring 2006

Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367(9504):29-35.

van de Kerkhof 2008

van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159(5):1177-1185.

4.4.4.2 *Infliximab*

Chaudhari 2001

Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9271):1842-1847.

**EXPRESS
(Reich 2005)**

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE, investigators Es. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366(9494):1367-1374.

**EXPRESS II
(Menter 2007)**

Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. 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; 56(1):31 e31-15.

SPIRIT

Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Ment-

- (Gottlieb 2004)** er A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4):534-542.
- Torii 2010** 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; 59(1):40-49.

4.4.4.3 Adalimumab

- Asahina 2010** Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *Journal of Dermatology* 2010; 37(4):299-310.
- Gordon 2006** Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. 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; 55(4):598-606.
- Menter 2008** Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1):106-115.
- Saurat 2008** Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology* 2008; 158(3):558-566.

4.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Adnot-Desanlis L, Brochot P, Eschard JP, Bernard P, Reguiat Z. Treatment of psoriasis with biologics: A survey of dermatological and rheumatological practice at Reims University Hospital. *Ann Dermatol Venereol* 2012; 139(5):355-362.
- Castineiras I, Fernandez-Diaz L, Juarez Y, Lueiro M. Sustained efficacy of ustekinumab in refractory erythrodermic psoriasis after failure of antitumor necrosis factor therapies. *J Dermatol* 2012.
- Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 152(5):954-960.
- Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159(3):704-710.
- Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(5):887-889.
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(6):829-835.
- Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, Dooley LT, Fasanmade AA, Wagner CL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-(alpha) monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(1):68-75.
- Gottlieb, A. B., K. D. Cooper, et al. "A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis." *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(5): 1081-1092.
- Kauffman, C. L., N. Aria, et al. "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; 123(6): 1037-44.
- Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12(1):51-62.
- Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, Hsu MC, Yeilding N, Rader DJ, Mehta NN. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011.
- Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, Xie J, Tsaneva M, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie pragmatyczne, ale ocenia różnice w praktyce leczenia łuszczycy pomiędzy dwoma oddziałami szpitala, chorzy otrzymują leki biologiczne ale nie ma informacji jaka skuteczność każdego z nich osobno
- Nieprawidłowy rodzaj badania – opis jednego przypadku chorego z ciężką uogólnioną postacią łuszczycy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *SPIRIT*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *EXPRESS II*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *Leonardi 2003*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)
- Nieprawidłowy rodzaj badania - faza dodatkowa bez grupy kontrolnej (wszyscy chorzy otrzymywali INF 5 lub 10 mg/kg) do badania *Chaudhari 2001*
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki
- Nieprawidłowa interwencja – badanie I fazy porównujące różne dawki ustekinumabu, leczenie całkowicie odbiegające od zalecanego z ChPL
- Nieprawidłowa interwencja – badanie I fazy porównujące różne dawki ustekinumabu podawanego dożylnie, leczenie całkowicie odbiegające od zalecanego z ChPL
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania *REVEAL*, analiza efektywności adalimumabu w odniesieniu do chorych z wybranymi chorobami towarzyszącymi
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań *PHOENIX 1*, *PHOENIX 2* oraz *ACCEPT*, ocena czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz możliwości ich niezdiaгноzowania lub niedoleczenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania *REVEAL*, ocena wpływu leczenia na wydajność w pracy i codzienną aktywność chorych

Dermatol 2012; 66(2):e67-76.

Krishnan R, Cella D, Leonardi C, Papp K, Gottlieb AB, Dunn M, Chiou CF, Patel V, Jahreis A. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol* 2007; 157(6):1275-1277.

Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol* 2005; 153(6):1192-1199.

Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tying SK, Wasel N, Vender R, Unnebrink K, Gupta SR, Valdecantos WC, Bagel J. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol* 2011; 147(4):429-436.

Martin S, Feldman SR, Augustin M, Szapary P, Schenkel B. Cost per responder analysis of ustekinumab and etanercept for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(3):138-143.

Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9227):385-390.

Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani P. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(5):812-818.

Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(3):448-456.

Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: results in a single community-based hospital. *J Dermatol* 2012; 39(3):265-268.

Ortonne JP. Remicade in moderate to severe plaque psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133(5 Pt 2):1S13-17.

Paul C, Solognac M. Psoriasis and psoriatic rheumatism: effectiveness of etanercept for cutaneous and joint lesions. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137(4 Suppl):13-15.

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154(6):1161-1168.

Reich K, Nestle FO, Wu Y, Bala M, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007; 17(5):381-386.

Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J, Boggs R. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2009; 219(3):239-249.

Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Benefit-risk analysis of adalimumab versus

Nieprawidłowy rodzaj badania - faza dodatkowa bez grupy kontrolnej (wszyscy chorzy otrzymywali ETN) do badania *Tyring 2006*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *CONSORT*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - nie przedstawiono danych dla oceny zmian wartości PASI

Nieprawidłowy rodzaj badania - porównanie kosztów stosowania ustekinumabu oraz etanerceptu na podstawie danych z badania *ACCEPT*

Nieodpowiednia populacja - głównym kryterium włączenia było łuszczycowe zapalenie stawów, tylko 19 (z 30) chorych miało możliwe do oceny punkty końcowe dla łuszczycy, byli to pacjenci z BSA \geq 3%

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu leczenia ADA na objawy depresji, analiza korelacji poprawy wyniku skali oceniającej depresję (ZDS) z poprawą wyniku PASI i DLQI

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania *REVEAL*, analiza odpowiedzi w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez randomizacji (prospektywne obserwacyjne)

Opracowanie wtórne - opis badania *EXPRESS* w języku francuskim

Nieprawidłowy komparator - porównanie dwóch dawek etanerceptu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *EXPRESS*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *EXPRESS*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL, ocena wydajności w pracy)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *van de Kerkhof 2008*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *CHAMPION*, przedstawiająca

methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(6):1011-1018.

Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158(3):549-557.

Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:75.

Revicki DA, Willian MK, Menter A, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Kimel M, Okun M. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007; 18(6):341-350.

Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu MC, Guzzo C. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(2):224-231.

Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2007; 18(1):25-31.

Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4:71.

Tyring S, Bagel J, Lynde C, Klekotka P, Thompson E, Gandra S, Shi Y, Kricorian G. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011.

Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, Jahreis A. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143(6):719-726.

Van Lumig PPM, Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JBM, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; 26(3):283-291.

Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, Salmhofer W, Hofer A. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol* 2012; 166(1):147-153.

Zhou H, Hu C, Zhu Y, Lu M, Liao S, Yeilding N, Davis HM. Population-based exposure-efficacy modeling of ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(3):257-267.

ca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (czas trwania odpowiedzi wolnych od AEs)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *CHAMPION*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post hoc badania *REVEAL*, w której porównano wyniki oceny jakości życia chorych leczonych adalimumabem, biorących udział w badaniu, z wynikami populacją ogólną USA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *REVEAL*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL, ocena wydajności w pracy)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena zmian łuszczycowych na paznokciach (NAPSI) u chorych z badania *EXPRESS* (infliksymab) w ramach analizy post-hoc

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *Gordon 2006*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena korelacji pomiędzy trzema różnymi narzędziami do oceny jakości życia a wynikami oceny na podstawie danych z wcześniejszego badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania *Bagel 2011*, przedstawiająca wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim (HRQoL)

Nieprawidłowy rodzaj badania - faza dodatkowa bez grupy kontrolnej (wszyscy chorzy otrzymywali ETN) do badania *Tyring 2006*

Nieprawidłowy rodzaj badania - publikacja dotyczy opisu leków biologicznych (opis m.in. dotyczy ośmiu chorych otrzymujących ustekinumab, w tym tylko dwóch po rozpoczęciu analizy)

Nieprawidłowa interwencja - ustekinumab z naświetlaniem vs ustekinumab UVB bez naświetlania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena związku ekspozycji na lek ze skutecznością terapii wykonana za pomocą modelu statystycznego, na podstawie danych z badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*

