

# *Stelara<sup>®</sup> (ustekinumab)*

*w leczeniu łuszczycy plackowatej*

***Analiza kliniczna***

**Wersja 4.1**

**Kraków 2015**

**Wykonawca:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Autorzy:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 4.1 – ostatnia aktualizacja dnia 31 sierpnia 2015 r.

## Spis treści

|  |   |
|--|---|
| Streszczenie .....   | 3 |
| Wykaz skrótów .....  | 3 |
| 1. Analiza kliniczna .....   | 3 |
| 1.1. Cel opracowania .....   | 3 |
| 1.2. Metodyka .....  | 3 |
| 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....   | 3 |
| 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....  | 3 |
| 1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....   | 3 |
| 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....  | 3 |
| 1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....   | 3 |
| 1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....   | 3 |
| 1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych .....   | 3 |
| 1.2.1.7. Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej.....  | 3 |
| 1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....  | 3 |
| 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....   | 3 |
| 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....  | 3 |
| 1.2.5. Analiza statystyczna.....   | 3 |
| 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych – ustekinumab.....   | 3 |
| 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych – ustekinumab vs placebo.....   | 3 |
| 1.5. Badania kliniczne z randomizacją.....   | 3 |
| 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....   | 3 |
| 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji .....   | 3 |
| 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....  | 3 |
| 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....   | 3 |
| 1.5.3. Ocena zgodności populacji ocenianej w badaniach klinicznych dotyczących ustekinumabu względem populacji, która będzie spełniać kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego ..... | 3 |
| 1.5.4. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 3   |   |
| 1.5.5. Skuteczność kliniczna .....   | 3 |
| 1.5.5.1. Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 50) .....   | 3 |
| 1.5.5.2. Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 75) .....   | 3 |
| 1.5.5.3. Przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 90) .....   | 3 |

|           |   |   |
|-----------|---|---|
| 1.5.5.4.  | Całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 100) .....   | 3 |
| 1.5.5.5.  | Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI.....   | 3 |
| 1.5.5.6.  | Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0) .....   | 3 |
| 1.5.5.7.  | Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0-1)                                      | 3 |
| 1.5.5.8.  | Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 4-5) .....  | 3 |
| 1.5.5.9.  | Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta w ocenie z użyciem wskaźnika DLQI (DLQI 0-1) ..... | 3 |
| 1.5.5.10. | Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI) .....   | 3 |
| 1.5.5.11. | Adekwatna odpowiedź na leczenie .....   | 3 |
| 1.5.6.    | Bezpieczeństwo .....  | 3 |
| 1.5.6.1.  | Zgony .....   | 3 |
| 1.5.6.2.  | Działania niepożądane ogółem.....   | 3 |
| 1.5.6.3.  | Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych .....  | 3 |
| 1.5.6.4.  | Poważne działania niepożądane.....  | 3 |
| 1.5.6.5.  | Ból stawów .....  | 3 |
| 1.5.6.6.  | Kaszel .....  | 3 |
| 1.5.6.7.  | Ból głowy .....   | 3 |
| 1.5.6.8.  | Zapalenie śluzówki nosa i gardła .....  | 3 |
| 1.5.6.9.  | Zakażenie górnych dróg oddechowych .....  | 3 |
| 1.5.6.10. | Zakażenia ogółem .....  | 3 |
| 1.5.6.11. | Poważne zakażenia .....   | 3 |
| 1.5.6.12. | Nowotwory skóry .....   | 3 |
| 1.5.6.13. | Nowotwory nie dotyczące skóry .....   | 3 |
| 1.5.6.14. | Zdarzenia sercowo-naczyniowe.....   | 3 |
| 1.5.6.15. | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.....  | 3 |
| 1.5.6.16. | Normalizacja stężenia białka CRP w 12. tygodniu terapii.....  | 3 |
| 1.5.6.17. | Nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych.....  | 3 |
| 1.5.6.18. | Psychologiczne działania niepożądane.....   | 3 |
| 1.5.6.19. | Ocena bezpieczeństwa na podstawie dalszych faz badań PHOENIX 1 i 2 .....  | 3 |
| 1.5.6.20. | Długoterminowa ocena bezpieczeństwa w badaniu PHOENIX 1 .....   | 3 |
| 1.5.6.21. | Długoterminowa ocena bezpieczeństwa w badaniu PHOENIX 2 .....   | 3 |
| 1.6.      | Badania kliniczne bez randomizacji – efektywność praktyczna .....   | 3 |

|          |   |   |
|----------|---|---|
| 1.6.1.   | Opis metodyki włączonych badań .....  | 3 |
| 1.6.2.   | Charakterystyka ocenianej populacji – kryteria selekcji oraz wyjściowa charakterystyka<br>3   |   |
| 1.6.2.1. | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....  | 3 |
| 1.6.2.1. | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....   | 3 |
| 1.6.3.   | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.   | 3 |
| 1.6.4.   | Skuteczność kliniczna .....   | 3 |
| 1.6.4.1. | Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 50) .....   | 3 |
| 1.6.4.2. | Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 75) .....   | 3 |
| 1.6.4.3. | Przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 90) .....   | 3 |
| 1.6.4.4. | Średnia wartość wskaźnika PASI.....   | 3 |
| 1.6.4.5. | Całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 100) .....   | 3 |
| 1.6.4.6. | Prawdopodobieństwo utrzymania terapii ustekinumabem (ang. drug survival)....  | 3 |
| 1.6.5.   | Bezpieczeństwo .....  | 3 |
| 1.7.     | Ustekinumab vs infliksymab (porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa).....   | 3 |
| 1.7.1.   | Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....  | 3 |
| 1.7.2.   | Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....   | 3 |
| 1.7.3.   | Zakres analiz .....   | 3 |
| 1.7.4.   | Opis badań uwzględnionych w analizie MTC .....  | 3 |
| 1.7.5.   | Ocena zgodności populacji ocenianej w badaniach klinicznych dotyczących infliksymabu względem populacji, która będzie spełniać kryteria włączenia do aktualnego programu lekowego ..... | 3 |
| 1.7.6.   | Dane wykorzystane w analizie MTC .....  | 3 |
| 1.7.7.   | Wyniki metaanalizy sieciowej oraz porównania pośredniego .....  | 3 |
| 1.7.7.1. | Ocena uzyskania poprawy objawów według PASI .....   | 3 |
| 1.7.7.2. | Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych .....  | 3 |
| 1.8.     | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....   | 3 |
| 1.9.     | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....  | 3 |
| 1.10.    | Badania w toku.....   | 3 |
| 1.11.    | Wyniki.....   | 3 |
| 1.12.    | Dyskusja.....   | 3 |
| 1.13.    | Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....   | 3 |
| 1.14.    | Wnioski końcowe .....   | 3 |

|           |   |   |
|-----------|---|---|
| 2.        | Piśmiennictwo .....   | 3 |
| 3.        | Załączniki .....  | 3 |
| 3.1.      | Dodatkowe wyniki skuteczności z badań PHOENIX 1 i 2 .....   | 3 |
| 3.1.1.    | Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 50) .                                       | 3 |
| 3.1.2.    | Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii (PASI 75)  | 3 |
| 3.1.3.    | Przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii (PASI 90)  | 3 |
| 3.1.4.    | Całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii (PASI 100).....   | 3 |
| 3.1.5.    | Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii .....   | 3 |
| 3.1.6.    | Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0) w okresie 12 tygodni terapii .....                | 3 |
| 3.1.7.    | Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0-1) w okresie 12 tygodni terapii ..... | 3 |
| 3.1.8.    | Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 4-5) w okresie 12 tygodni terapii .....               | 3 |
| 3.1.9.    | Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI) w 12. tygodniu terapii .....                    | 3 |
| 3.1.9.1.  | Klinicznie istotna poprawa wyniku DLQI .....  | 3 |
| 3.1.10.   | Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta (DLQI 0-1)                                       | 3 |
| 3.1.11.   | Ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36 .....  | 3 |
| 3.1.12.   | Ocena lęku i depresji według skali HADS .....   | 3 |
| 3.1.13.   | Ocena produktywności według podskali VAS .....  | 3 |
| 3.1.14.   | Odsetek chorych z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy.....   | 3 |
| 3.1.15.   | Ocena ograniczeń zawodowych według kwestionariusza WLQ.....   | 3 |
| 3.1.16.   | Ocena skuteczności klinicznej w okresie do 28. tygodnia badania .....   | 3 |
| 3.1.16.1. | Ocena w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego PASI .....  | 3 |
| 3.1.17.   | Ocena skuteczności klinicznej w okresie do 40. tygodnia badania .....   | 3 |
| 3.1.17.1. | Ocena w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego PASI .....  | 3 |
| 3.1.18.   | Porównanie terapii podtrzymującej i przerywanej – faza III badania PHOENIX 1 .....  | 3 |
| 3.1.19.   | Ocena skuteczności klinicznej w dłuższym okresie obserwacji (LTE) .....   | 3 |
| 3.2.      | Opis skal wykorzystanych w raporcie .....   | 3 |
| 3.2.1.    | SF-36 .....   | 3 |
| 3.2.2.    | DLQI (Dermatology Life Quality Index).....  | 3 |
| 3.2.3.    | PASI (Psoriasis Area and Severity Index) .....  | 3 |

|          |   |   |
|----------|---|---|
| 3.2.4.   | NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index).....  | 3 |
| 3.2.5.   | VAS.....  | 3 |
| 3.3.     | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....                   | 3 |
| 3.4.     | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....   | 3 |
| 3.5.     | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów.....                           | 3 |
| 3.6.     | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....   | 3 |
| 3.7.     | Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....                         | 3 |
| 3.7.1.   | Badania RCT.....  | 3 |
| 3.7.2.   | Badania bez randomizacji.....   | 3 |
| 3.8.     | Ustekinumab vs infliksymab (porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa).....                     | 3 |
| 3.8.1.   | Dodatkowe wyniki porównania pośredniego.....  | 3 |
| 3.8.2.   | Publikacje włączone do porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem.....                   | 3 |
| 3.8.3.   | Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego po stronie infliksymabu .....          | 3 |
| 3.8.4.   | Publikacje pierwotne wykluczone z porównania pośredniego po analizie pełnych tekstów              | 3 |
| 3.8.5.   | Opracowania wtórne wykluczone z porównania pośredniego na podstawie analizy pełnych tekstów ..... | 3 |
| 3.8.6.   | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....   | 3 |
| 3.8.6.1. | Badania pierwotne .....   | 3 |
| 3.8.6.2. | Badania wtórne .....  | 3 |
| 3.9.     | Wkład autorów w opracowanie raportu.....  | 3 |
| 3.10.    | Spis tabel .....  | 3 |
| 3.11.    | Spis wykresów .....   | 3 |

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ustekinumabu (Stelara®) w leczeniu łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, w związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (MZ 20/02/2015), obejmującymi obniżenie kryterium włączenia do programu dotyczące nasilenia procesu łuszczycowego (PASI > 10), oraz wydłużenie czasu leczenia w programie do 104 tygodni.

### 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 oceny badań wtórnych, poszukując opracowań dotyczących podgrupy obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. u pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10) oraz opracowań porównujących efektywność kliniczną ustekinumabu w odniesieniu do infliksymabu.

Do analizy obejmującej podgrupę obecnie nie objętą refundacją 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*, uzupełniających analiz statystycznych), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowe wyniki do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej poszukiwano również badań bez randomizacji i publikacji oceniających efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych). Warunkiem włączenia była możliwość oceny wyników w poszukiwanych podgrupach, czyli u chorych z wyjściowym PASI > 10-18 punktów lub dla okresu leczenia 48-104 tygodni.

Następnie, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ustekinumab z infliksymabem, wykonano dodatkowe wyszukiwanie obejmujące badania kliniczne z randomizacją w populacji docelowej, celem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo. W tym przypadku nie wymagano obecności wyników w podgrupie z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10), by nie ograniczać dostępnych danych po stronie infliksymabu.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.

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 opracowaniach wtórnych.