4.6 Opis utraty chorych w badaniach oceniających inne leki biologiczne uwzględnione w porównaniu pośrednim

Tabela 134. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań oceniających komparatory uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Badanie	Przebieg chorych i przyczyny zakończenia leczenia	Liczba chorych		
ETANERCEPT				
<i>Bagel 2011</i>		ETN	placebo	
	Liczba chorych w grupie:	N = 62	N = 62	
	Ukończenie 24 tyg. leczenia:	n = 49	n = 49	
	Zakończenie leczenia:			
	- działania niepożądane	n = 5	n = 0	
- wycofanie zgody	n = 1	n = 5		
- złamanie protokołu	n = 1			
<i>CONSORT (Papp 2005)</i>		ETN 25	ETN 50	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 196	N = 194	N = 193
	Zakończenie leczenia:	n = 5	n = 4	n = 15
	- działania niepożądane	n = 3	n = 2	n = 2
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 1	n = 1	n = 4
	- wycofanie zgody	n = 1	n = 1	n = 4
	- utrata z obserwacji	n = 0	n = 0	n = 4
- wymagania protokołu	n = 0	n = 0	n = 1	
<i>Gottlieb 2003a</i>		ETN	placebo	
	Liczba chorych w grupie:	N = 57	N = 55	
	Zakończenie leczenia:	n = 4	n = 15	
	- działania niepożądane	n = 1	n = 4	
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 3	n = 9	
	- utrata z obserwacji	n = 0	n = 1	
- wycofanie zgody	n = 0	n = 1		
<i>Gottlieb 2011</i>		ETN	placebo	
	Liczba chorych w grupie:	N = 141	N = 68	
	Zakończenie leczenia:	n = 7	n = 5	
	- działania niepożądane	n = 4	n = 0	
	- utrata z obserwacji	n = 1	n = 4	
	- złamanie protokołu	n = 1	n = 1	
- inne	n = 1	n = 0		
<i>Leonardi 2003</i>		ETN 25	ETN 50	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 162	N = 164	N = 166
	Ukończenie 12 tyg. leczenia:	ogółem 94%		
	Ukończenie 24 tyg. leczenia:	(podobny % w każdej z grup)		
	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	ogółem 88%		
	Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	(podobny % w każdej z grup)		
<i>Strober 2011</i>		ETN	placebo	
	Liczba chorych w grupie:	N = 139	N = 72	
	Zakończenie leczenia:	n = 12	n = 6	
	- działania niepożądane	n = 3	n = 2	
	- wycofanie zgody	n = 3	n = 0	
	- utrata z obserwacji	n = 1	n = 1	
	- złamanie protokołu	n = 4	n = 2	
	- inne	n = 1	n = 1	
<i>Tyring 2006</i>		ETN	placebo	
	Liczba chorych w grupie:	N = 311	N = 309	
	Wycofanie zgody:	n = 0	n = 2	
Zakończenie leczenia:	n = 6	n = 15		

Badanie	Przebieg chorych i przyczyny zakończenia leczenia	Liczba chorych	
<i>van de Kerkhof 2008</i>	- działania niepożądane	n = 4	n = 3
	- wycofanie zgody	n = 1	n = 3
	- progresja choroby	n = 1	n = 4
	- utrata z obserwacji	n = 0	n = 4
	- <i>noncompliance</i>	n = 0	n = 1
		ETN	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 96	N = 46
Zakończenie leczenia:	n = 6	n = 10	
- działania niepożądane	n = 3	n = 3	
- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 2	n = 4	
- inne	n = 1	n = 3	
INFLIKSYMAB			
<i>Chaudhari 2001</i>		INF	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 11	N = 11
	Wycofanie (brak odpowiedzi na leczenie):	n = 1	n = 1
	Ukończenie 10 tyg. leczenia:	n = 10	n = 10
<i>EXPRESS (Reich 2005)</i>		INF	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 301	N = 77
	Zakończenie leczenia:	n = 32	n = 9
	- działania niepożądane	n = 20	n = 3
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 2	n = 5
	- zgon	n = 1	n = 0
	- inne	n = 9	n = 1
Zakończenie badania	n = 18	n = 7	
<i>EXPRESS II (Menter 2007)</i>		INF	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 314	N = 208
	Zakończenie leczenia:	n = 17	n = 24
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 0	n = 10
	- działania niepożądane	n = 12	n = 4
	- inne	n = 4	n = 9
- utrata z obserwacji	n = 1	n = 1	
<i>SPIRIT (Gottlieb 2004)</i>		INF	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 99	N = 51
	Zakończenie leczenia:	n = 18	n = 37
	- działania niepożądane	n = 3	n = 1
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 5	n = 26
- inne	n = 10	n = 10	
<i>Torii 2010</i>		INF	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 35	N = 19
	Zakończenie leczenia:	n = 3	n = 4
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 2	n = 0
	- działania niepożądane	n = 1	n = 1
- wycofanie zgody	n = 0	n = 3	
ADALIMUMAB			
<i>Asahina 2010</i>		ADA	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 43	N = 46
	Zakończenie leczenia:	n = 8	n = 6
	- działania niepożądane	n = 3	n = 3
	- wycofanie zgody	n = 4	n = 2
	- pogorszenie łuszczycy	n = 0	n = 1
- użycie zabronionych leków	n = 1	n = 0	
<i>CHAMPION (Saurat 2008)</i>		ADA	placebo
	Liczba chorych w grupie:	N = 108	N = 53
	Zakończenie leczenia:	n = 4	n = 5
	- działania niepożądane	n = 1	n = 1
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 0	n = 4
	- wycofanie zgody	n = 2	n = 0
- inne	n = 1	n = 0	

Badanie	Przebieg chorych i przyczyny zakończenia leczenia	Liczba chorych	
<i>Gordon 2006</i>	Liczba chorych w grupie:	ADA N = 46	placebo N = 52
	Ukończenie 12 tyg. leczenia:	n = 43	n = 50
	Zakończenie leczenia:	n = 2	n = 2
	- działania niepożądane	n = 2	n = 1
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 0	n = 1
<i>REVEAL (Menter 2008)</i>	Liczba chorych w grupie:	ADA N = 814	placebo N = 398
	Ukończenie 16 tyg. leczenia:	n = 783 (6,2%)	n = 355 (89,2%)
	Zakończenie leczenia:	n = 31 (3,8%)	n = 43 (10,8%)
	- działania niepożądane	n = 10	n = 4
	- wycofanie zgody	n = 6	n = 9
	- utrata z obserwacji	n = 6	n = 8
	- niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny	n = 2	n = 17
- inne	n = 7	n = 5	

4.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend użytych w strategii wyszukiwania

Tabela 135. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	CNTO-1275[tw]	14
2	ustekinumab[all]	225
3	stelara[tw]	4
4	"interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody"	89
5	"interleukin 12/23 monoclonal antibody"	13
6	1-5/OR	293
7	psoriasis[all]	32524
8	psoriatic[all]	10346
9	7 OR 8	33767
10	6 AND 9	198
11	infliximab[all]	7425
12	remicade[tw]	188
13	adalimumab[all]	2603
14	humira[tw]	102
15	etanercept[all]	4518
16	enbrel[tw]	178
17	6 OR (11-16/OR)	11146
18	9 AND 17	2009
19	randomized controlled trial[PT]	324236
20	random allocation[MH]	73971
21	random*[TIAB]	604713
22	controlled[TIAB]	412946
23	19-22/OR	987808
24	18 AND 23	378
25	10 OR 24	513

Tabela 136. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Em-Base przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	'cnto 1275'	112
2	'ustekinumab'/exp	866
3	stelara	147
4	interleukin AND 12 AND subunit AND p40 AND monoclonal AND antibody	94
5	interleukin AND 12 NEXT/1 23 AND monoclonal AND antibody	240
6	1-5/OR	1084
7	'psoriasis'/exp	34443
8	psoriatic	14275
9	7 OR 8	40092
10	6 AND 9	712
11	infliximab	21126
12	remicade	3191
13	adalimumab	9523
14	humira	1804
15	etanercept	14184
16	enbrel	2521
17	6 OR (11-16/OR)	28429
18	9 AND 17	5352
19	[randomized controlled trial]/lim	227576
20	random*:ab,ti	593433
21	controlled:ab,ti	407374
22	randomization:de	32815
23	19-22/OR	895412
24	18 AND 23	790
25	10 OR 24	1341

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 137. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(CNTO-1275) in Trials	3
2	(ustekinumab) in Trials	28
3	(stelara) in Trials	0
4	(interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody) in Trials	6
5	(interleukin 12/23 monoclonal antibody) in Trials	0
6	1-5/OR	33
7	(psoriasis) in Trials	2640
8	(psoriatic) in Trials	543
9	7 OR 8	2766
10	6 AND 9	28
11	(infliximab) in Trials	392
12	(remicade) in Trials	12
13	(adalimumab) in Trials	148
14	(humira) in Trials	5
15	(etanercept) in Trials	348
16	(enbrel) in Trials	25
17	11-16/OR	845
18	9 AND 17	206
19	10 OR 18	228
20	(10) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	7

4.8 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej

Tabela 138. Charakterystyka (critical appraisal) badania ACCEPT.

ACCEPT (Griffiths 2010, NCT00454584)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, III fazy
Zaślepienie	brak (chorzy zaślepienie pod względem dawki ustekinumabu)
Skala Jadad	3 (R 2; B 0; W 1)
Liczba ośrodków	67
Okres obserwacji	64 tygodnie (12 tygodni fazy kontrolowanej + 4 tygodnie przerwy + 28 tygodni fazy ze zmianą leku lub dawki)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wyników procedury testowej <i>step-down</i> dla PASI 75
Analiza statystyczna	ocena wyższości ustekinumabu nad etanerceptem; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 90 w 12 tygodniu całkowite ustąpienie objawów choroby w 12 tygodniu zmniejszenie nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

Faza porównawcza:

- ustekinumab:** podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w 0 i 4 tygodniu
- etanercept (0-12 tygodni):** podskórne iniekcje etanerceptu w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu

Faza dodatkowa (12-64 tygodnie):

- u pacjentów początkowo otrzymujących etanercept: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 90 mg w 16 i 20 tygodniu,;
- w grupach ustekinumabu: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w 16 tygodniu w obu grupach ustekinumabu (zgodnie z wyjściowym dawkowaniem) – u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu (punktacja wskaźnika oceny lekarskiej PGA ≥ 3); lub dwa wstrzyknięcia ustekinumabu w odstępie 4 tygodni w dawce 90 mg (w wyjściowej grupie etanerceptu i ustekinumabu 90 mg) lub 45 mg (w wyjściowej grupie ustekinumabu 45 mg) u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (punktacja wskaźnika PGA ≤ 2) w 12 tygodniu, ale później nastąpił nawrót choroby (PGA ≥ 3)

ACCEPT (Griffiths 2010, NCT00454584)

Leczenie towarzyszące: brak

Populacja																																	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego BSA ≥ 10% PASI ≥ 12 PGA ≥ 3 wcześniejsza nieadekwatna odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej jednego systemowego schematu leczenia łuszczycy (tj. metotrekساتem, cyklosporyną lub fototerapii promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu (PUVA)) 																																
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> inna niż plackowata forma łuszczycy (np. krostkowa, kropelkowata, erytrodemia łuszczycowa lub łuszczycza indukowana lekami) niedawne poważne zakażenie, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna, rozpoznana choroba nowotworowa (z wyjątkiem leczonych podstawnokomórkowego lub płaskokomórkowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>, bez oznak nawrotu choroby od przynajmniej 5 lat) przyjmowanie w przeciągu ostatnich 3 miesięcy leków biologicznych, w przeciągu ostatnich 4 tygodni klasycznych terapii systemowych lub fototerapii oraz leków eksperymentalnych, a w przeciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych 																																
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba chorych (N)</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Średni wiek (SD) [lata]</th> <th>Średnia masa ciała (SD) [kg]</th> <th>Średni czas trwania choroby [lata]</th> <th>Średnia wartość PASI (SD)</th> <th>Średnia wartość BSA (SD) [%]</th> <th>Liczba chorych z ŁZS (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UST 45 mg</td> <td>133 (63,6%)</td> <td>45,1 (12,6)</td> <td>90,4 (21,1)</td> <td>18,9 (11,8)</td> <td>20,5 (9,2)</td> <td>26,7 (17,8)</td> <td>62 (29,7%)</td> </tr> <tr> <td>UST 90 mg</td> <td>234 (67,4%)</td> <td>44,8 (12,3)</td> <td>91,0 (22,8)</td> <td>18,7 (11,8)</td> <td>19,9 (8,4)</td> <td>26,1 (17,6)</td> <td>95 (27,4%)</td> </tr> <tr> <td>ETN 50 mg</td> <td>246 (70,9%)</td> <td>45,7 (13,4)</td> <td>90,8 (20,9)</td> <td>18,8 (12,1)</td> <td>18,6 (6,2)</td> <td>23,8 (13,9)</td> <td>95 (27,4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)	UST 45 mg	133 (63,6%)	45,1 (12,6)	90,4 (21,1)	18,9 (11,8)	20,5 (9,2)	26,7 (17,8)	62 (29,7%)	UST 90 mg	234 (67,4%)	44,8 (12,3)	91,0 (22,8)	18,7 (11,8)	19,9 (8,4)	26,1 (17,6)	95 (27,4%)	ETN 50 mg	246 (70,9%)	45,7 (13,4)	90,8 (20,9)	18,8 (12,1)	18,6 (6,2)	23,8 (13,9)	95 (27,4%)
Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)																										
UST 45 mg	133 (63,6%)	45,1 (12,6)	90,4 (21,1)	18,9 (11,8)	20,5 (9,2)	26,7 (17,8)	62 (29,7%)																										
UST 90 mg	234 (67,4%)	44,8 (12,3)	91,0 (22,8)	18,7 (11,8)	19,9 (8,4)	26,1 (17,6)	95 (27,4%)																										
ETN 50 mg	246 (70,9%)	45,7 (13,4)	90,8 (20,9)	18,8 (12,1)	18,6 (6,2)	23,8 (13,9)	95 (27,4%)																										
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami																																
Liczba chorych:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Chorzy poddani randomizacji</th> <th>Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)</th> <th>Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)</th> <th>Kończący 12-tygodniowy okres obserwacji</th> <th>Rozpoczynający/kończący fazę dodatkową</th> </tr> </thead> </table>	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	Kończący 12-tygodniowy okres obserwacji	Rozpoczynający/kończący fazę dodatkową																											
Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	Kończący 12-tygodniowy okres obserwacji	Rozpoczynający/kończący fazę dodatkową																													

ACCEPT (Griffiths 2010, NCT00454584)

UST 45 mg	209	209	209	201	174/172
UST 90 mg	347	347	347	342	270/263
ETN 50 mg	347	347	347	336	295/287
łącznie	903	903	903	879	739/722

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- **PASI 75 w 12 tygodniu**, UST 45 mg, UST 90 mg vs ETN 50 mg: 67,5%, 73,8% vs 56,8%, odpowiednio $p = 0,01$ i $p < 0,001$
- **redukcja PGA**, UST 45 mg, UST 90 mg vs ETN 50 mg: 65,1%, 70,6% vs 49,0%; $p < 0,001$ dla obu porównań
- spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie etanerceptem, 48,9% osiągnęło poprawę kliniczną PASI 75 w przeciągu 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia ustekinumabem w dawce 90 mg

Bezpieczeństwo

- **≥ 1 AE w okresie 12 tygodni**, UST 45 mg, UST 90 mg vs ETN 50 mg: 66,0%, 69,2% vs 70,0%
- **poważne AEs**, UST 45 mg, UST 90 mg vs ETN 50 mg: u 1,9%, 1,2% vs 1,2%
- **przedwczesne zakończenie leczenia do 12. tygodnia**, UST 45 mg, UST 90 mg vs ETN 50 mg: 3,8%, 1,4% vs 3,2%:
 - AEs: 2 (1,0%), 1 (0,3%) vs 5 (1,4%)
 - utrata z badania: 2 (1,0%), 2 (0,6%) vs 1 (0,3%)
 - inne: 4 (1,9%), 2 (0,6%) vs 5 (1,4%)

Uwagi

- wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT – *intention to treat*)
- w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z otrzymanym leczeniem
- w badaniu zastosowano randomizację warstwową, z uwzględnieniem ośrodka przeprowadzającego badanie i masy ciała pacjenta (< 90 kg lub ≥ 90 kg) w schemacie 3:5:5
- pacjenci byli świadomi otrzymywanego leczenia, aczkolwiek osoby z grup leczonych ustekinumabem otrzymywały podwójne wstrzyknięcia (jedno z badanym lekiem, drugie z placebo) celem utrzymania zaślepienia wielkości dawki; zaślepienie utrzymano także do końca trwania badania względem całego personelu medycznego, z wyjątkiem osób przygotowujących i rozdzielających badane leki
- autorzy badania szczegółowo opisali przypadki utraty pacjentów z obserwacji (na poziomie 0,5% w okresie pierwszych 12 tygodni)

Tabela 139. Charakterystyka (critical appraisal) badania Igarashi 2012.