### Wyniki

Włączono łącznie 28 aktualnych opracowań wtórnych oceniających efektywność kliniczną ustekinumabu, w tym 26 oceniających ten lek u chorych z łuszczycą plackowatą: *Armstrong 2014*,



Chi 2014, Fleming 2014, Gupta 2014, Puig 2014, Sandoval 2014, Schmitt 2014, Tausend 2014, Correr 2013, Galvan-Banqueri 2013, Igarashi 2013, Kumar 2013, Tzellos 2013, Bogaczewicz 2012, Kim 2012, Lamel 2012, Lin 2012, Liu 2014, Lucka 2012, Meng 2014, Reich 2012, Thaler 2012, Wu 2012, Ryan 2011, Szepietowski 2011 i Tan 2011. Dwie pozostałe publikacje: Kyriakou 2013 i de Vires 2013 oceniały efektywność kliniczną leków biologicznych, w tym ustekinumabu, u chorych z łuszczycą paznokci. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych opisujących wyniki w wyszczególnionych podgrupach. Badania te potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioskowanie na temat efektywności ocenianych schematów leczenia. Z kolei do oceny porównania ustekinumabu z infliksymabem (w dodatkowym wyszukiwaniu) włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami: Baker 2012, Lin 2012, Schmitt 2014, Szepietowski 2011, które prezentowały wyniki porównania pośredniego. Porównanie skuteczności ustekinumabu z infliksymabem wskazywało na mniejszą skuteczność ustekinumabu, jednak ocena istotności statystycznej wyników wskazywała na rozbieżne wnioskowanie w poszczególnych przeglądach. W przeglądzie Lin 2012 wykazano, że stosowanie ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą szansą (OR) uzyskania PASI 75 w porównaniu do infliksymabu, OR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,82). Z kolei w przeglądzie Schmitt 2014 przedstawiono wyniki różnicy ryzyka (RD), która w tym przypadku oznacza o ile jest większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 dla jednej interwencji wobec drugiej interwencji. Dla dawki 45 mg ustekinumabu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksymabu, RD = 0,124 (95% CI: 0,071; 0,178), natomiast porównanie infliksymabu z ustekinumabem w większej dawce (90 mg) nie wykazało znamiennej statystycznie różnicy, RD = 0,080 (95% CI: -0,014; 0,174). Natomiast w przeglądzie Szepietowski 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem w prawdopodobieństwie uzyskania PASI 75, RB = 0,90 (95% CI: 0,78; 1,03). W przeglądzie Baker 2012 przedstawiono wyniki metaanalizy danych oceniającej prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w zakresie PGA (ocenianego w skali statycznej) oraz jakości życia (ocenianego w skali DLQI) – dla obydwu punktów końcowych nie wykazano znamienych

statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem.

Analizę przeprowadzono w porównaniu do placebo/standardowego leczenia miejscowego i ogólnego na podstawie prób klinicznych z randomizacją, celem oceny wyników w zakresie populacji obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10). W zakresie tej analizy włączano także badania bez randomizacji.

Przeprowadzono także porównanie pośrednie (ze względu na brak badań *head-to-head*) przez wspólny komparator (placebo) z obecnie jedynym refundowanym lekiem biologicznym w tej grupie pacjentów – infliksymabem, przy czym, ze względu na brak danych po stronie infliksymabu, nie była możliwa ocena w populacji z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18.

#### Badania RCT vs placebo – skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 2 badania RCT – *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, w których przez pierwsze 12 tygodni oceniano terapię ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu do placebo. Dodatkowo możliwe było zastosowanie leczenia miejscowego – kremów nawilżających i szamponów, a w *PHOENIX 1* po 76 tygodniu miejscowych kortykosteroidów o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII), kalcypotrienu i tazarotenu. W dalszym etapie badania *PHOENIX 1* chorzy kontynuowali terapię ustekinumabem: pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75 w 28. lub 40. tygodniu) kontynuowali dawkowanie 45 mg i 90 mg co 12 tygodni, natomiast pacjenci z odpowiedzią częściową (PASI 50 do < 75) mieli intensyfikowane dawkowanie leku na co 8 tygodni (niezgodne z zaleceniami ChPL). Z kolei w badaniu *PHOENIX 2* chorzy z PASI ≥ 75 w 28. tygodniu kontynuowali terapię ustekinumabem co 12 tyg. (w uprzednio stosowanej dawce), a pacjenci z PASI 50 do < 75 byli losowo przydzielani do intensyfikacji leku na podania co 8 tygodni lub kontynuacji co 12 tyg. W obu badaniach chorzy nie uzyskujący wystarczającej odpowiedzi (PASI < 50) kończyli terapię ustekinumabem. Całkowity okres obserwacji w obydwu badaniach wyniósł 5 lat, ocenę skuteczności

ści wykonywano do 244 tygodnia (ostatnia dawka), a ocenę bezpieczeństwa do 264 tygodnia (końcowa wizyta kontrolna).

**Skuteczność kliniczna ustekinumabu w zależności od wyjściowego PASI**

Proponowane zmiany w programie lekowym obejmującymi obniżenie kryterium włączenia do programu dotyczące nasilenia procesu łuszczycowego do wartości PASI > 10 (aktualnie PASI >18). Dodatkowa analiza statystyczna wyników badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2 umożliwiła ocenę w podgrupach PASI > 18 oraz ≤ 18 i w populacji ogólnej, uwzględniając dodatkowo dawkowanie ustekinumabu zgodne z masą ciała (45 mg u chorych ≥ 100 kg, 90 mg u chorych < 100 kg). Ogólnie, w dawkach zgodnych z zalecanymi dla masy ciała w okresie 12 tygodni leczenie ustekinumabem było istotnie skuteczniejsze w porównaniu do placebo; w dłuższym okresie stosowania leku stwierdzono utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie na wysokim, stałym poziomie. Ponadto w podgrupie PASI ≤ 18 skuteczność ustekinumabu była podobna i nie niższa niż w grupie chorych aktualnie leczonych w ramach programu lekowego. Wyniki przedstawiono poniżej.

**Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z masą ciała):**

- PASI 50:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 8,16 (95% CI: 6,53; 10,20), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- PASI 75:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 19,11 (95% CI: 12,98; 28,15), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- PASI 90:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 32,75 (95% CI: 17,01; 63,04), p < 0,0001, NNT = 3 (95% CI: 3; 3);  
[REDACTED]

- PASI 100:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 74,75 (95% CI: 14,98; 372,91), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 6; 8);  
[REDACTED]
- średnia procentowa poprawa PASI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = 72,68 (95% CI: 69,48; 75,87), p < 0,0001;  
[REDACTED]
- PGA 0:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 73,88 (95% CI: 18,37; 297,18), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4; 6);  
[REDACTED]
- PGA 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 14,70 (95% CI: 10,39; 20,80), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- PGA 4-5:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RR = 0,04 (95% CI: 0,02; 0,08), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 4);  
[REDACTED]
- DLQI 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 12,56 (95% CI: 8,74; 187,04), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 3);  
[REDACTED]
- średnia zmiana punktacji DLQI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = -8,39 (95% CI: -10,39; -6,39), p < 0,0001 (poprawa jakości życia);  
[REDACTED]

**Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z masą ciała) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy:**

- PASI 50:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 7,02 (95% CI: 5,30; 9,29),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PASI 75:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 21,61 (95% CI: 12,29; 38,01),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PASI 90:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 49,88 (95% CI: 16,04; 155,12),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PASI 100:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 63,66 (95% CI: 9,00; 450,15),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- średnia procentowa poprawa PASI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = 70,69 (95% CI: 66,20; 75,18),  $p < 0,0001$ ;  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PGA 0:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 79,76 (95% CI: 11,31; 562,68),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PGA 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 13,27 (95% CI: 8,52; 20,66),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PGA 4-5:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,08),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 4; 5);

- DLQI 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 11,60 (95% CI: 7,23; 18,60),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- średnia zmiana punktacji DLQI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = -7,78 (95% CI: -8,69; -6,91),  $p < 0,0001$  (poprawa jakości życia);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

**Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z masą ciała) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego:**

- PASI 50:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 10,09 (95% CI: 6,97; 14,60),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PASI 75:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 17,14 (95% CI: 10,02; 29,32),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PASI 90:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 24,52 (95% CI: 10,88; 55,29),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- PASI 100:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 32,43 (95% CI: 6,44; 163,27),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 9);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- średnia procentowa poprawa PASI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = 74,96 (95% CI: 70,51; 79,41),  $p < 0,0001$ ;

- **PGA 0:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 34,26 (95% CI: 8,39; 139,90),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6); [REDACTED]

- **PGA 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RB = 17,18 (95% CI: 9,79; 30,17),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2); [REDACTED]

- **PGA 4-5:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RR = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,21),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3); [REDACTED]

- **DLQI 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RB = 13,69 (95% CI: 4,81; 38,92),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3); [REDACTED]

- **średnia zmiana punktacji DLQI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = -9,17 (95% CI: -12,50; -5,84),  $p < 0,0001$  (poprawa jakości życia); [REDACTED]

#### Długoterminowa obserwacja chorych z adekwatną odpowiedzią na leczenie

Proponowane zmiany w programie zakładają także wydłużenie czasu leczenia do 104 tygodni (aktualnie do 48 tygodni), u pacjentów z adekwatną odpowiedzią. W badaniu *PHOENIX 1* chorzy z PASI  $\geq 75$  w 40 tygodniu byli ponownie randomizowani do kontynuacji aktualnego leczenia (77 w grupie 45 mg UST i 85 w grupie 90 mg UST) lub do wycofania ustekinumabu (odpowiednio 73 i 87 chorych). Dostępne są wyniki dla 3 lat obserwacji, czyli nawet dłuższej niż proponowana zmiana w programie lekowym (potwierdzone także obserwacją 5-

letnią). U chorych uzyskujących adekwatną odpowiedź na leczenie dalsza terapia ustekinumabem wiąże się z dalszą poprawą stanu pacjentów, a korzyść ze stosowania leku utrzymuje się na stałym poziomie w długim okresie terapii, w przeciwieństwie do pacjentów przerywających stosowanie ustekinumabu, u których stwierdza się postępujące pogorszenie stanu i zmniejszenie odpowiedzi w czasie.

- u chorych kontynuujących ustekinumab powyżej 40. tygodnia (N = 162) (PHOENIX 1):

- **PASI 50:** po 3 latach u 96% chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 92% pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
- **PASI 75:** po 3 latach u 88% chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 72% pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
- **PASI 90:** po 3 latach u 48% chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 44% pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
- **PASI 100:** po 3 latach u 22,1% chorych leczonych 45 mg UST i 38,3% pacjentów otrzymujących 90 mg UST, bez względu na masę ciała (*PHOENIX 1*);
- **mediana procentowej poprawy PASI:** po 3 latach 96% u chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 100% u pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
- **PGA 0-1:** po 3 latach u 53% chorych leczonych 45 mg UST i 63% pacjentów otrzymujących 90 mg UST, bez względu na masę ciała (*PHOENIX 1*);
- **DLQI 0-1:** w 76. tygodniu u 64,0% i 74,7% chorych leczonych odpowiednio 45 mg i 90 mg UST, bez względu na masę ciała, po 3 latach odpowiednio 64,6% i 65,4% (*PHOENIX 1*);
- **średnia zmiana punktacji DLQI:** w 76. tygodniu -9,1 punktów i -10,0 punktów u chorych leczonych odpowiednio 45 mg i 90 mg UST, bez względu na masę ciała, po 3 latach odpowiednio -8,6 i -9,7 punktów (*PHOENIX 1*);

- o **poprawa DLQI o  $\geq 5$  punktów:** w 76. tygodniu u 73,3% i 78,5% chorych leczonych odpowiednio 45 mg i 90 mg UST, bez względu na masę ciała, po 3 latach odpowiednio 70,8% i 78,2% (*PHOENIX 1*);
- u chorych przerywających ustekinumab w 40. tygodniu (N = 160) (*PHOENIX 1*):
  - o obserwowano postępującą utratę odpowiedzi – ok. 50% chorych utraciło PASI 75 w okresie do 16. tygodni od zakończenia leczenia; po wycofaniu ustekinumabu w okresie do 3 lat obserwacji PASI 50 utrzymała się u 4 (2,5%) chorych, a PASI 75 u 1 (0,6%) chorego;
  - o u większości chorych (147, 91,9%) ponownie wprowadzono ustekinumab po 50% utracie poprawy PASI, w okresie do 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia leczenia ustekinumabem 82,7% i 85,4% chorych (odpowiednio dla dawek 45 i 90 mg) uzyskało ponownie PASI 75.

Długookresowe wyniki dla chorych z poprawą PASI >50-75 (bez względu na poprawę DLQI) są dostępne w głównych publikacjach, ale w badaniu *PHOENIX 1* u tych pacjentów wprowadzano intensyfikację dawkowania UST na co 8 tygodni, co stanowi ograniczenie wyników, gdyż jest niezgodne z zalecanym dawkowaniem. W badaniu *PHOENIX 1* przedstawiono wyniki w takiej podgrupie dla okresu od 40. tygodnia. W badaniu *PHOENIX 2* dało się wyróżnić wyniki z 52. tygodnia terapii ustekinumabem podawanym co 12 tygodni u chorych z częścią odpowiedzią w 28. tygodniu terapii.