Igarashi 2012	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, II/III fazy
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	3 (R 1; B 1; W 1)
Liczba ośrodków	35 (Japonia)
Okres obserwacji	72 tygodnie (12 tygodni fazy kontrolowanej placebo + 52 tygodni fazy aktywnego leczenia + 8 tygodni obserwacji)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wyników wcześniejszych badań
Analiza statystyczna	ocena wyższości ustekinumabu nad placebo; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 50, PASI 90 i PASI 100 w 12 tygodniu całkowite ustąpienie objawów choroby w 12 tygodniu zmniejszenie nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu poprawa jakości życia i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

Faza porównawcza (tygodnie 0-12):

- ustekinumab:** podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w 0 i 4 tygodniu
- placebo:** podskórne iniekcje etanerceptu w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu

Faza dodatkowa (12-64 tygodnie):

- u pacjentów początkowo otrzymujących placebo: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w 12 i 26 tygodniu, potem co 12 tygodni;
- w grupach ustekinumabu: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w 16 tygodniu w obu grupach ustekinumabu (zgodnie z wyjściowym dawkowaniem) i potem co 12 tygodni
- u pacjentów z poprawą PASI $< 50\%$ w 28 tygodniu przerywano leczenie

Obserwacja (tygodnie 64-72)

Leczenie towarzyszące: brak

Igarashi 2012
Populacja
Kryteria włączenia

- wiek \geq 20 lat
- rozpoznanie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej trwającej \geq 6 miesięcy
- kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego
- BSA \geq 10%
- PASI \geq 12
- stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji
- zgoda na brak szczepienia przeciw gruźlicy szczepionką BCG (*bacillus Calmette–Guérin vaccine*) w trakcie badania i 1 rok po jego zakończeniu

Kryteria wykluczenia

- inna niż plackowata forma łuszczycy
- początek łuszczycy lub nasilenie objawów spowodowany leczeniem beta-blokerami, antagonistami wapnia lub preparatami litu
- inne aktywne choroby skóry
- współistniejące zakażenie, poważne zakażenie lub choroba nowotworowa
- przyjmowanie w przeciągu ostatnich 4 tygodni klasycznych terapii systemowych lub fototerapii, a w przeciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych
- aktywna lub utajona gruźlica w historii (chorzy z gruźlicą utajoną zdiagnozowaną w trakcie skryningu otrzymywali leczenie [np. izoniazyd] w czasie 3 tygodni przed randomizacją)

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)
UST 45 mg	64	53 (82,8%)	45,0	73,2 (15,4)	15,8 (8,2)	30,1 (12,9)	47,0 (23,7)	6 (9,4%)
UST 90 mg	62	47 (75,8%)	44,0	71,1 (14,0)	17,3 (10,7)	28,7 (11,2)	46,6 (19,7)	7 (11,3%)
placebo	32	26 (83,9%)	49,0	71,2 (10,9)	16,0 (11,2)	30,3 (11,8)	49,8 (22,5)	1 (3,1%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	Kończący 12-tygodniowy okres obserwacji	Rozpoczynający/kończący fazę dodatkową
					II III

Igarashi 2012

UST 45 mg	65	64	64	64	64	64/58	58/58
UST 90 mg	62	62	62	62	58	58/54	54/54
placebo	33	32	31	32	28	28/26	26/25
łącznie	160	158	157	158	150	150/138	138/137

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- **PASI 75 w 12 tygodniu**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 59,4%, 67,7% vs 6,5%, $p < 0,0001$ dla obu porównań
- **PASI 50 w 12 tygodniu**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 82,8%, 83,9% vs 12,9%, $p < 0,0001$ dla obu porównań
- **PASI 90 w 12 tygodniu**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 32,8%, 43,5% vs 3,2%, odpowiednio $p = 0,0013$ i $p < 0,0001$
- **PGA 0 lub 1**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 57,8%, 69,4% vs 9,7%; $p < 0,001$ dla obu porównań
- odsetek chorych z PASI 75 w miarę upływu leczenia zwiększał się i utrzymywał się do 64 tygodnia; chorzy z grupy placebo, którzy mieli zmienioną interwencję na ustekinumab uzyskali odpowiedź na poziomie podobnym do chorych leczonych ustekinumabem od samego początku

Bezpieczeństwo

- **≥ 1 AE w okresie 12 tygodni**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 65,6%, 59,7% vs 65,6%
- **poważne AEs**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 0,0%, 4,8% vs 6,3%
- **AEs prowadzące do przerwania leczenia**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 0,0%, 6,5% vs 6,3%
- **przedwczesne zakończenie leczenia do 12. tygodnia**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 0,0%, 0,0% vs 12,5%

Uwagi

- wszyscy pacjenci poddani randomizacji z dostępnymi danymi dla oceny skuteczności po randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności
- w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z otrzymanym leczeniem
- z głównej analizy skuteczności wykluczono jednego pacjenta z grupy placebo z powodu braku dostępnych danych dotyczących skuteczności po otrzymaniu pierwszej dawki placebo
- randomizacja – w stosunku 2:2:1 do grup ustekinumabu i placebo
- chorzy przerywający leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności lub rozpoczynający zabronione leki byli uznawani za nie wykazujący odpowiedzi

Tabela 140. Charakterystyka (critical appraisal) badania PEARL.

PEARL (Tsai 2011, NCT00747344)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, III fazy
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	13 (Korea, Tajwan)
Okres obserwacji	36 tygodni (12 tygodni fazy kontrolowanej placebo + 24 tygodnie fazy ze zmianą interwencji)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wyników symulacji
Analiza statystyczna	ocena wyższości ustekinumabu nad placebo; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	Główne: <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 50, PASI 90 i PASI 100 w 12 tygodniu całkowite ustąpienie objawów choroby w 12 tygodniu zmniejszenie nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu poprawa jakości życia i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
Faza porównawcza (tygodnie 0-12): <ul style="list-style-type: none"> ustekinumab: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg w 0 i 4 tygodniu placebo: podskórne iniekcje placebo w tygodniach 0 i 4 Faza dodatkowa (tygodnie 12-36): <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów początkowo otrzymujących placebo: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg w 12 i 16 tygodniu; w grupie ustekinumabu: podskórna iniekcja ustekinumabu w dawce 45 mg w 16 tygodniu, iniekcja placebo w 12 tygodniu w celu utrzymania zaślepienia 	
Leczenie towarzyszące: brak	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 20 lat tajwańskie bądź koreańskie pochodzenie diagnoza umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy

PEARL (Tsai 2011, NCT00747344)
Kryteria wykluczenia

- PASI ≥ 12
- BSA $\geq 10\%$
- kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego
- przyjmowanie w przeciągu ostatnich 3 miesięcy leków biologicznych, w przeciągu ostatnich 4 tygodni klasycznych terapii systemowych lub, a w przeciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych
- przewlekła, nawracająca choroba zakaźna w wywiadzie
- choroba nowotworowa w wywiadzie
- chorzy z nowo zdiagnozowaną gruźlicą utajoną (dodatni wynik testu PPD) w trakcie skryningu byli włączani jeśli aktywna gruźlica została wykluczona i zastosowano odpowiednie leczenie (np. izoniazyd, INH) przed lub razem z pierwszym podaniem leku w badaniu

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)
UST 45 mg	61	50 (82,0%)	40,9 (12,7)	73,1 (12,7)	11,9 (7,5)	25,2 (11,9)	41,8 (24,4)	10 (16,4%)
placebo	60	53 (88,3%)	40,4 (10,1)	74,6 (13,0)	13,9 (7,3)	22,9 (8,6)	35,8 (21,4)	7 (11,7%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	Kończący 12-tygodniowy okres obserwacji	Kończący pełny okres obserwacji
UST 45 mg	61	61	61	56	55
placebo	60	60	60	55	54
łącznie	121	121	121	111	109

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- **PASI 75 w 12 tygodniu**, UST 45 mg vs placebo: 67,2% vs 5,0%, $p < 0,001$
- **PASI 50 w 12 tygodniu**, UST 45 mg vs placebo: 83,6% vs 13,3%, $p < 0,001$
- **PASI 90 w 12 tygodniu**, UST 45 mg vs placebo: 49,2% vs 1,7%, $p < 0,001$
- **PASI 100 w 12 tygodniu**, UST 45 mg vs placebo: 8,2% vs 0,0%, $p = 0,024$
- **PGA = 0**, UST 45 mg vs placebo: 27,9% vs 0,0%; $p < 0,001$

PEARL (Tsai 2011, NCT00747344)

- odsetek chorych z PASI 75 w miarę upływu leczenia zwiększał się i w 24 tygodniu wyniósł 79,3%, odpowiedź utrzymywała się do 28 tygodnia (72,4%); chorzy z grupy placebo, którzy mieli zmienioną interwencję na ustekinumab uzyskali odpowiedź na poziomie podobnym do chorych leczonych ustekinumabem od samego początku

Bezpieczeństwo

- **≥1 AE w okresie 12 tygodni**, UST 45 mg vs placebo: 65,6% vs 70,0%
- **poważne AEs**, UST 45 mg, UST 90 mg vs ETN 50 mg: 0,0% vs 3,3%
- **AEs prowadzące do przerwania leczenia**, UST 45 mg vs placebo: 0,0% vs 5,0%
- **przedwczesne zakończenie leczenia do 12. tygodnia**, UST 45 mg vs placebo: 6,6% vs 8,3%:
 - AEs: 0 (0,0%) vs 3 (5,0%)
 - niewystarczająca skuteczność: 1 (1,6%) vs 2 (3,3%)
 - błąd randomizacji: 2 (3,3%) vs 0 (0,0%)
 - wycofanie zgody: 1 (1,6%) vs 0 (0,0%)

Uwagi

- randomizacja 1:1 – interaktywny system głosowy, czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała (≤ 65 kg, > 65 kg)
- wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT - *intention to treat*)
- w analizie bezpieczeństwa uwzględniono tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku
- autorzy badania szczegółowo opisali przypadki utraty pacjentów z obserwacji (0% w okresie pierwszych 12 tygodni)

Tabela 141. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 1.

PHOENIX 1 (Leonardi 2008, NCT00267969)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, III fazy
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	48
Okres obserwacji	76 tygodni (12 tygodni fazy kontrolowanej placebo + 28 tygodni fazy ze zmianą interwencji + 36 tygodni fazy z dodatkową randomizacją)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wyników wcześniejszego badania II fazy
Analiza statystyczna	ocena wyższości ustekinumabu nad placebo; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 50, PASI 90 i PASI 100 w 12 tygodniu średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu całkowite ustąpienie objawów choroby zmniejszenie nasilenia oraz wzrost nasilenia objawów wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu poprawa jakości życia wg wskaźnika DLQI i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
I faza (0-12 tygodni):	
<ul style="list-style-type: none"> UST 45 mg: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg w 0 i 4 tygodniu UST 90 mg: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 90 mg w 0 i 4 tygodniu Placebo: podskórne iniekcje placebo w 0 i 4 tygodniu 	
II faza (12-40 tygodni):	
<ul style="list-style-type: none"> podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w 12 i 16 tygodniu, a następnie co 12 tygodni u pacjentów początkowo otrzymujących placebo oraz kontynuacja leczenia w grupach wyjściowo otrzymujących ustekinumab (co 12 tygodni) 	
III faza (40-76 tygodni):	
<ul style="list-style-type: none"> losowe wycofanie z badania (a następnie powrót do leczenia) lub kontynuacja leczenia ustekinumabem co 12 tygodni, u pacjentów z długofalową odpowiedzią na leczenie 	
<u>Leczenie towarzyszące:</u> kremy nawilżające oraz szampony	

PHOENIX 1 (Leonardi 2008, NCT00267969)
Populacja
Kryteria włączenia

- wiek > 18 lat
- rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy
- kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego,
- BSA ≥ 10%
- PASI ≥ 12

Kryteria wykluczenia

- inna niż plackowata forma łuszczycy
- niedawne poważne zakażenie miejscowa lub uogólnione, rozpoznana choroba nowotworowa (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskokomórkowego raka skóry leczonych ≥ 5 lat)
- wcześniejsze leczenie jakimkolwiek specyficznym preparatem skierowanych przeciw interleukinom IL-12 i IL-23
- przyjmowanie w przebiegu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją leków biologicznych lub badanego preparatu, w przebiegu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją tradycyjnych terapii systemowych lub fototerapii, a w przebiegu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych
- aktywna gruźlica obecnie lub w wywiadzie (z wyjątkiem gruźlicy utajonej gdy leczenie rozpoczęło się przed lub równocześnie z rozpoczęciem badania)

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)
UST 45 mg	255	175 (68,6%)	44,8 (12,5)	93,7 (23,8)	19,7 (11,7)	20,5 (8,6)	27,2 (17,5)	74 (29,0%)
UST 90 mg	256	173 (67,6%)	46,2 (11,3)	93,8 (23,9)	19,6 (11,1)	19,7 (7,6)	25,2 (15,0)	94 (36,7%)
placebo	255	183 (71,8%)	44,8 (11,3)	94,2 (23,5)	20,4 (11,7)	20,4 (8,6)	27,7 (17,4)	90 (35,3%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	Kończący 12-tyg. okres obserwacji	Rozpoczynający/Kończący	
					II fazę	III fazę

PHOENIX 1 (Leonardi 2008, NCT00267969)

UST 45 mg	255	255	255	255	254	254/216	150/146
UST 90 mg	256	255	256	255	245	245/226	172/165
placebo	255	255	255	255	243	243/227	160/156
łącznie	766	765	766	765	742	742/669	482/467

Wyniki**Skuteczność kliniczna**

- **PASI 75 w 12 tygodniu**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 67,1%, 66,4% vs 3,1%
 - różnica w odpowiedzi UST 45 mg vs placebo: 63,9% (95% CI: 57,8; 70,1); $p < 0,0001$
 - różnica w odpowiedzi UST 90 mg vs placebo: 63,3% (95% CI: 57,1; 69,4); $p < 0,0001$
- w 40 tygodniu leczenia długofalowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 150 i 172 pacjentów z grupy ustekinumabu 45 i 90 mg odpowiednio, z czego 162 losowo włączono do grupy kontynuującej leczenie ustekinumabem co 12 tygodni i 160 wycofano z dalszej części badania
- poprawa kliniczna PASI istotnie częściej utrzymywała się przez okres ≥ 1 roku u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przez cały czas trwania badania niż u pacjentów wycofanych w 40 tygodniu ($p < 0,0001$)

Bezpieczeństwo

- ≥ 1 AE w okresie 12 tygodni, UST łącznie vs placebo: 54,5% vs 48,2%
- **poważne AEs**, UST łącznie vs placebo: 1,2% vs 0,8%
- w II i III fazie badania częstość działań niepożądanych była podobna do zdarzeń obserwowanych w fazie porównania z placebo
- **przedwczesne zakończenie leczenia do 12. tygodnia**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 0,4%, 3,9% vs 4,7%:
 - AEs: 0 (0,0%), 2 (0,8%) vs 6 (2,4%)
 - niewystarczająca skuteczność: 0 (0,0%), 1 (0,4%) vs 3 (1,2%)
 - inne: 1 (0,4%), 7 (2,7%) vs 3 (1,2%)

Uwagi

- wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT - *intention to treat*)
- w analizie bezpieczeństwa uwzględniono tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku; dlatego w grupie ustekinumabu 90 mg jeden pacjent, który nie otrzymał leczenia nie został włączony do oceny bezpieczeństwa

Tabela 142. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 2.

PHOENIX 2 (Papp 2008, NCT00307437)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, III fazy
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	70
Okres obserwacji	52 tygodnie (12 tygodni fazy z kontrolą placebo + 12 tygodni fazy ze zmianą interwencji + 24 tygodnie fazy intensyfikacji dawki)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wyników PASI 75
Analiza statystyczna	ocena wyższości ustekinumabu nad placebo; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 50, 90 i 100 w 12 tygodniu średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu całkowite ustąpienie objawów choroby zmniejszenie nasilenia objawów oraz wzrost nasilenia objawów wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu poprawa jakości życia i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

I faza (0-12 tygodni):

- UST 45 mg: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg w 0 i 4 tygodniu
- UST 90 mg: podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 90 mg w 0 i 4 tygodniu
- placebo: podskórne iniekcje placebo w 0 i 4 tygodniu

II faza (12-28 tygodni):

- podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w 12 i 16 tygodniu a następnie co 12 tygodni u pacjentów początkowo otrzymujących placebo oraz kontynuacja leczenia w grupach wyjściowo otrzymujących ustekinumab (co 12 tygodni)

III faza (28-52 tygodni):

- losowa intensyfikacja dawki – zmniejszenie odstępów między kolejnymi dawkami leku z 12 do 8 tygodni lub kontynuacja leczenia co 12 tygodni, u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie z grup wyjściowo leczonych ustekinumabem oraz placebo

PHOENIX 2 (Papp 2008, NCT00307437)

Leczenie towarzyszące: kremy nawilżające oraz szampony

Populacja								
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy PASI ≥ 12 BSA ≥ 10% kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego 							
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> inna niż plackowata forma łuszczycy niedawne poważne zakażenie miejscowe lub uogólnione, rozpoznana choroba nowotworowa (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskokomórkowego raka skóry leczonych od przynajmniej 5 lat) wcześniejsze leczenie jakimkolwiek specyficznym preparatem skierowanych przeciw interleukinom IL-12 i IL-23, przyjmowanie w przebiegu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją – leków biologicznych lub badanego preparatu, w przebiegu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją – tradycyjnych terapii systemowych lub fototerapii, a w przebiegu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją – miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych aktywna gruźlica obecnie lub w wywiadzie (z wyjątkiem gruźlicy utajonej gdy leczenie rozpoczęło się przed lub równocześnie z rozpoczęciem badania) 							
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)
UST 45 mg	409	283 (69,2%)	45,1 (12,1)	90,3 (21,0)	19,3 (11,7)	19,4 (6,8)	25,9 (15,5)	107 (26,2%)
UST 90 mg	411	274 (66,7%)	46,6 (12,1)	91,5 (21,3)	20,3 (12,3)	20,1 (7,5)	27,1 (17,4)	94 (22,9%)
placebo	410	283 (69,0%)	47,0 (12,5)	91,1 (21,6)	20,8 (12,2)	19,4 (7,5)	26,1 (17,4)	105 (25,6%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami							
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	Kończący 12-tyg. okres obserwacji	Rozpoczynający/Kończący		
						II fazę	II fazę	

PHOENIX 2 (Papp 2008, NCT00307437)

UST 45 mg	409	409	409	409	403	403/366	93/88
UST 90 mg	411	411	411	411	402	402/370	65/63
placebo	410	410	410	410	392	392/353	76/75
łącznie	1230	1230	1230	1230	1197	1197/1089	234/226