- o **PASI 75:** w 52. tygodniu: 31,3% i 33,3% chorych otrzymujących odpowiednio ustekinumab 45 mg oraz 90 mg co 12 tygodni (*PHOENIX 2*); w 76. tygodniu: odpowiednio 50,9% i 52,0%, po 3 latach: 50,9% i 52,0%, dla ustekinumabu 45 mg i 90 mg podawanego co 8 tygodni (*PHOENIX 1*).

#### Badania RCT vs placebo – bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa terapii ustekinumabem podzielono na następujące etapy, wynikające z przebiegu *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*: (1) porów-

nawcza ocena leku z placebo po 12 tygodniach obserwacji; (2) ocena ustekinumabu podawanego w dawce 45 lub 90 mg w okresie od 12. do odpowiednio 76. i 52. tygodnia (w tym faza przejścia z placebo na ustekinumab → kontynuacja aktywnej terapii w obu próbach, oraz faza losowego przerwania leczenia w *PHOENIX 1* i losowej intensyfikacji dawkowania w *PHOENIX 2*); (3) długoterminowa ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji do 5 lat w obu próbach.

#### Ustekinumab vs placebo – okres obserwacji: 12 tygodni

W populacji ogółem stosowanie **ustekinumabu w dawce 45 lub 90 mg** w porównaniu do placebo charakteryzowało się podobnym profilem bezpieczeństwa – nie odnotowano różnic pomiędzy interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, a także wszystkich poszczególnych działań niepożądanych raportowanych po 12 tygodniach obserwacji. Natomiast **ustekinumab podawany w dawce 45 mg** wiązał się z istotnie większą częstością występowania działań niepożądanych ogółem RR = 1,11 (95% CI: 1,01; 1,24), NNH = 18 (95% CI: 10; 351), p = 0,0399, przy znamiennej mniejszym ryzyku zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych, RR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,64), NNT = 56 (95% CI: 34; 158), p = 0,0099. Różnic takich nie zaobserwowano w przypadku **ustekinumabu w dawce 90 mg**.

#### Ocena bezpieczeństwa ustekinumabu na podstawie dodatkowych faz badań RCT – okres obserwacji: od 12 do 52 lub do 76 tygodni

W trakcie kolejnych faz obu badaniach RCT terapia **ustekinumabem w dawce 45 lub 90 mg** odznaczała się podobnym profilem bezpieczeństwa jak w przypadku fazy z podwójnym zaślepieniem w okresie pierwszych 12 tygodni obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji, od 12 do 76 tygodni w próbie *PHOENIX 1* i od 12 do 52 tygodni w próbie *PHOENIX 2*, podawanie ustekinumabu nie zwiększało częstości występowania większości działań niepożądanych, a także nie powodowało wystąpienia nowych działań niepożądanych. Nie zaobserwowano również, aby większa dawka leku wiązała się z większą częstością występowania działań niepożądanych, poważnych działań niepo-



żądanych oraz odsetka terapii przerwanych z powodu działań niepożądanych (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*).

**W badaniu *PHOENIX 2* ustekinumab odznaczał się podobnym jak w populacji ogółem profilem bezpieczeństwa w podgrupie z odpowiedzią PASI 50 do < 75 w 28. tygodniu, którzy kontynuowali leczenie dawką 45 lub 90 mg podawaną (losowo) co 8 lub 12 tygodni, do 52 tygodnia (faza losowej intensyfikacji dawkowania ustekinumabu).** Zwiększenie częstości podawania leku – na co 8 tygodni w porównaniu do zalecanego interwału czasu 12 tygodni, nie prowadziło do zwiększenia toksyczności terapii, jedynie u pacjentów otrzymujących ustekinumab co 8 tygodni częściej obserwowano działania niepożądane ogółem, odpowiednio 72,7% i 63,0% oraz rumień w miejscu iniekcji, 6,5% i 2,5%, natomiast rzadziej raportowano poważne działania niepożądane, odpowiednio u 2,6% i 7,4%. Ponadto w trakcie fazy intensyfikacji dawkowania ustekinumabu (28-52 tygodnie) nie stwierdzono wpływu stosowanej dawki leku (45 lub 90 mg) na częstość występowania działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, podobnie jak w populacji ogółem badania *PHOENIX 2*.

W próbie *PHOENIX 1* wyróżniono podgrupę chorych z PASI 50 do < 75 w 28. tygodniu lub z PASI < 75 w 40. tygodniu, którzy kontynuowali leczenie ustekinumabem z intensyfikacją dawkowania (na co 8 tygodni) do 72 tygodnia obserwacji, ale nie przedstawiono dla niej oceny bezpieczeństwa.

#### **Długookresowa ocena bezpieczeństwa ustekinumabu – okres obserwacji: do 5 lat**

W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* terapię ustekinumabem kontynuowano w okresie obserwacji, który w obu próbach wynosił do 5 lat (począwszy od momentu rozpoczęcia terapii w fazie porównania ustekinumabu z placebo). Długookresowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła profil bezpieczeństwa terapii ustekinumabem odnotowany w trakcie krótszego okresu obserwacji – do 12 tygodni fazy porównania leku z placebo i w kolejnych etapach badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* (do 3 lat obserwacji w *PHOENIX 1*). Niezależnie od dawki (45 lub 90 mg) oraz intensywności jej podawania, co 8 lub co 12

tygodni, wydłużenie stosowania ustekinumabu do 5 lat wiązało się ze stabilnym trendem częstości występowania działań niepożądanych w kolejnych latach terapii (*PHOENIX 2*) i nie prowadziło do pojawienia się nowych działań niepożądanych (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*).

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w przypadku zastosowania ustekinumabu w dawce 45 lub 90 mg wyniosła 214,94 i 206 przypadków na 100 pacjento-lat, odpowiednio w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, a do najczęstszych należały ogółem zakażenia – 82,66 i 79,7 przyp./100 pacjento-lat. Nie zaobserwowano, aby stosowanie ustekinumabu w okresie do 5 lat wiązało się z wysoką częstością występowania działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym, takich jak poważne zakażenia (1,03 i 0,90/100 pacjento-lat odpowiednio w próbach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*), nowotwory (0,45-1,08/100 pacjento-lat, w zależności od rodzaju nowotworu w obu próbach) lub poważne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (odpowiednio 0,32 i 0,48/100 pacjento-lat). Dodatkowo na profil bezpieczeństwa leku nie miała wpływu zmiana intensyfikacji dawkowania – większość działań niepożądanych występowała z podobną częstością w przypadku podawania leku co 8 tygodni w porównaniu do zalecanego interwału czasu 12 tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami.

W trakcie długotrwałego podawania ustekinumabu (do 5 lat) nie zaobserwowano żadnych przypadków reakcji anafilaktycznych lub objawów podobnych do choroby posurowiczej (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*). Podobnie u żadnego chorego nie odnotowano aktywnej gruźlicy lub innych istotnych klinicznie infekcji. Natomiast w analizowanym okresie obserwacji przeciwciała przeciwko ustekinumabowi wystąpiły u 5,2% i 5,4% chorych, odpowiednio w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* (w przypadku pierwszej próby wiadomo, że wszystkie przypadki odnotowano do 3. roku obserwacji), przy czym ich obecność nie miała związku z reakcjami w miejscu podania leku.

**Badania bez randomizacji – efektywność praktyczna**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania bez randomizacji oceniające długookresowe stosowanie (w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej) ustekinumabu u chorych z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego – w próbie *Puig 2015* do 156 tygodni, a w badaniu *Talamonti 2014* do 104 tygodni. Do badań tych włączono chorych z PASI > 10, odzwierciedlają zatem łączną populację w proponowanym programie lekowym, umożliwiając jednocześnie ocenę powyżej 48 tygodni (zgodnie z proponowanym wydłużeniem programu). W badaniach wyróżniono dodatkowo podgrupy pacjentów z wcześniejszą nieskutecznością blokerów TNF alfa, potwierdzając skuteczność ustekinumabu także w tej populacji.

W ramach oceny skuteczności w badaniach odnotowano:

- **PASI 50:** po 28 tyg. terapii u 79% chorych z badania *Puig 2015* i u 97% pacjentów z badania *Talamonti 2014*; po 52 tyg. odsetki te wyniosły odpowiednio 96% oraz 99%, w 104. tygodniu wyniosły 88% i 98%; a w najdłuższym, 156-tygodniowym okresie obserwacji w próbie *Puig 2015* PASI 50 odnotowano u 87% chorych;
- **PASI 75:** po 28 tyg. leczenia u 64% pacjentów w próbie *Puig 2015* i 90% chorych z badania *Talamonti 2014*; w 52. tyg. leczenia u około 82% chorych w badaniu *Puig 2015* i około 90% chorych z badania *Talamonti 2014*; w 104. tyg. terapii wartość ta utrzymywała się na podobnym poziomie lub obserwowano jej wzrost, odpowiednio 83% i 98%; w 3-letnim okresie obserwacji w próbie *Puig 2015* odsetek ten wyniósł 74%;
- **PASI 90:** po 28. tyg. terapii u 58% (*Puig 2015*) i 76% (*Talamonti 2014*); w 52. tyg. odpowiednio 78% i 81%; po 104 tygodniach leczenia wartość ta wyniosła 90% w próbie *Talamonti 2014* i 63% w badaniu *Puig 2015* – w tym drugim badaniu po 3 latach leczenia odsetek nadal utrzymywał się na wysokim poziomie 65%;
- **średnia wartość PASI:** po 28. tyg. terapii uległa redukcji z 15,80 (SD: 6,30) pkt do 4,10 (SD:

5,80) pkt (*Puig 2015*) i z 15,90 (SD: 8,80) pkt do 1,79 (SD: 3,27) (*Talamonti 2014*); w 104. tyg. leczenia obserwowano dalszą poprawę, odpowiednio do 2,70 (SD: 4,70) pkt i 0,80 (SD: 2,01) pkt; w najdłuższym 156-tygodniowym okresie obserwacji w próbie *Puig 2015* stwierdzono zmniejszenie tej wartości do 1,8 (SD: 3,00);

- **całkowita poprawa punktacji – PASI 100:** u 45 (73,8%) chorych w 104. tygodniu badania *Talamonti 2014*.

W badaniach *Puig 2015* oraz *Talamonti 2014* ustekinumab był dobrze tolerowany, a działania niepożądane występujące w trakcie leczenia miały łagodne nasilenie i nie wymagały hospitalizacji, ani nie skutkowały przerwaniem leczenia. W obu próbach odnotowano niewielką częstość występowania zakażeń, odpowiednio 13,4% i 13,9%. W czasie obserwacji w próbie *Puig 2015* odnotowano jeden zgon wskutek niewyrównanej POChP i zastoinowej niewydolności serca; w próbie *Talamonti 2014* nie odnotowano zgonów.

**Ustekinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie (MTC)**

Porównanie pośrednie ustekinumabu oraz infliksymabu przez wspólny komparator (placebo), przeprowadzono na podstawie 8 badań z randomizacją: po stronie ustekinumabu były to próby *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*, natomiast po stronie infliksymabu – *Chaudhari 2001*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *SPIRIT*, *Torii 2010*, *Yang 2012*.

Obliczone w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie ustekinumabu wyniosło 72% (95% CrI: 60%; 83%), natomiast w przypadku infliksymabu – 80% (95% CrI: 71%; 88%), różnice nie osiągnęły jednak progu istotności statystycznej: RB = 0,90 (95% CrI: 0,74; 1,07). Podobne wyniki odnotowano w przypadku PASI 50: 87% (95% CrI: 78%; 93%) vs 92% (95% CrI: 87%; 95%), RB = 0,95 (95% CrI: 0,86; 1,04) oraz PASI 90: 45% (95% CrI: 32%; 60%) vs 56% (95% CrI: 44%; 67%), RB = 0,82 (95% CrI: 0,57; 1,15).

Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, rozpatrywane w ramach analizy bezpieczeństwa, było ogólnie niskie w analizowanych grupach terapii. Najmniej-

sze odnotowano w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg, gdzie wyniosło 0,28% (95% CrI: 0,02%; 1,18%), w dalszej kolejności wśród chorych leczonych ustekinumabem 90 mg: 1,34% (95% CrI: 0,27%; 4,0%), placebo: 1,60% (95% CrI: 0,69%; 2,86%), natomiast wśród chorych otrzymujących infliksymab - 3,23% (95% CrI: 1,31%; 6,13%). Istotne statystycznie różnice wykazano pomiędzy grupą otrzymującą ustekinumab w dawce 45 mg zarówno wobec placebo: RR = 0,17 (95% CrI: 0,01; 0,66), NNT = 93 (95% CrI: 37; 223), jak również wobec infliksymabu: RR = 0,10 (95% CrI: 0,01; 0,51), NNT = 41 (95% CrI: 16; 106).

## Wnioski

Ustekinumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące interleukinę 12 i 23, zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg, charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do placebo 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.

Porównanie pośrednie z infliksymabem przez wspólny komparator wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 przy zastosowaniu infliksymabu, ale różnice nie osiągnęły progu istotności, natomiast w przypadku ustekinumabu 45 mg odnotowano istotnie niższe ryzyko zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych.

Dodatkowa analiza związana z propozycją poszerzenia aktualnego programu lekowego w podgrupach chorych z PASI ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie do 104 tygodni w przypadku stwierdzenia adekwatnej odpowiedzi potwierdza wysoką efektywność ustekinumabu i zasadność zmian w programie lekowym. Wysoka skuteczność ustekinumabu w populacji chorych z PASI > 10 leczonych powyżej 48. tygodnia leczenia została dodatkowo potwierdzona w odnalezionych badaniach na podstawie rejestrów, odzwierciedlających rzeczywistą efektywność praktyczną. W ocenie wyników należy uwzględnić także długoterminową obserwację potwierdzającą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tego leku w okresie do 5 lat.



## Wykaz skrótów

|              |  |
|--------------|--|
| <b>AAD</b>   | <i>American Academy of Dermatology</i>   |
| <b>ADA</b>   | adalimumab   |
| <b>AEs</b>   | działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )  |
| <b>ALT</b>   | aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )   |
| <b>AOTMI</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>AST</b>   | aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i> )                                     |
| <b>BCG</b>   | szczepionka przeciw gruźlicy, <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>  |
| <b>bd.</b>   | brak danych  |
| <b>BSA</b>   | obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i> )  |
| <b>CBM</b>   | <i>China Biomedical Literature Database</i>  |
| <b>CI</b>    | przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )   |
| <b>CNKI</b>  | <i>China Academic Journal Full-text Database</i>   |
| <b>CR</b>    | odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )   |
| <b>CrI</b>   | bayesowski przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i> )  |
| <b>CRP</b>   | białko C-reaktywne   |
| <b>DLQI</b>  | <i>Dermatology Life Quality Index</i>  |
| <b>EADV</b>  | <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>   |
| <b>EMA</b>   | Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )  |
| <b>EPAR</b>  | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> )             |
| <b>ETN</b>   | etanercept   |
| <b>FDA</b>   | Amerykańska Agencja ds. żywności i leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i> )                       |
| <b>HADS</b>  | <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>   |
| <b>HLA</b>   | główny układ zgodności tkankowej (z ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> )                                    |
| <b>HR</b>    | hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )  |
| <b>HTA</b>   | ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                   |
| <b>ICP</b>   | <i>International Congress on Psoriasis</i>   |
| <b>ICUR</b>  | inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )                  |
| <b>IL</b>    | interleukina   |
| <b>INF</b>   | infliksymab  |
| <b>ITT</b>   | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i> )                                  |
| <b>IV</b>    | dożylnie (z ang. <i>Intravenously</i> )  |
| <b>LB</b>    | leczenie biologiczne   |
| <b>LM</b>    | leczenie miejscowe (zewnętrzne)  |
| <b>ŁZS</b>   | łuszczycowe zapalenie stawów   |
| <b>MACEs</b> | główne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (z ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> ) |
| <b>MD</b>    | średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )   |
| <b>MID</b>   | minimalna znacząca różnica (z ang. <i>Minimal Important Difference</i> )                                     |
| <b>MZ</b>    | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>NAPSI</b> | <i>Nail Psoriasis Severity Index</i>   |

|              |   |
|--------------|---|
| <b>nd.</b>   | nie dotyczy   |
| <b>NFZ</b>   | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>NICE</b>  | <i>National Institute for Clinical Excellence</i>   |
| <b>NK</b>    | limfocyty typu <i>natural killer</i>  |
| <b>NMSC</b>  | rak skóry o pochodzeniu innym niż czerniak (z ang. <i>Non Melanoma Skin Cancer</i> )                                      |
| <b>NNH</b>   | liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> ) |
| <b>NNT</b>   | liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )     |
| <b>OR</b>    | iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )  |
| <b>PASI</b>  | <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>  |
| <b>PDI</b>   | <i>Psoriasis Disability Index</i>   |
| <b>PGA</b>   | <i>Physician's Global Assessment</i>  |
| <b>POChP</b> | przewlekła obturacyjna choroba płuc   |
| <b>PS</b>    | przeгляд systematyczny  |
| <b>PTD</b>   | Polskie Towarzystwo Dermatologiczne   |
| <b>PUVA</b>  | metoda fotochemioterapii ( <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> )   |
| <b>RB</b>    | korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i> )  |
| <b>RCT</b>   | badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )                           |
| <b>RR</b>    | ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )  |
| <b>SC</b>    | podskórnice (z ang. <i>subcutaneous</i> )   |
| <b>SD</b>    | odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )  |
| <b>SID</b>   | <i>Society for Investigative Dermatology</i>  |
| <b>SLS</b>   | standardowe leczenie systemowe  |
| <b>TNF</b>   | czynnik martwicy nowotworu (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )   |
| <b>URPL</b>  | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                       |
| <b>UST</b>   | ustekinumab   |
| <b>UV</b>    | promieniowanie ultrafioletowe   |
| <b>VAS</b>   | <i>Visual Analogue Scale</i>  |
| <b>VIP</b>   | <i>Chinese Scientific Journals Database</i>   |
| <b>WLQ</b>   | <i>Work Limitations Questionnaire</i>   |
| <b>WMD</b>   | średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )  |

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ustekinumabu (Stelara®) w leczeniu łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, w związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (MZ 20/02/2015), obejmującymi obniżenie kryterium włączenia do programu dotyczące nasilenia procesu łuszczycowego (PASI > 10), oraz wydłużenie czasu leczenia w programie do 104 tygodni.

## 1.2. 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 AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 2010), a także 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, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) 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, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed;

- EmBase przez Elsevier;
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (do dnia 27 marca 2015 r.):

- *American Academy of Dermatology* – z lat 2009-2014;
- *Society for Investigative Dermatology* – z lat 2009-2014;
- *European Society for Dermatological Research* – z lat 2009-2014;
- *International Investigative Dermatology Meeting* – rok 2008;
- *International Congress on Psoriasis* – lata 2010 i 2013.

#### **1.2.1.2. 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. Deskrytory 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 ogólna objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ustekinumabu, tj. wtórne i pierwotne, w tym z randomizacją i bez randomizacji.

Przeprowadzono oddzielnie dwa wyszukiwania, ogólne dla ustekinumabu, celem oceny wyników w zakresie populacji obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10) na podstawie badań klinicznych bez względu na obecność randomizacji. Drugie wyszukiwanie objęło możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ustekinumabem i infliksymabem i zostało ograniczone do badań klinicznych z randomizacją.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania

(wyszukiwanie ogólne). Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

*Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed – ogólne wyszukiwanie dla ustekinumabu.*

| Nr | Kwerendy  |
|----|---|
| 1  | CNTO-1275[tw]   |
| 2  | ustekinumab[all]                                      |
| 3  | stelara[tw]   |
| 4  | "interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody"[all] |
| 5  | "interleukin 12/23 monoclonal antibody"all]           |
| 6  | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)                          |
| 7  | psoriasis[all]  |
| 8  | psoriatic[all]  |
| 9  | (#7 OR #8)  |
| 10 | (#6 AND #9)   |

*Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier – ogólne wyszukiwanie dla ustekinumabu.*

| Nr | Kwerendy*  |
|----|--|
| 1  | 'cnto 1275'                                      |
| 2  | 'ustekinumab'/exp                                |
| 3  | stelara  |
| 4  | 'interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody' |
| 5  | 'interleukin 12/23 monoclonal antibody'          |
| 6  | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)                     |
| 7  | 'psoriasis'/exp                                  |
| 8  | 'psoriatic'                                      |
| 9  | (#7 OR #8)                                       |
| 10 | (#6 AND #9)                                      |

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [Embase]/lim.

*Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane – ogólne wyszukiwanie dla ustekinumabu.*

| Nr | Kwerendy   |
|----|--|
| 1  | CNTO-1275 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments  |
| 2  | ustekinumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments                                      |
| 3  | stelara in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments  |
| 4  | "interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments |
| 5  | "interleukin 12/23 monoclonal antibody" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments          |
| 6  | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments                       |
| 7  | psoriasis in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments  |
| 8  | psoriatic in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments  |
| 9  | #7 or #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments   |
| 10 | #6 and #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments  |

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 29 marca 2015 r.

*Tabela 4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed – ustekinumab vs infliksymab.*

| Nr | Kwerendy                        |
|----|---------------------------------|
| 1  | ustekinumab[all]                |
| 2  | infliximab[all]                 |
| 3  | (#1 OR #2)                      |
| 4  | psoriasis[all]                  |
| 5  | psoriatic[all]                  |
| 6  | (#4 OR #5)                      |
| 7  | (#3 AND #6)                     |
| 8  | randomized controlled trial[PT] |
| 9  | random allocation[MH]           |
| 10 | random*[TIAB]                   |
| 11 | controlled[TIAB]                |
| 12 | (#8 OR #9 OR #10 OR #11)        |

| Nr | Kwerendy     |
|----|--------------|
| 13 | (#7 AND #12) |

*Tabela 5. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier – ustekinumab vs infliksymab.*

| Nr | Kwerendy   |
|----|--|
| 1  | 'ustekinumab'/exp AND [embase]/lim                 |
| 2  | #3 AND #6  |
| 3  | psoriatic AND [embase]/lim                         |
| 4  | 'infliximab'/exp AND [embase]/lim                  |
| 5  | #1 OR #2   |
| 6  | randomization:de AND [embase]/lim                  |
| 7  | 'psoriasis'/exp AND [embase]/lim                   |
| 8  | #4 OR #5   |
| 9  | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim |
| 10 | controlled:ab,ti AND [embase]/lim                  |
| 11 | random*:ab,ti AND [embase]/lim                     |
| 12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11                             |
| 13 | #7 AND #12   |

*Tabela 6. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane – ustekinumab vs infliksymab.*

| Nr | Kwerendy              |
|----|-----------------------|
| 1  | ustekinumab in Trials |
| 2  | infliximab in Trials  |
| 3  | #1 OR #2 in Trials    |
| 4  | psoriasis in Trials   |
| 5  | psoriatic in Trials   |
| 6  | #4 OR #5 in Trials    |
| 7  | #3 AND #6 in Trials   |

Przedział czasowy objęty dodatkowym wyszukiwaniem – do 11 sierpnia 2015 r.



### 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA) lub występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej lub wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie oraz u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – ustekinumab w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawkach zarejestrowanych, gdy było to możliwe wyróżniano wyniki dla dawki 45 mg u chorych o masie ciała ≤ 100 kg lub 90 mg u chorych > 100kg, ale dopuszczano badania ze stałą dawką bez względu na masę ciała, by nie ograniczać dostępnych danych klinicznych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała, placebo, standardowe leczenie miejscowe i ogólne. Komparator nie był wymagany w przypadku badań bez randomizacji;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), definiowana jako poprawa o co najmniej 75% – PASI 75, poprawa kliniczna o co najmniej 50%, 90% i 100%, określana jako odpowiednio: PASI 50, PASI 90 i PASI 100, jakość życia, ogólna odpowiedź oceniana przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*) oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

W pierwszym etapie przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej ustekinumabu w podgrupie obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. u pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10).

W tym przypadku do analizy 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*, uzupełniających analiz statystycznych), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowe wyniki do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji,

analizy w podgrupach, itp. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej poszukiwano również badań bez randomizacji i publikacji oceniających efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych). Warunkiem włączenia była możliwość oceny wyników w poszukiwanych podgrupach, czyli u chorych z wyjściowym PASI > 10-18 punktów lub dla okresu leczenia 48-104 tygodni.