Wyniki**Skuteczność kliniczna**

- **PASI 75 w 12 tygodniu**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 66,7%, 75,7% vs 3,7%
 - różnica w odpowiedzi UST 45 mg vs placebo: 63,1% (95% CI: 58,2; 68,0); $p < 0,0001$
 - różnica w odpowiedzi UST 90 mg vs placebo: 72,0% (95% CI: 67,5; 76,5); $p < 0,0001$
- istotnie większa część pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie w 28 tygodniu, którzy otrzymywali ustekinumab w dawce 90 mg co 8 tygodni osiągnęła poprawę PASI 75 w 52 tygodniu terapii w porównaniu do tych pacjentów, którzy otrzymywali ustekinumab w tej samej dawce co 12 tygodni (68,8% vs 33,3%; różnica w odpowiedzi wyniosła 35,4% (95% CI: 12,7; 58,1); $p = 0,004$); nie zaobserwowano takiej różnicy w przypadku ustekinumabu w dawce 45 mg

Bezpieczeństwo

- **≥1 AE w okresie 12 tygodni**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 53,1%, 47,9% vs 49,8%
- **poważne AEs w okresie 12 tygodni**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 2,0%, 1,2% vs 2,0%
- odsetek osób, u których zaobserwowano działania niepożądane w fazie intensyfikacji dawki był porównywalny w grupie otrzymującej lek co 8 i co 12 tygodni
- **przedwczesne zakończenie leczenia do 12. tygodnia**, UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: 1,5%, 2,2% vs 4,4%:
 - AEs: 2 (0,5%), 5 (1,2%) vs 8 (2,0%)
 - niewystarczająca skuteczność: 0 (0,0%), 0 (0,0%) vs 2 (0,5%)
 - inne: 4 (1,0%), 3 (0,7%) vs 8 (2,0%)
 - zgon: 0 (0,0%), 1 (0,2%) vs 0 (0,0%)

Uwagi

- wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT - *intention to treat*)
- w analizie bezpieczeństwa uwzględniono tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali leczenie)

Tabela 143. Charakterystyka (critical appraisal) badania Krueger 2007.

Krueger 2007 (NCT00320216)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, II fazy
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	46
Okres obserwacji	36 tygodni (16 tygodni fazy kontrolowanej placebo + 4 tygodniowa faza dodatkowej dawki + 16 tygodni fazy dodatkowej)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wyników OASI 75
Analiza statystyczna	ocena wyższości ustekinumabu nad placebo; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa kliniczna PASI 50, 90 i 100 w 12 tygodniu całkowite ustąpienie objawów choroby oraz zmniejszenie nasilenia objawów wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu poprawa jakości życia i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI w 12 tygodniu ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
<p>I faza (0-16 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> pojedyncze lub 4 cotygodniowe podskórne wstrzyknięcia ustekinumabu w dawkach 45 mg lub 90 mg lub placebo <p>II faza (16-20 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> w 16 tygodniu dodatkowa dawka ustekinumabu 45 mg lub 90 mg, w zależności od wyjściowego dawkowania w danej grupie, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (punktacja wskaźnika PGA ≥ 3) <p>III faza (20-36 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> w 20 tygodniu pojedyncze wstrzyknięcie ustekinumabu w dawce 90 mg u pacjentów z grupy placebo <p><u>Leczenie towarzyszące:</u> kremy nawilżające oraz szampony</p>	
Populacja	
Kryteria włą-	<ul style="list-style-type: none"> wiek : 18 lat

Krueger 2007 (NCT00320216)

Wzrost	• wzrost ≥ 150 cm																																																						
ciężar ciała	• rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy • kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego • PASI ≥ 12 • BSA ≥ 10%																																																						
Kryteria wykluczenia	• inna niż plackowata forma łuszczycy • niedawne poważne zakażenie miejscowe lub uogólnione • aktywna lub utajona gruźlica • rozpoznana choroba nowotworowa w okresie minionych 5 lat (z wyjątkiem leczonego podstawniokomórkowego raka skóry) • wcześniejsze leczenie jakimkolwiek specyficznym preparatem skierowanych przeciw interleukinom IL-12 i IL-23, przyjmowanie terapii biologicznej lub badanego preparatu w okresie poprzedzającego miesiąca lub pięciokrotności okresu półtrwania leku, przyjmowanie tradycyjnych terapii systemowych lub fototerapii w przeciągu 4 tygodni przed randomizacją oraz stosowanie miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych w okresie 2 tygodni przed randomizacją																																																						
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Liczba chorych (N)</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Średni wiek (SD) [lata]</th> <th>Średnia masa ciała (SD) [kg]</th> <th>Średni czas trwania choroby [lata]</th> <th>Średnia wartość PASI (SD)</th> <th>Średnia wartość BSA (SD) [%]</th> <th>Liczba chorych z ŁZS (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>placebo</td> <td>64</td> <td>46 (72%)</td> <td>44 (14)</td> <td>92,8 (20,8)</td> <td>16,9 (11,0)</td> <td>19,9 (8,3)</td> <td>26,6 (18,4)</td> <td>12 (19%)</td> </tr> <tr> <td>1 × UST 45 mg</td> <td>64</td> <td>38 (59%)</td> <td>46 (14)</td> <td>94,3 (25,5)</td> <td>19,1 (12,3)</td> <td>19,0 (7,4)</td> <td>28,5 (16,6)</td> <td>13 (20%)</td> </tr> <tr> <td>1 × UST 90 mg</td> <td>64</td> <td>47 (73%)</td> <td>46 (13)</td> <td>92,9 (19,1)</td> <td>17,9 (11,6)</td> <td>18,8 (7,3)</td> <td>26,3 (17,6)</td> <td>12 (19%)</td> </tr> <tr> <td>4 × UST 45 mg</td> <td>64</td> <td>39 (61%)</td> <td>45 (12)</td> <td>92,8 (22,6)</td> <td>19,8 (11,9)</td> <td>18,9 (7,0)</td> <td>27,4 (16,9)</td> <td>12 (19%)</td> </tr> <tr> <td>4 × UST 90 mg</td> <td>64</td> <td>52 (81%)</td> <td>44 (13)</td> <td>91,9 (25,70)</td> <td>17,3 (13,5)</td> <td>19,0 (7,9)</td> <td>27,4 (18,1)</td> <td>13 (20%)</td> </tr> </tbody> </table>		Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)	placebo	64	46 (72%)	44 (14)	92,8 (20,8)	16,9 (11,0)	19,9 (8,3)	26,6 (18,4)	12 (19%)	1 × UST 45 mg	64	38 (59%)	46 (14)	94,3 (25,5)	19,1 (12,3)	19,0 (7,4)	28,5 (16,6)	13 (20%)	1 × UST 90 mg	64	47 (73%)	46 (13)	92,9 (19,1)	17,9 (11,6)	18,8 (7,3)	26,3 (17,6)	12 (19%)	4 × UST 45 mg	64	39 (61%)	45 (12)	92,8 (22,6)	19,8 (11,9)	18,9 (7,0)	27,4 (16,9)	12 (19%)	4 × UST 90 mg	64	52 (81%)	44 (13)	91,9 (25,70)	17,3 (13,5)	19,0 (7,9)	27,4 (18,1)	13 (20%)
	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania choroby [lata]	Średnia wartość PASI (SD)	Średnia wartość BSA (SD) [%]	Liczba chorych z ŁZS (%)																																															
placebo	64	46 (72%)	44 (14)	92,8 (20,8)	16,9 (11,0)	19,9 (8,3)	26,6 (18,4)	12 (19%)																																															
1 × UST 45 mg	64	38 (59%)	46 (14)	94,3 (25,5)	19,1 (12,3)	19,0 (7,4)	28,5 (16,6)	13 (20%)																																															
1 × UST 90 mg	64	47 (73%)	46 (13)	92,9 (19,1)	17,9 (11,6)	18,8 (7,3)	26,3 (17,6)	12 (19%)																																															
4 × UST 45 mg	64	39 (61%)	45 (12)	92,8 (22,6)	19,8 (11,9)	18,9 (7,0)	27,4 (16,9)	12 (19%)																																															
4 × UST 90 mg	64	52 (81%)	44 (13)	91,9 (25,70)	17,3 (13,5)	19,0 (7,9)	27,4 (18,1)	13 (20%)																																															
Wyjściowe różnice między grupami	zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w ilości mężczyzn pomiędzy grupą ustekinumabu 45 mg i 4 × 90 mg oraz 4 × 45 mg i 4 × 90 mg, nie stwierdzono różnic pomiędzy jakąkolwiek grupą ustekinumabu i placebo																																																						
Liczba chorych:	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Chorzy poddani randomizacji</th> <th>Chorzy otrzymujący leczenie</th> <th>Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)</th> <th>Ocena bezpieczeństwa (0-16 tyg.)</th> <th>Kończący 16-tyg. okres obserwacji</th> <th colspan="2">Rozpoczynający/Kończący</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>II fazę</th> <th>III fazę</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-16 tyg.)	Kończący 16-tyg. okres obserwacji	Rozpoczynający/Kończący								II fazę	III fazę																																						
	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-16 tyg.)	Kończący 16-tyg. okres obserwacji	Rozpoczynający/Kończący																																																	
						II fazę	III fazę																																																