Następnie, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ustekinumab z infliksymabem, wykonano dodatkowe wyszukiwanie obejmujące badania kliniczne z randomizacją w populacji docelowej, celem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo. W tym przypadku nie wymagano obecności wyników w podgrupie z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10), by nie ograniczać dostępnych danych po stronie infliksymabu.

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

#### 1.2.1.4. 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 AOTMIT:

- 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.

#### 1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania (wyszukiwanie ogólne) ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy (ze

szczególnym zwróceniem uwagi w przypadku ustekinumabu na podgrupę chorych niekwalifikujących się do aktualnego programu lekowego, czyli z PASI 10-18 lub kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodni). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 29 marca 2015 r.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych porównujących ustekinumab vs infliksymab. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej.

*Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.*

| Nr | Kwerendy                        |
|----|---------------------------------|
| 1  | ustekinumab[all]                |
| 2  | infliximab[all]                 |
| 3  | biological[all]                 |
| 4  | biologic[all] OR biologics[all] |
| 5  | (#1 OR #2 OR #3 OR #4)          |
| 6  | psoriasis[all]                  |
| 7  | psoriatic[all]                  |
| 8  | (#6 OR #7)                      |
| 9  | meta-analysis[ptyp]             |
| 10 | systematic[sb]                  |
| 11 | (#9 OR #10)                     |
| 12 | (#5 AND #8 AND #11)             |
| 13 | indirect[ti]                    |
| 14 | (#8 AND #13)                    |
| 15 | (#12 OR #14)                    |

*Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.*

| Nr | Kwerendy                               |
|----|--|
| 1  | 'ustekinumab'/exp AND [embase]/lim     |
| 2  | 'infliximab'/exp AND [embase]/lim      |
| 3  | biological AND [embase]/lim            |
| 4  | biologic OR biologics AND [embase]/lim |
| 5  | #1 OR #2 OR #3 OR #4                   |

| Nr | Kwerendy                                 |
|----|--|
| 6  | 'psoriasis'/exp AND [embase]/lim         |
| 7  | psoriatic AND [embase]/lim               |
| 8  | #6 OR #7                                 |
| 9  | [meta analysis]/lim AND [embase]/lim     |
| 10 | [systematic review]/lim AND [embase]/lim |
| 11 | #9 OR #10                                |
| 12 | #5 AND #8 AND #11                        |
| 13 | indirect:ti AND [embase]/lim             |
| 14 | #8 AND #13                               |
| 15 | #12 OR #14                               |

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy               |
|----|------------------------|
| 1  | ustekinumab*           |
| 2  | infliximab*            |
| 3  | biological*            |
| 4  | biologic or biologics* |
| 5  | #1 OR #2 OR #3 OR #4*  |
| 6  | psoriasis*             |
| 7  | psoriatic*             |
| 8  | #6 OR #7*              |
| 9  | #5 AND #8*             |
| 10 | indirect:ti*           |
| 11 | #10 AND #8*            |
| 12 | #9 OR #11*             |

\* in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 13 sierpnia 2015 r.

#### **1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych**

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ustekinumabu w analizowanej populacji chorych, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji – w tym wymagano podania liczby uzyskanych trafień dla wykonanego wyszukiwania lub prezentacji wyników wyszukiwania na diagramie) 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, w obydwu strategiach wyszukiwania, do oceny włączono tylko najbardziej aktualne doniesienia z lat 2011-2015.

#### **1.2.1.7. Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej**

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

#### **1.2.2. Ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (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 opracowaniach wtórnych.

#### **1.2.3. 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 obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (██████). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

#### **1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych**

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy

opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2010*).

### 1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą 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 (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanalizy wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło 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).

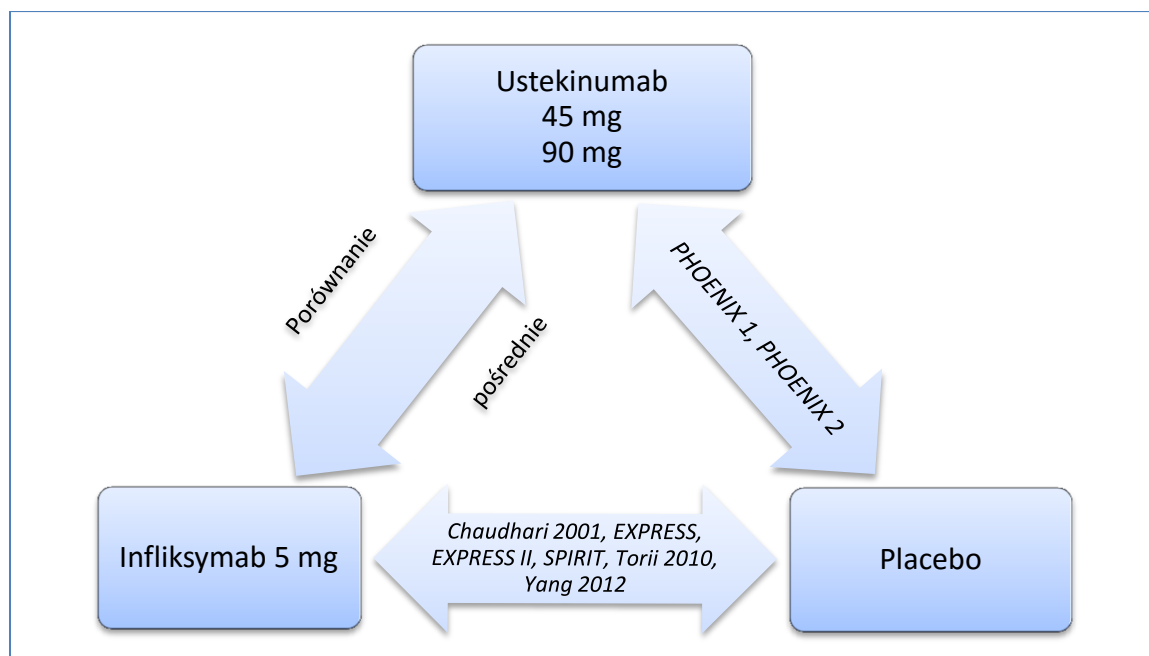
Metaanaliza sieciowa (model *mixed treatment comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza

za sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania 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 schemacie 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 probi-

towy, 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*). Oba modele podobnie dopasowywały dane w oparciu o kryterium informacyjne DIC (*Deviance Information Criterion, Spiegelhalter 2002*, wartości dla poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy), jednak model efektów losowych został wykorzystany w głównym wariacie przeprowadzonej analizy, z uwagi na lepsze modelowanie potencjalnej heterogeniczności efektu terapeutycznego, 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). Podobnie jak w analizie modelem probitowym, dla głównej analizy wybrano model efektów losowych (wykorzystano model uwzględniający obecność w analizie badań z 3 ramionami, Ades 2007), a wyniki modelu efektów stałych przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

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 60 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 wyników jest odrzucane z końcowej analizy jako niepewne).



### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych – ustekinumab

Wyszukiwanie badań wtórnych przeprowadzono z zastosowaniem takiej samej strategii jak dla badań pierwotnych. W ten sposób uzyskano 2283 trafienia, w tym 470 duplikatów, spośród których w wyniku analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano 958 opracowań wtórnych. Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 44 publikacje, a ostatecznie do niniejszego raportu włączono 28 opisujących najnowsze (z lat 2011-2015) przeglądy systematyczne i metaanalizy badań pierwotnych.

Włączano publikacje, które oceniały skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu w populacji docelowej (chorzy z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą, nieodpowiadający na konwencjonalne leczenie systemowe lub z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do takiego leczenia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na podgrupę chorych niekwalifikujących się do aktualnego programu lekowego, czyli z PASI 10-18 lub kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodni). Wykluczano publikacje, w których nie określono szczegółów dotyczących kryteriów wyszukiwania (nie podano liczby uzyskanych trafień dla wykonanego wyszukiwania, ani nie zaprezentowano schematu wyszukiwania na diagramie, z ang. *flow diagram*).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych opisujących wyniki w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 10-18 punktów.

Włączone przeglądy systematyczne opisywały zarówno publikacje oceniające efektywność kliniczną leków biologicznych (w tym ustekinumabu) u chorych z łuszczycą plackowatą: *Armstrong 2014, Chi 2014, Fleming 2014, Gupta 2014, Puig 2014, Sandoval 2014, Schmitt 2014, Tausend 2014, Correr 2013, Galvan-Banqueri 2013, Igarashi 2013, Tzellos 2013, Bogaczewicz 2012, Kim 2012, Lamel 2012, Lin 2012, Lucka 2012, Reich 2012, Thaler 2012, Wu 2012, Ryan 2011, Szepietowski 2011*, jak i wyłącznie ustekinumabu: *Liu 2014, Meng 2014, Kumar 2013, Tan 2011*. Włączono także publikacje *Kyriakou 2013* i *de Vires 2013*, które oceniały efektywność kliniczną leków biologicznych, w tym ustekinumabu, u chorych z łuszczycą paznokci.

Autorzy większości przeglądów, dotyczących wyłącznie ustekinumabu, włączali publikacje uwzględnione w niniejszym raporcie, z wyjątkiem opracowania *Kumar 2013*. W badaniu tym dodatkowo włączono publikacje *Kauffman 2004* oraz *Gottlieb 2007*. Pierwsza z nich opisywała badanie kliniczne I fazy bez grupy kontrolnej, oceniające różne dawki ustekinumabu podawanego dożylnie. Druga z publikacji opisywała badanie kliniczne I fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające różne dawki ustekinumabu podawanego dożylnie vs placebo. Oba opracowania zostały wykluczone z niniejszego raportu, ze względu na niewłaściwy sposób podania i dawkowania leku (niezgodny z ChPL). W niektórych przeglądach włączano również próbę RCT *ACCEPT* (publikacja *Griffits 2010*),

która tutaj była wykluczona ze względu na niewłaściwy komparator – etanercept (w niniejszym raporcie leki biologiczne nie stanowiły komparatora dla ustekinumabu; lek porównywano z placebo i/lub terapią standardową).

Ponadto do publikacji *Kumar 2013* włączono abstrakt *Gordon 2011*, który w niniejszym był rozpatrywany w postaci publikacji pełnotekstowej *Gordon 2012* (została ona jednak wykluczona z analizy, gdyż opisywała połączoną analizę danych z kilku badań). Opracowanie *Kumar 2013* uwzględniło także badania *Menter 2008* i *Young 2012*, w niniejszym raporcie wykluczone na etapie analizy tytułów i streszczeń (opis 2 przypadków).

Z kolei w przeglądzie *Chi 2014* uwzględniono abstrakt *Zheng 2012* (w niniejszym raporcie zidentyfikowano to badanie w postaci pełnego tekstu, *Zhu 2013*, który następnie został wykluczony z analizy), a w opracowaniach *Sandoval 2014* i *Ryan 2011* publikacje odrzucone przez autorów niniejszego raportu na etapie analizy tytułów i streszczeń (odpowiednio *Breziński 2012*, *Mattei 2013*, *Nast 2013*, *Kamangar 2012*, *Rustin 2012* oraz *Youn 2010*). Badanie *Zhu 2013* zostało także włączone do przeglądu *Gupta 2014*. W badaniach *Schmitt 2014* i *Correr 2013* włączono również publikację *Gottlieb 2009*, która przez autorów raportu została odrzucona ze względu na niewłaściwą populację docelową, a w przeglądach *Schmitt 2014* i *Lin 2012* włączono publikację *Griffiths 2010*, która w niniejszym raporcie została wykluczona ze względu na niewłaściwy komparator.

Większość odnalezionych przeglądów uwzględniała także badanie *Tsai 2011*, które przez autorów niniejszego raportu zostało wykluczone ze względu na niezgodność z populacją docelową (włączano chorych z PASI  $\geq 12$  a średnie wyjściowe PASI wynosiło 24,1). Ponadto w badaniu *Correr 2013* uwzględniono abstrakty *Lebwohl 2008*, *Lebwohl 2009* i *Schenkel 2009* do badania *PHOENIX 1*, opisanego przez autorów niniejszego raportu (abstrakty te nie zostały ujęte w niniejszej analizie, gdyż informacje w nich przedstawione zostały już opublikowane w kolejnych publikacjach do badania *PHOENIX 1*).

Dodatkowo w badaniu *Sandoval 2014* włączono publikację *Baker 2012*, nieuwzględnioną w niniejszym raporcie. Było to opracowanie wtórne oceniające efektywność leków biologicznych stosowanych w leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycą plackowatej, niewyrażaną w skali PASI. Wykonano przegląd systematyczny oraz metaanalizę danych. Jako punkty końcowe oceny skuteczności przyjęto PGA oraz DLQI. Spośród badań dotyczących ustekinumabu włączono publikacje *Krueger 2007*, *Leonardi 2008* i *Papp 2008* (dwie ostatnie uwzględniono również w przeglądach *Correr 2013* i *Gupta 2014*). Autorzy raportu nie włączyli tego opracowania ze względu na brak charakterystyki PASI.

W przeglądach *Tausend 2014* oraz *de Vires 2013* uwzględniono również publikację *Toichi 2006*. W badaniu tym oceniano zmiany histologiczne oraz ekspresję odpowiednich cytokin i chemokin mRNA (za pomocą metod immunohistochemicznych oraz RT-PCR) u chorych ze skórnymi zmianami łuszczycowymi po podaniu pojedynczej dawki podjednostki p40 przeciwciał anti-IL-12. Publikacja ta opisuje część badania klinicznego I fazy, opisanego szczegółowo w publikacji *Kauffmann 2004*, które przez autorów niniejszego opracowania zostało wykluczone.

W opisanych przeglądach systematycznych ustekinumab charakteryzował się większą skutecznością kliniczną w porównaniu z placebo. W opracowaniu *Liu 2014* stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy dawką leku a efektem terapeutycznym. W większości opracowań wykazano istotnie większą skuteczność ustekinumabu niezależnie od stosowanej dawki (45 lub 90 mg) w uzyskiwaniu przynajmniej 75% redukcji powierzchni ciała zajętej chorobą ocenianej za pomocą skali PASI po 12 tygodniach terapii (PASI 75), w porównaniu z placebo.

W przeglądzie *Sandoval 2014* przedstawiono wyniki długoterminowej oceny skuteczności ustekinumabu po 64 tygodniach terapii na podstawie publikacji *Igarashi 2012*. W badaniu *Igarashi 2012* porównywano skuteczność terapii ustekinumabem podawanym w dawce 45 mg lub 90 mg. Spośród pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg 59% osiągnęło PASI 75 w 12. tygodniu i 65% w 64. tygodniu oraz spadek wskaźnika DLQI o 8 punktów w 12. tygodniu i 7,4 punktu w 64. tygodniu. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg stwierdzono odpowiednio 68% i 79% chorych osiągających PASI 75. W tej grupie chorych odnotowano również zmianę wskaźnika DLQI o odpowiednio 7,4 i 7,9 punktu. Z kolei w przeglądzie *Kim 2012*, w oparciu o wyniki zamieszczone w publikacji *Papp 2008* (wyniki badania *PHOENIX 2*), stwierdzono iż korzystne jest zwiększenie częstości podawania ustekinumabu (z iniekcji co 12 tygodni do co 8 tygodni) u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wskaźnika PASI powyżej 50%, jednak mniejszą niż 75%.

Ustekinumab charakteryzował się zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. Według opracowania *Tan 2011* u chorych otrzymujących ten lek poważne działania niepożądane, takie jak zakażenia czy nowotwory skórne, obserwowano porównywalnie często jak w grupie z placebo. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych występujących podczas stosowania ustekinumabu, uwzględnianych w badaniach włączonych w opracowaniu *Liu 2014*, *Meng 2014* oraz *Tan 2011*, zaliczono bóle głowy lub stawów, zapalenie nosa i gardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania bólu głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia nosa i gardła w grupach leczonych ustekinumabem (45 mg lub 90 mg) w porównaniu z placebo (*Liu 2014*, *Meng 2014*, *Tan 2011*). W opracowaniu *Meng 2014* stwierdzono większą częstość występowania bólu głowy zarówno w grupie leczonej ustekinumabem w dawce 45

mg jak i 90 mg w porównaniu z placebo. W większości przeglądów systematycznych nie stwierdzono zależności częstości występowania działań niepożądanych (w tym poważnych AEs) od czasu ekspozycji na ustekinumab, ani od dawki leku przyjmowanej przez pacjentów (45 mg lub 90 mg).

W opracowaniu *Kumar 2013* nie stwierdzono, aby ustekinumab zwiększał częstość występowania głównych zdarzeń związanych z układem naczyniowo-sercowym (MACEs, z ang. *major adverse cardiovascular events*) w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Autorzy odwołują się do wyników przedstawionych w publikacji *Papp 2013*, oceniających bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu w 5-letnim okresie obserwacji (na podstawie połączonych danych z badań dla ustekinumabu). Częstość MACEs w grupie leczonej ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg wyniosła 0,44 (95 CI: 0,32; 0,70) na 100 pacjento-lat. Podobnie wyniki zamieszczono w opracowaniu *Ryan 2011*, gdzie oceniano częstość występowania MACEs u pacjentów leczonych lekami biologicznymi w porównaniu z placebo. Dla ustekinumabu (analiza łączna wyników z badań *Krueger 2007*, *Leonardi 2008*, *Papp 2008*, *Igarashi 2010*, *Youn 2010*) różnica częstości wobec placebo wyniosła RD = 0,01 (95% CI: -0,01; 0,03) w przeliczeniu na pacjento-lata, p = 0,34.

Jedynie w przeglądzie *Meng 2014*, w pięcioletniej ocenie, wskazano, że w grupie pacjentów leczonych ustekinumabem częściej niż w grupie pacjentów z placebo występują nowotwory skóry niebędące czerniakami (NMSC, z ang. *non-melanoma skin cancers*).

Ponadto w opracowaniu *Bogaczewicz 2012* wykazano, że stosowanie ustekinumabu, zarówno w dawce 45 mg: MD = -0,64 (95%CI: -0,78, -0,5) jak i 90 mg: MD = -0,74 (95% CI: -0,88; -0,6) istotnie statystycznie obniża nasilenie objawów depresyjnych, u chorych z łuszczycą, w porównaniu z placebo. Z kolei w opracowaniu *Fleming 2014*, powołując się na wyniki badania *Langley 2010*, odnotowano znamienne niższy odsetek pacjentów, którzy spełniali kryteria depresji oceniane wg *The Hospital and Anxiety Depression Scale* w grupie ustekinumabu w porównaniu z placebo w 12 tygodniu leczenia (p < 0,001). Średnia zmiana wyniku w tej skali po 24 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -1,7 (SD: 3,1) w przypadku ustekinumabu w dawce 45 mg i -2,1 (SD: 3,4) w dawce 90 mg a dla grup placebo -0,21 (SD: 2,8).

Włączono także przeglądy dotyczące stosowania ustekinumabu w terapii łuszczycy paznokci. W opracowaniu *de Vries 2013*, powołującym się na badanie *Igarashi 2012*, wykazano, że stosowanie ustekinumabu w dawce 45 mg powoduje średnie zmniejszenie NAPSİ o  $7,7 \pm 95,1$  (p = 0,6541), a w dawce 90 mg  $10,0 \pm 66,1$  (p = 0,4395) w porównaniu z placebo ( $-2,9 \pm 27,8$ ) po 12. tygodniach terapii. W opracowaniu *Kyriakou 2013* wykazano, że leki biologiczne (w tym ustekinumab) są skuteczne w leczeniu łuszczycy paznokci, jednak potrzebne są dalsze badania.

W badaniach oceniających efektywność kliniczną różnych leków biologicznych, w tym ustekinumabu, uzyskano zbliżone wyniki, świadczące o ich podobnej skuteczności (*Kumar 2013*).

W poniższych tabelach przedstawiono metodykę i wyniki poszczególnych przeglądów systematycznych włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.

Tabela 10. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną różnych leków (w tym ustekinumabu) u chorych z łuszczycą plackowatą.

| Nazwa przeglądu       | Cel badania   | Źródło finansowania  | Metodyka badania   | Włączone badania  |
|-----------------------|---|--|--|---|
| <b>Armstrong 2014</b> | Przegląd systematyczny oceniający wpływ leków biologicznych oraz innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMAR, z ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> ) stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłań sercowo-naczyniowych. | Brak informacji na temat finansowania badania.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przegląd systematyczny:</b> przeszukano bazy danych <i>Medline</i> i <i>Web of Science</i> (1 stycznia 1980 – 31 października 2012), baza abstraktów <i>EULAR</i> (2002 – 2012), archiwa abstraktów konferencji AAD (2009 – 2012) posługując się słowami kluczowymi: łuszczycza plackowata lub łuszczycowe zapalenie stawów i choroby układu krążenia lub zawał mięśnia sercowego lub udar. Podano również zastosowane słowa kluczowe dotyczące leków i przedstawiono liczbowo wyniki procesu wyszukiwania na diagramie. Włączano publikacje w języku angielskim prezentujące poszukiwane dane z badań pierwotnych.</li> <li>• <b>Oceniana interwencja:</b> leki biologiczne: UST, ADA, INF, BRI oraz DMARs (leki modyfikujące przebieg leczenia).</li> <li>• <b>Oceniana populacja:</b> chorzy z łuszczycą plackowatą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), którzy zgłaszali zdarzenia sercowo-naczyniowe.</li> </ul> | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacja <i>Reich 2012 – PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT</i>;</li> <li>• publikacja <i>Reich 2011 – badania PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT</i>;</li> <li>• publikacja <i>Tzellos 2013</i>;</li> <li>• publikacja <i>Ryan 2011</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |
| <b>Chi 2014</b>       | Przegląd systematyczny i metaanaliza mający na celu oszacowanie skuteczności i analiza ekonomiczna dotycząca leków biologicznych (w tym ustekinumabu) w terapii łuszczycy.  | Brak informacji na temat finansowania badania.<br>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przegląd systematyczny, metaanaliza danych i analiza ekonomiczna:</b> przeszukano bazy danych <i>Cochrane Central Registry of Controlled Clinical Trials</i>, <i>Medline</i> oraz <i>Embase</i> (data wyszukiwania 23 listopada 2012 r.) w celu odnalezienia badań RCT z kontrolą placebo, które oceniały skuteczność leków biologicznych w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych, zgodnie ze schematem leczenia zatwierdzonym przez FDA.</li> <li>• <b>Oceniana interwencja:</b> leki biologiczne: UST, ETN, ADA, INF.</li> <li>• <b>Oceniana populacja:</b> dorośli chorzy z łagodną do umiarkowanej łuszczycą plackowatą.</li> </ul>  | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Igarashi 2012, Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Tsai 2011 (PEARL), Zheng 2012 (LOTUS)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>  |
| <b>Fleming 2014</b>   | Przegląd systematyczny oceniający wpływ stosowanych leków biologicznych   | Badanie było finansowane ze środków Ab-  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przegląd systematyczny:</b> przeszukano bazy danych <i>PubMed</i>, <i>EMBASE</i> oraz <i>Cochrane Database</i> (bez ograniczenia ze względu na datę) posługując się słowami kluczowymi: łusz-</li> </ul>   | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Langley 2010</i>.</li> </ul>   |

| Nazwa przeglądu   | Cel badania   | Źródło finansowania   | Metodyka badania   | Włączone badania   |
|-------------------|---|---|--|--|
|                   | (inhibitorów TNF i IL-12/23) na objawy depresji u dorosłych pacjentów z łuszczycą.  | bVie.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.   | czyca i depresja lub objawy depresji w celu odnalezienia badań RCT oceniających wpływ stosowanych leków biologicznych (inhibitorów TNF i IL-12/23 zaaprobowanych do stosowania) na objawy depresji u dorosłych pacjentów z łuszczycą. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych publikacji oraz abstrakty doniesień konferencyjnych (2010-2012) <i>American Academy of Dermatology</i> oraz <i>European Academy of Dermatology and Venerology</i> . Włączano tylko takie badania RCT, w których zawarto analizy <i>intention-to-treat</i> , które były ocenione jako „good” lub „fair” zgodnie z kryteriami <i>U.S. Preventive Service Task Force quality rating for RCTs</i> . Wykluczano badania, w których przedstawione wyniki mogły być zaburzone poprzez wystąpienie poważnej choroby układowej (np. niedawno przebyłym zawałem serca lub chorobą nowotworową), zastosowane kryteria wykluczenia, dopasowywanie lub modelowanie wielowymiarowe.<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: – inhibitory TNF i IL-12/23 (ustekinumab, adalimumab i etanercept) dopuszczone do stosowania w łuszczycy plackowatej.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z łuszczycą.</li> </ul> | Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.  |
| <b>Gupta 2014</b> | Przegląd systematyczny i metaanaliza mający na celu porównanie skuteczności leczenia systemowego u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny, metaanaliza danych</u>: przeszukano bazę danych <i>PubMed</i> (do 13 października 2013) postępując się słowami kluczowymi: łuszczycy i adalimumab lub ustekinumab lub etanercept lub alefacept lub infliksymab lub metotreksat lub cyklosporyna lub acytretyna oraz badanie kliniczne, z zastosowaniem ograniczenia do języka angielskiego. Dodatkowo przeszukiwano stronę internetową <i>clinicaltrials.gov</i> za pomocą słowa kluczowego łuszczycy oraz referencje odnalezionych publikacji. Włączano opublikowane i nieopublikowane wyniki badań klinicznych III fazy, z przynajmniej pojedynczym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą aktywną lub placebo oceniające leczenie stosowane w umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej</li> </ul>   | Badania oceniające UST:<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Igarashi 2012, Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Tsai 2011 (PEARL), Zhu 2013 (LOTUS)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |



| Nazwa przeglądu      | Cel badania   | Źródło finansowania  | Metodyka badania  | Włączone badania  |
|----------------------|---|--|---|---|
|                      |   |  | <p>łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leczenie systemowe (ADA, UST, ETN, alefacept, INF, MTX, CSA, acytretyna).</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej.</li> </ul>   |   |
| <b>Sandoval 2014</b> | Przegląd aktualnie stosowanych terapii systemowych w leczeniu łuszczycy.  | Badanie finansowane z grantu <i>Galdema Laboratories</i> .<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukano bazę danych <i>PubMed</i> (1 styczeń 2012 – 1 lipiec 2013) w celu odnalezienia badań RCT oraz przeglądów systematycznych (PS) dotyczących leczenia systemowego łuszczycy plackowatej (która stanowiła słowo kluczowe, wprowadzono ograniczenie na badania RCT i PS). Wykluczano duplikaty oraz publikacje w językach innych niż angielski. Następnie RCT podzielono na dwie grupy dotyczące terapii lekami biologicznymi oraz terapii doustnej. Leki biologiczne dodatkowo podzielono na anty-IL-12/23, inhibitory TNF-<math>\alpha</math> i anty-IL-17.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leczenie systemowe łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi: UST, ETN, ADA, INF; oraz terapią doustną (nie stanowi interwencji w niniejszym raporcie).</li> </ul> <p><u>Oceniana populacja</u>: chorzy z łuszczycą plackowatą.</p> | <p>Badania RCT oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Igarashi 2012, Nakagawa 2012, Tsai 2012 (PEARL), Zhu 2013 (LOTUS)</i>;</li> <li>• Ponadto włączono przeglądy systematyczne i opracowania wtórne oceniające leki biologiczne (w tym ustekinumab) w terapii łuszczycy plackowatej oraz prezentujące dane na temat bezpieczeństwa ich stosowania.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |
| <b>Schmitt 2014</b>  | Przegląd systematyczny i metaanaliza, ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej – aktualizacja analizy opublikowanej w 2008 r. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: artykuły opublikowane przed 4 listopada 2009 (oprócz tych dotyczących alefaceptu) pobrano z <i>German S3-psoriasis guidelines</i>. Artykuły opublikowane po tej dacie (oraz wszystkie publikacje dotyczące alefaceptu) wyszukano w bazach danych <i>Medline, Medline in Process, Embase</i> oraz <i>Cochrane Library</i> (1 stycznia 2009 – 18 października 2012). Wyszukiwano publikacje w języku angielskim oraz niemieckim. Do analizy włączano badania RCT. Wykluczano badania, w których chorzy na łuszczycę plackowatą stanowili &lt; 75% ocenianej populacji, oceniano terapie w skojarzeniu oraz publikacje bez oryginalnych danych (np. przeglądy) lub z niepełnymi danymi</li> </ul>   | <p>Badania RCT oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gottlieb 2009, Griffiths 2010 (ACCEPT), Igarashi 2012, Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Tsai 2011 (PEARL)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>  |



| Nazwa przeglądu     | Cel badania  | Źródło finansowania   | Metodyka badania  | Włączone badania  |
|---------------------|--|---|---|---|
|                     |  |   | (listy, abstrakty).<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki systemowe dopuszczone w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej: MTX, CSA, retinoidy, estry kwasu fumarowego, INF, ADA, alefacept, UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej.</li> </ul>   |   |
| <b>Tausend 2014</b> | Przegląd systematyczny oceniający przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko interleukinom w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: przeprowadzono przegląd systematyczny bazy danych <i>PubMed</i> w celu wyszukania artykułów dotyczących ustekinumabu, briakinumabu, tildarkizumabu, guselkumabu, seculumumabu, iksekizumabu, brodalumabu opublikowanych pomiędzy styczniem 2005 r. a lipcem 2013 r.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne skierowane przeciwko interleukinom: UST, BRI, tildarkizumab, guselkumab, seculumumab, iksekizumab, brodalumab.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej.</li> </ul>   | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Toichi 2006.</i></li> </ul> <p>Ponadto włączano opracowania wtórne dotyczące ustekinumabu oraz badania w toku.</p> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne skierowane przeciwko interleukinom, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |
| <b>Correr 2013</b>  | Przegląd systematyczny i metaanaliza porównujący skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy.     | Badanie było finansowane ze środków <i>Brazilian Ministry of Education's Program</i> .<br>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny, metaanaliza</u>: przeszukano bazy danych <i>Cochrane, EMBASE, IPA, LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus</i> oraz <i>Web of Science</i> z użyciem słów kluczowych: adalimumamb, alefacept, anakinra, BRI, cetrolizumab, efalizumab, etanercept, infliksymab, golimumab, rytuksymab, siplizumab, onercept, ustekinumab oddzielnie lub w połączeniu z słowami randomizacja, badanie kontrolowane, kontrolowane badanie kliniczne, łuszczycyca w celu odnalezienia badań RCT opublikowanych do maja 2011 w języku angielskim, portugalskim lub hiszpańskim. Dodatkowo przeszukiwano adekwatne czasopisma, roczniki sympozjów i kongresów oraz referencje odnalezionych publikacji. Włączano badania RCT oceniające leczenie biologiczne vs placebo stosowane u chorych z umiarkowaną do ciężkiej</li> </ul> | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gottlieb 2009, Langley 2010 (PHOENIX 2), Lebwohl 2008, Lebwohl 2009 i Lebwohl 2010 (PHOENIX 1), Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008a, Schenkel 2009.</i></li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>                                    |

| Nazwa przeglądu             | Cel badania   | Źródło finansowania  | Metodyka badania  | Włączone badania   |
|-----------------------------|---|--|---|--|
|                             |   |  | <p>łuszczycą. Badania typu <i>crossover</i> włączano tylko jeśli były dostępne wyniki z pierwszego etapu leczenia. Wykluczano abstrakty opublikowane w doniesieniach konferencyjnych (ze względu na niewystarczającą ilość danych) oraz badania RCT porównujące różne leki biologiczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leczenie biologiczne (ADA, alefacept, anakinra, BRI, cetrolizumab, efalizumab, ETA, INF, golimumab, rytuksymab, siplizumab, onercept, UST)</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy.</li> </ul>  |  |
| <b>Galvan-Banqueri 2013</b> | Przegląd systematyczny i porównanie pośrednie skuteczności leków biologicznych. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.<br><br>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: przegląd systematyczny bazy danych <i>Medline</i> (sierpień 2012), poszukiwano badań klinicznych oceniających skuteczność leków biologicznych zatwierdzonych przez EMA w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie mieli przeciwskazania lub nie tolerowali innego leczenia systemowego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub fototerapią. Poszukiwano badań RCT, z podwójnym zaślepieniem, z bezpośrednim porównaniem dwóch leków (<i>head-to-head</i>) lub z kontrolą placebo, z okresem leczenia trwającym ≥ 12 tygodni. Za punkt końcowy przyjmowano PASI 75 lub opcjonalnie PASI 50 lub PASI 90.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: UST, ADA, INF, ENT.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej, którzy nie wykazywali odpowiedzi na leczenie lub mieli przeciwskazania lub nie tolerowali innego leczenia systemowego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub fototerapią.</li> </ul> | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Igarashi 2012, Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Tsai 2011 (PEARL).</i></li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |
| <b>Igarashi 2013</b>        | Porównawcza analiza kosztów-efektywności stosowania terapii biologicznych u     | Badanie było finansowane ze środków Janssen Pharmaceutical K.K   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przegląd systematyczny stanowiący aktualizację analizy <i>Reich 2012</i>.</li> </ul>   | W porównaniu z publikacją <i>Reich 2012</i> włączono jedno nowe badanie oceniające UST: <i>Igarashi 2012</i> .   |

| Nazwa przeglądu     | Cel badania   | Źródło finansowania   | Metodyka badania  | Włączone badania   |
|---------------------|---|---|---|--|
|                     | pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy w Japonii.   | (koncern Johnson & Johnson).<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: ADA, INF, UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy.</li> </ul>  |  |
| <b>Puig 2014</b>    | Przegląd systematyczny i metaanaliza skuteczności leków biologicznych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do aktualnych rekomendacji Unii Europejskiej. | Badanie było finansowane ze środków zewnętrznych (Janssen-Cilag).<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przegląd systematyczny w bazach danych Medline, EMBASE, <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>. Podano informacje o słowach kluczowych i uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT opublikowane w języku angielskim, w okresie od 1 stycznia 2001 r. do 1 maja 2012 r.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: UST, ADA, ENT, INF.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej.</li> </ul>  | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i>, <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>, <i>Griffiths 2010 (ACCEPT)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione</p>                     |
| <b>Tzellos 2013</b> | Analiza ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie stosowania leków biologicznych anty-IL-12/23 w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej.                              | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukane bazy danych Medline, EMBASE, <i>The Cochrane Skin Group Specialised Register</i>, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> w <i>Cochrane Library</i> oraz <i>SciVerse Scopus</i> do grudnia 2011 r. W celu zidentyfikowania aktualnie trwających badań klinicznych przeszukano stronę <i>US National Institutes of Health Ongoing Trials Register</i> oraz <i>International Clinical Trials Registry WHO</i>. Włączano także doniesienia konferencyjne (<i>ISI Web of Science</i>, <i>Science Citation Index</i>) oraz abstrakty zgłoszone na najważniejszych konferencjach dermatologicznych (<i>Cochrane Skin Group Specialised Register</i>). Włączano badania RCT, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, oceniające lek w monoterapii, które uwzględniały dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych u dorosłych. Podano informacje o słowach kluczowych i uzyskanej liczbie trafień</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne będące przeciwciałami przeciwko IL-12/23: UST, BRI.</li> </ul> | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Igarashi 2012</i>, <i>Krueger 2007</i>, <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i>, <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>, <i>Tsai 2011</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające brakinumabu, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |

| Nazwa przeglądu         | Cel badania  | Źródło finansowania  | Metodyka badania   | Włączone badania   |
|-------------------------|--|--|--|--|
|                         |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą.</li> </ul>   |  |
| <b>Bogaczewicz 2012</b> | Celem badania było określenie efektywności leków biologicznych w łagodzeniu objawów depresyjnych u chorych na łuszczycę. | <p>Badanie było finansowane ze środków funduszu pracy statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukane bazy danych <i>Medline</i> oraz <i>Cochrane Library</i>. Podano informacje o słowach kluczowych Włączano wiarygodne badania RCT z grupą kontrolną, z podwójnym zaślepieniem.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: INF, ENT, ADA, UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na łuszczycę z objawami depresji.</li> </ul>  | <p>Badania oceniające UST: <i>Langley 2010</i>.</p> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>   |
| <b>Kim 2012</b>         | Porównanie skuteczności leków biologicznych stosowanych w terapii łuszczycy.   | <p>Badanie było finansowane ze środków zewnętrznych (grant <i>Galdema Laboratories</i>)</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów.</p>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukano bazę danych <i>PubMed</i>, od 1 stycznia 2003 do 1 czerwca 2011. Podano informacje zastosowanych o słowach kluczowych. Włączano badania RCT, z podwójnym zaślepieniem, z grupą kontrolną.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: ADA, ALE, INF, UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na łuszczycę, z wykluczeniem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz dzieci.</li> </ul>   | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i>, <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>  |
| <b>Lamel 2012</b>       | Porównanie skuteczności leków biologicznych w terapii łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów.                     | <p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukane bazy danych <i>Embase</i>, <i>PubMed</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Web of Science</i> oraz stronę <i>clinicaltrials.gov</i> (od 2000 r. do 30 sierpnia 2011). Podano informacje zastosowanych o słowach kluczowych oraz uzyskanej liczbie trafień.. Włączano badania RCT opublikowane w języku angielskim.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: ENT, INF, ADA, golimumab, UST, ALA, EFA.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów.</li> </ul> | <p>Badania oceniające UST w leczeniu łuszczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Krueger 2007</i>, <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i>, <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>, <i>Tsai 2011</i>.</li> </ul> <p>Ponadto włączono badanie oceniające UST w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów: publikacja <i>Gottlieb 2009</i>.</p> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |
| <b>Lin 2012</b>         | Porównanie skuteczności innych leków biologicznych   | Brak informacji na temat finansowania  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych <i>Medline</i>, <i>Embase</i>,</li> </ul>   | Badania oceniające UST:  |