Krueger 2007 (NCT00320216)

placebo	64	64	64	67	51	50/47	47/47
1 × UST 45 mg	64	63	64	63	56	56/54	54/53
1 × UST 90 mg	64	63	64	64	60	60/58	58/58
4 × UST 45 mg	64	64	64	63	61	61/61	61/52
4 × UST 90 mg	64	64	64	62	60	60/58	58/56
łącznie	320	318	320	319	288	287/278	278/266

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- **PASI 75 w 12 tygodniu:** u 52% pacjentów z grupy jedнокrotnego wstrzyknięcia ustekinumabu 45 mg, u 59% z grupy jedнокrotnego wstrzyknięcia w dawce 90 mg, u 67% z grupy 4 cotygodniowych podań ustekinumabu w dawce 45 mg, u 81% z grupy 4 podań w dawce 90 mg oraz u 2% pacjentów z grupy placebo ($p < 0,001$ dla każdej grupy ustekinumabu vs placebo)

Bezpieczeństwo

- nie stwierdzono istotnych różnic w częstości działań niepożądanych w grupie ustekinumabu łącznie i placebo (79% vs 72%; $p = 0,19$)
- częstość poważnych działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach (4% vs 1% odpowiednio; $p = 0,69$)
- **przedwczesne zakończenie leczenia do 16. tygodnia,** UST 1 × 45 mg, UST 4 × 45 mg, UST 1 × 90 mg, UST 4 × 90 mg vs placebo: 11%, 5%, 5%, 6% vs 20%:
 - AEs: 5 (7,9%), 2 (3,1%), 0 (0,0%), 1 (1,6%) vs 0 (0,0%)
 - niewystarczająca skuteczność: 2 (3,2%), 0 (0,0%), 0 (0,0%), 1 (1,6%) vs 6 (9,4%)
 - wycofanie zgody: 0 (0,0%), 1 (1,6%), 0 (0,0%), 1 (1,6%) vs 2 (3,1%)
 - utrata z badania: 0 (0,0%), 0 (0,0%), 0 (0,0%), 1 (1,6%) vs 1 (1,6%)
 - inne: 0 (0,0%), 0 (0,0%), 3 (4,8%), 0 (0,0%) vs 4 (6,3%)

Uwagi

- wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT - *intention to treat*)
- w analizie bezpieczeństwa uwzględniono tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (jeden pacjent z grup pojedynczego wstrzyknięcia ustekinumabu w dawce 45 mg oraz jeden z grupy pojedynczego wstrzyknięcia w dawce 90 mg – nie otrzymali leczenia)

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted] [Redacted]
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

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

[Redacted]	[Redacted] [Redacted] [Redacted]
------------	--

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

[Redacted]	[Redacted] [Redacted]
------------	--------------------------

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



4.10 Spis tabel

Tabela 1. Stopnie ciężkości łuszczycy wg National Psoriasis Foundation (NPF 2012).	35
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	70
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.	71
Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych w bazie Cochrane.	72
Tabela 5. Opis przeglądu systematycznego Croxtall 2011.	80
Tabela 6. Opis przeglądu systematycznego Laws 2011.	81
Tabela 7. Opis przeglądu systematycznego Lucka 2012.	83
Tabela 8. Opis przeglądu systematycznego Reich 2012.	84
Tabela 9. Opis przeglądu systematycznego Ryan 2011.	85
Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego Szepietowski 2011.	86
Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego Tan 2011.	87
Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Tzellos 2012.	88
Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Wu 2011.	89
Tabela 14. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem.	96
Tabela 15. Wynik oceny jakości badania ACCEPT według skali Jadad.	97
Tabela 16. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania ACCEPT.	97
Tabela 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania porównującego ustekinumab z etanerceptem – Griffiths 2010 (ACCEPT).	98
Tabela 18. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; opis interwencji – próba ACCEPT.	100
Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.	102
Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.	103
Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs etanercept –ACCEPT.	104
Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.	105
Tabela 23. Mediana czasu do nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia; ustekinumab vs etanercept – ACCEPT.	106
Tabela 24. Średni czas trwania okresu obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych oraz średnia ilość dawek podanych leków w okresie 12 tygodni, ustekinumab vs etanercept – ACCEPT. .	107
Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	108
Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	108
Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów przedwcześnie kończących leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	109
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne działania niepożądane, ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	109

Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	112
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których obserwowano poszczególne poważne działania niepożądane, ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	113
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	114
Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zakażenia wymagające leczenia; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	114
Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano jakiegokolwiek nowotwór; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	115
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych; ustekinumab vs etanercept; 12 tygodni – ACCEPT.	116
Tabela 35. Średni czas trwania okresu obserwacji w poszczególnych grupach terapeutycznych oraz średnia ilość dawek podanych leków – długoterminowa ocena bezpieczeństwa w tygodniach 0-64 – ACCEPT.	117
Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane; ustekinumab 90 mg vs etanercept w schemacie krzyżowym – ACCEPT.	117
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w okresie 64 tygodni obserwacji; ustekinumab 45 mg i 90 mg; 0-64 tygodnie obserwacji – ACCEPT.	120
Tabela 38. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności ustekinumabu.	124
Tabela 39. Wynik oceny jakości badań porównujących ustekinumab z placebo według skali Jadad.	126
Tabela 40. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań porównujących ustekinumab z placebo.	127
Tabela 41. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań porównujących ustekinumab z placebo.	131
Tabela 42. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; opis interwencji – faza porównania z placebo: Krueger 2007, PEARL, Igarashi 2012, PHOENIX 1 i PHOENIX 2.	135
Tabela 43. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.	137
Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.	140
Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.	143
Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła 100% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.	146
Tabela 47. Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.	148
Tabela 48. Liczby i odsetki pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.	151
Tabela 49. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.	154
Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w 12 tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.	157
Tabela 51. Średnia zmiana punktacji skali NAPSI w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.	159

Tabela 52. Średnia zmiana punktacji wskaźnika DLQI w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.	160
Tabela 53. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą wyniku DLQI w 12 tygodniu; ustekinumab vs placebo; badanie Igarashi 2012 oraz łączne dane z badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2.	162
Tabela 54. Liczby i odsetki pacjentów, którzy w 12 tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia; ustekinumab vs placebo.	164
Tabela 55. Średnia zmiana punktacji kwestionariusza SF-36 w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.	167
Tabela 56. Średnia zmiana punktacji kwestionariusza PDI w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.	170
Tabela 57. Średnia zmiana punktacji podskal HADS w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.	171
Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono prawidłową punktację podskali HADS-A i HADS-D w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.	172
Tabela 59. Mediana procentowej zmiany wyniku skali VAS dotyczącego oceny produktywności w 12 tygodniu terapii, w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.	173
Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy w okresie 4 tygodni przed 12 tygodniem terapii; ustekinumab vs placebo.	174
Tabela 61. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28 tygodniu terapii – faza II badania PHOENIX 1.	175
Tabela 62. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28 tygodniu terapii – faza II badania PHOENIX 2.	177
Tabela 63. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu po 3 latach leczenia – badanie PHOENIX 1.	182
Tabela 64. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu w 148 tygodniu leczenia – badanie PHOENIX 1.	183
Tabela 65. Ocena skuteczności terapii w 12 tygodniu; ustekinumab vs placebo; badanie Krueger 2007.	185
Tabela 66. Średni czas trwania okresu obserwacji w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa ustekinumabu w porównaniu z placebo.	187
Tabela 67. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon; ustekinumab vs placebo.	187
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab vs placebo.	188
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów przedwcześnie kończących leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab vs placebo.	190
Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ustekinumab vs placebo.	193
Tabela 71. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; ustekinumab vs placebo. .	195
Tabela 72. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; badania PHOENIX 2 oraz PEARL; ustekinumab vs placebo.	197
Tabela 73. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; ustekinumab vs placebo.	199
Tabela 74. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab vs placebo.	200
Tabela 75. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab vs placebo.	202

Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab vs placebo.	204
Tabela 77. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zakażenia wymagające leczenia; ustekinumab vs placebo.	206
Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab vs placebo.	207
Tabela 79. Liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór skóry; ustekinumab vs placebo.	209
Tabela 80. Liczby i odsetki pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór nie dotyczący skóry; ustekinumab vs placebo.	210
Tabela 81. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowe; ustekinumab vs placebo.	212
Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia; badanie PEARL; ustekinumab vs placebo.	212
Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił rumień w okolicy wstrzyknięcia; badanie PHOENIX 2; ustekinumab vs placebo.	213
Tabela 84. Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku; ustekinumab vs placebo.	213
Tabela 85. Liczby i odsetki pacjentów z pogorszeniem objawów łuszczycy; ustekinumab vs placebo.	215
Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja średniego poziomu białka CRP w 12 tygodniu terapii; PHOENIX 1 - ustekinumab vs placebo.	216
Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości określonych parametrów laboratoryjnych; badanie Igarashi 2012; ustekinumab vs placebo.	217
Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane; badanie PEARL; ustekinumab 45 mg vs placebo.	218
Tabela 89. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PHOENIX 1.	219
Tabela 90. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w całym okresie obserwacji w badaniu Igarashi 2012.	220
Tabela 91. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PHOENIX 2.	222
Tabela 92. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PEARL.	223
Tabela 93. Zmiany parametrów laboratoryjnych w kolejnych latach leczenia ustekinumabem; badanie PHOENIX 1.	226
Tabela 94. Pozostałe działania niepożądane oceniane w badaniu Krueger 2007; ustekinumab vs placebo.	228
Tabela 95. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano działania niepożądane łącznie w okresie 36 tygodni trwania badania Krueger 2007.	231
Tabela 96. Liczba zdarzeń poszczególnych działań niepożądanych na 100 pacjento-lat; łączna analiza badań II i III fazy do 3 lat obserwacji (Lebwohl 2012).	233
Tabela 97. Liczba zdarzeń poszczególnych poważnych działań niepożądanych na 100 pacjento-lat; łączna analiza badań II i III fazy do 3 lat obserwacji (Lebwohl 2012).	234
Tabela 98. Liczba zdarzeń poszczególnych działań niepożądanych na 100 pacjento-lat; łączna analiza badań II i III fazy do 4 lat obserwacji (Reich 2012a).	238

Tabela 99. Skumulowana liczba zdarzeń działań niepożądanych szczególnego znaczenia na 100 pacjento-lat; łączna analiza badań II i III fazy do 4 lat obserwacji (Reich 2012a).....	240
Tabela 100. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.	245
Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła określona poprawa punktacji wskaźnika PASI; badania Laws 2012, Loo 2011 i Ruiz Salas 2012.	250
Tabela 102. Długość okresu leczenia ustekinumabem; ustekinumab vs inhibitory TNF α ; badanie Clemmensen 2011.	251
Tabela 103. Średnia procentowa zmiana wartości wskaźników PASI i NAPSII w poszczególnych punktach czasowych okresu leczenia; badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej.	252
Tabela 104. Średnia zmiana punktacji wskaźników oceny jakości życia w poszczególnych punktach czasowych; badania Laws 2012 i Rigopoulos 2011.	254
Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna; badanie Laws 2012.	255
Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie; ustekinumab vs inhibitory TNF α ; badanie Clemmensen 2011.	256
Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; badania Ruiz Salas 2012, Laws 2012 i Loo 2011.	257
<hr/>	
Tabela 109. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – etanercept, infliksymab, adalimumab.....	264
Tabela 110. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.....	269
Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa populacji w poszczególnych ramionach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.....	274
Tabela 112. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.	274
Tabela 113. Liczba i odsetek chorych z PASI 50 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.	277
Tabela 114. Liczba i odsetek chorych z PASI 75 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.	279
Tabela 115. Liczba i odsetek chorych z PASI 90 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.	280
Tabela 116. Liczba i odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.	282
Tabela 117. Wyniki metaanalizy sieciowej; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu do placebo.....	285
Tabela 118. Wyniki metaanalizy sieciowej – korzyść względna uzyskania PASI 75; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu między sobą.	287
Tabela 119. Wyniki analizy wrażliwości dla punktu końcowego PASI 75; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu do placebo.....	288

Tabela 120. Wyniki metaanalizy sieciowej – ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu do placebo.	290
Tabela 121. Wyniki metaanalizy sieciowej – ryzyko wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, ustekinumab oraz inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy w porównaniu między sobą.	291
Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Inzinger 2011.	293
Tabela 123. Liczba i odsetek chorych z określoną redukcją wartości PASI; badanie Inzinger 2011.	294
Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Gelfand 2012.	296
Tabela 125. Szczegółowy opis dawkowania leków stosowanych w momencie przeprowadzenia badania Gelfand 2012 [^]	297
Tabela 126. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA; badanie Gelfand 2012.	298
Tabela 127. Podsumowanie działań niepożądanych leku, występujących w badaniach klinicznych nad łuszczycą.	300
Tabela 128. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu.	305
Tabela 129. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: ustekinumab vs placebo; badania Igarashi 2012, PEARL, PHOENIX 1, PHOENIX 2.	325
Tabela 130. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: ustekinumab vs etanercept; badanie ACCEPT.	327
Tabela 131. Leki stosowane w leczeniu łuszczycy podlegające refundacji w warunkach polskich z zakresami ich refundacji – inne wskazania rejestracyjne poza łuszczycą (MZ 2012/49).	389
Tabela 132. Współczynniki wykorzystane do obliczania wskaźnika PSSI (Kircik 2010).	392
Tabela 133. Twierdzenia wykorzystywane w ocenie HADS (Wichowicz 2011).	392
Tabela 134. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań oceniających komparatory uwzględnione w porównaniu pośrednim.	402
Tabela 135. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	405
Tabela 136. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.	406
Tabela 137. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.	407
Tabela 138. Charakterystyka (critical appraisal) badania ACCEPT.	408
Tabela 139. Charakterystyka (critical appraisal) badania Igarashi 2012.	411
Tabela 140. Charakterystyka (critical appraisal) badania PEARL.	414
Tabela 141. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 1.	417
Tabela 142. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 2.	420
Tabela 143. Charakterystyka (critical appraisal) badania Krueger 2007.	423

4.11 Spis wykresów

Wykres 1. Sieć zależności pomiędzy lekami biologicznymi wykorzystanymi w niniejszej analizie.	78
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	95
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.	138
Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.	139
Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	141
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	142
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.	144
Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12 tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.	145
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	146
Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12 tygodniu leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	147
Wykres 11. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.	149
Wykres 12. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.	150
Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	152
Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	153
Wykres 15. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	155
Wykres 16. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	156
Wykres 17. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	157
Wykres 18. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	158
Wykres 19. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.	161
Wykres 20. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.	162

Wykres 21. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12 tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	165
Wykres 22. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12 tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	166
Wykres 23. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali fizycznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.	168
Wykres 24. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali fizycznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.	168
Wykres 25. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali psychicznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.	169
Wykres 26. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji podskali psychicznej kwestionariusza SF-36 w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.	169
Wykres 27. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod jakiegokolwiek działania niepożądanego; ustekinumab 45 mg vs placebo.	189
Wykres 28. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod jakiegokolwiek działania niepożądanego; ustekinumab 90 mg vs placebo.	190
Wykres 29. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, przedwcześnie wycofanych z badania powodu działań niepożądanych; ustekinumab 45 mg vs placebo.	191
Wykres 30. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów przedwcześnie wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych; ustekinumab 90 mg vs placebo.	192
Wykres 31. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane; ustekinumab 45 mg vs placebo.	194
Wykres 32. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane; ustekinumab 90 mg vs placebo.	195
Wykres 33. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; ustekinumab 45 mg vs placebo.	196
Wykres 34. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; ustekinumab 90 mg vs placebo.	197
Wykres 35. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił kaszel; ustekinumab 45mg vs placebo.	198
Wykres 36. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; ustekinumab 45 mg vs placebo.	199
Wykres 37. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy; ustekinumab 90 mg vs placebo.	200
Wykres 38. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab 45 mg vs placebo.	201
Wykres 39. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab 90 mg vs placebo.	202
Wykres 40. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 45 mg vs placebo.	203
Wykres 41. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 90 mg vs placebo.	204
Wykres 42. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	205

Wykres 43. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	206
Wykres 44. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.	208
Wykres 45. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.	209
Wykres 46. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór nie dotyczący skóry; ustekinumab 90 mg vs placebo.	211
Wykres 47. Metaanaliza łącznej liczby wstrzyknięć, po których zaobserwowano reakcję w miejscu wkłucia; ustekinumab vs placebo.	214
Wykres 48. Metaanaliza łącznej liczby chorych z pogorszeniem objawów łuszczycy; ustekinumab 45 mg vs placebo.	215
Wykres 49. Odsetek chorych uzyskujących określoną poprawę PASI po zastosowaniu leków biologicznych lub placebo.	286
Wykres 50. Korzyść względna uzyskania określonej poprawy PASI; leki biologiczne vs placebo.	287
Wykres 51. Ryzyko względne przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; leki biologiczne vs placebo.	291