| Nazwa przeglądu  | Cel badania   | Źródło finansowania   | Metodyka badania  | Włączone badania   |
|--|---|---|---|--|
|  | w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych.   | badania.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.  | <p><i>Cochrane Library</i> oraz na stronie <i>clinicaltrials.gov</i> (od 1 stycznia 1992 r. do 1 lutego 2012 r.). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych oraz uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT opublikowane w języku angielskim.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: ADA, ALE, ETA, INF, UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Griffiths 2010 (ACCEPT)</i>;</li> <li>• <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i>;</li> <li>• <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>                 |
| <b>Lucka 2012</b>  | Przegląd systematyczny i metaanaliza danych oceniająca skuteczność terapii systemowej w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy, ocena długoterminowa. | Badanie było finansowane z grantu Wyeth Pharma.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: Dla publikacji sprzed maja 2005 zaadaptowano strategię wyszukiwania oraz referencje za <i>German Psoriasis Guidelines</i>. Dodatkowo przeszukano bazy <i>Embase</i>, <i>Medline</i>, <i>Cochrane Library</i> w celu aktualizacji danych (od maja 2005 r. do lipca 2011 r.). Podano informacje zastosowanych o słowach kluczowych oraz uzyskanej liczbie trafień. Włączano prospektywne badania kliniczne, opublikowane w języku angielskim i niemieckim.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki systemowe w łuszczycy: acyretyna, cyklosporyna, alefacept, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy.</li> </ul> | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lebwohl 2010</i> i <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i>, <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>                  |
| <b>Reich 2012</b><br><b>(aktualizacja w Igarashi 2013)</b> | Przegląd systematyczny i metaanaliza danych oceniająca skuteczność kliniczną leków biologicznych u chorych na łuszczycę.                                  | Badanie było finansowane przez Jansen-Cilag Ltd.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych <i>Medline</i> i <i>Embase</i> (1 stycznia 1995 – 31 października 2008), <i>Cochrane Library</i>. Przeszukano także strony <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>centerwatch.com</i>, <i>controlled-trials.com</i> oraz <i>clinicaltrials.gov</i> w celu odnalezienia szczegółów dotyczących badań w toku. Poszukiwano również abstraktów doniesień konferencyjnych <i>American Academy of Dermatology (AAD)</i>, <i>Society for Investigative Dermatology (SID)</i>, <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i></li> </ul>  | <p><u>Badania oceniające UST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PHOENIX 1 (Leonardi 2008)</i>, <i>PHOENIX 2 (Papp 2008)</i>, <i>ACCEPT (Griffiths 2010)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |

| Nazwa przeglądu    | Cel badania   | Źródło finansowania   | Metodyka badania  | Włączone badania   |
|--------------------|---|---|---|--|
|                    |   |   | (EADV), <i>International Congress on Psoriasis</i> (ICP). Włączano badania RCT. Podano informacje o uzyskanej liczbie trafień.  |  |
|                    |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: UST, ADA, EFA, ETA, INF.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z łuszczycą.</li> </ul>   |  |
| <b>Thaler 2012</b> | Analiza porównawcza efektywności oraz bezpieczeństwa leków biologicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (JIA), zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), chorobą Crohna (ChL-C), wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy (CU) oraz łuszczycą plackowatą. | Badanie było sfinansowane ze środków zewnętrznych.<br><br>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych <i>PubMed</i>, <i>Embase</i>, <i>CINAHL</i>, <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>, <i>Cochrane Library</i> oraz <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> (od stycznia 2009 do października 2011). Przeszukano także piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz strony <i>US Food and Drug Administration Center of Drug Evaluation and Research</i>. Przeszukiwano również nieopublikowane materiały dostarczone przez podmioty odpowiedzialne. Podano informacje o uzyskanej liczbie trafień.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: abatacept, adalimumab, alefacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, natalizumab, rytuksymab, tocilizumab, and ustekinumab</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z RZS, JIA, ZZSK, ŁZS, ChL-C, CU oraz łuszczycą plackowatą.</li> </ul> | <p><u>Badania oceniające UST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Krueger 2007</i>, <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i>, <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>, <i>Griffiths 2010 (ACCEPT)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p>                                    |
| <b>Wu 2012</b>     | Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-IL 12/23 w leczeniu łuszczycy.  | Badanie było finansowane ze środków zewnętrznych Ministerstwa Edukacji.<br><br>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukano bazy danych <i>Medline</i>, <i>Ovid</i>, <i>Embase</i>, <i>Cochrane Library</i> oraz <i>metaRegister of Controlled Trials</i> (styczeń 2001 – grudzień 2010). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT II i III fazy. Nie wprowadzono ograniczenia na język publikacji ani status publikacji.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: przeciwciała monoklonalne przeciw interleukinie 12/23.</li> </ul>   | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Griffiths 2010 (ACCEPT)</i>, <i>Krueger 2007</i>, <i>Leonardi 2008</i>, <i>Lebwohl 2010 (PHOENIX 1)</i>, <i>Papp 2008</i>, <i>Langley 2010 (PHOENIX 2)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione.</p> |



| Nazwa przeglądu          | Cel badania   | Źródło finansowania  | Metodyka badania   | Włączone badania  |
|--------------------------|---|--|--|---|
|                          |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z łuszczycą.</li> </ul>   |   |
| <b>Ryan 2011</b>         | Przegląd systematyczny i metaanaliza danych, ocena związku terapii biologicznej w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej a występowaniem zdarzeń -sercowo-naczyniowych (MACEs, z ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> ). | <p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.</p> <p>Autorzy zgłosili konflikt interesów</p>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukiwano bazy danych Cochrane Central Registry Trials, Ovid Medline oraz <i>clinicaltrials.gov</i> w celu odnalezienia wszystkich badań RCT dotyczących leków będących przeciwciałami anty-IL 12/23 oraz anty-TNFα (do czerwca 2010 r., aktualizacja wyszukiwania w maju 2011 r.). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: przeciwciała anty-IL 12/23 (UST, BRI) oraz anty-TNFα (ADA, ETA, INF).</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą, dla których były dostępne dane dotyczące występowania MACEs.</li> </ul> | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Igarashi 2010, Krueger 2007, Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Youn 2010</i> (doniesienie konferencyjne).</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione</p> |
| <b>Szepietowski 2011</b> | Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, porównawcza analiza skuteczności klinicznej dostępnych w Polsce leków biologicznych stosowanych w terapii łuszczycy zwyczajnej u osób dorosłych.   | <p>Badanie było sfinansowane ze środków Jansen-Ciliag Polska Sp. z o.o.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukiwano bazy danych PubMed, Embase, The Cochrane Central Registry of Controlled Trials (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 26 stycznia 2011). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: dostępne w Polsce leki biologiczne: ADA, ETA, INF, UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy zwyczajnej.</li> </ul>  | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Griffiths 2010 (ACCEPT), Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2)</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione</p>  |
| <b>de Vires 2013</b>     | Przegląd systematyczny oceniający skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu łuszczycy paznokci.  | <p>Brak informacji na temat finansowania badania.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: do marca 2012 roku, przeszukane bazy danych: <i>Cochrane Skin Specialised Register, Central in The Cochrane Library, MEDLINE</i> (od 1946 r.), EMBASE (od 1974 r.) oraz LILACS (od 1982 r.). Przeszukano także bazy danych badań klinicznych oraz sprawdzono piśmiennictwo pobieranych badań w celu odnalezienia wcześniejszych re-</li> </ul>   | <p>Badania oceniające UST u chorych z łuszczycą plackowatą z wynikami dla łuszczycy plackowatej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Igarashi 2012</i>.</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego rapor-</p>  |



| Nazwa przeglądu      | Cel badania  | Źródło finansowania   | Metodyka badania  | Włączone badania   |
|----------------------|--|---|---|--|
|                      |  |   | <p>ferencji do badań RCT. Podano informacje o słowach kluczowych i uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT oceniające leki w łuszczycy paznokci, w których komparatorem było placebo lub aktywne leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: wszystkie interwencje stosowane w leczeniu łuszczycy paznokci, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy ze zdiagnozowaną łuszczycą paznokci bez stwierdzonych innych schorzeń paznokci. Wykluczano badania dotyczące chorych z łuszczycą krostkową paznokci oraz innymi schorzeniami paznokci przypominającymi łuszczycę paznokci (<i>acropustulosis keratolica</i>, <i>acrodermatitis continua of Hallopeau</i>).</li> </ul> | tu, więc nie zostały wymienione.   |
| <b>Kyriakou 2013</b> | Porównanie skuteczności leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy paznokci. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.<br><br>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukiwano bazy danych Medline i Central (Cochrane Library) (do maja 2013 r.). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji, ani rodzaju badania. Nie kontaktowano się z autorami badań ani ich sponsorami. Wykluczano publikacje dotyczące pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz terapii w skojarzeniu.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne: ADA, ETN, INF, UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy paznokci.</li> </ul>  | <p>Badania oceniające UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie RCT prowadzone u chorych na łuszczycę z zajęciem paznokci: <i>Igarashi 2012</i>;</li> <li>• badania bez randomizacji u chorych na łuszczycę i łuszczycę paznokci: <i>Patsatsi 2013</i>, <i>Rigopoulos 2011</i>;</li> <li>• ocena 1 chorego: <i>Rallis 2010</i>;</li> </ul> <p>Włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, ale nie są one przedmiotem niniejszego raportu, więc nie zostały wymienione</p> |

ADA – adalimumab; ALE – alefacept; BRI – briakinumab; CSA – cyklosporyna; DMAR – leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease-modifying antirheumatic drugs*); EFA – efalizumab; ETN – etanercept; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. *incremental-cost-effectiveness ratio*); MACEs – główne zdarzenia związane z układem naczyniowo-sercowym (z ang. *major adverse cardiovascular events*); MTX – metotreksat; UST – ustekinumab.

Tabela 11. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną ustekinumabu u chorych z łuszczycą plackowatą.

| Nazwa przeglądu | Cel badania  | Źródło finansowania   | Metodyka badania   | Włączone badania  | Najważniejsze wyniki  | Wnioski  |
|-----------------|--|---|--|---|---|--|
| <b>Liu 2014</b> | Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej. | Brak informacji na temat finansowania badania.<br>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych: przeszukiwano bazy danych <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, <i>Medline</i>, <i>PubMed</i> (do listopada 2013 włącznie). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień.</li> <li>Oceniana interwencja: UST.</li> <li>Oceniana populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą z oceną PASI.</li> </ul> | <p><b>Badania oceniające UST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Krueger 2007</i>;</li> <li><i>Leonardii 2008 (PHOENIX 1)</i>;</li> <li><i>Paap 2008 (PHOENIX 2)</i>;</li> <li><i>Tsai 2011 (PEARL)</i>;</li> <li><i>Zhu 2013 (LOTUS)</i>;</li> <li><i>Igarashi 2012</i>.</li> </ul> | <p><b>Ocena skuteczności</b></p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównaniu pacjentów włączonych do poszczególnych badań (liczba przypadków, wiek, proporcja płci, średnie PASI, liczba pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów).</p> <p>Łączna analiza 6 badań: UST w dawce 45 mg wykazuje lepszy efekt terapeutyczny w porównaniu z placebo: prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 istotnie większe w grupie UST <math>p &lt; 0,00001</math>, RR = 13,76 (95% CI: 8,37; 22,60).</p> <p>Łączna analiza 4 badań: UST w dawce 90 mg wykazuje lepszy efekt terapeutyczny w porównaniu z placebo: prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 istotnie większe w grupie UST <math>p &lt; 0,00001</math>, RR = 20,41 (95% CI: 13,98; 29,80).</p> <p>UST w dawce 90 mg wykazuje lepszy efekt terapeutyczny niż UST w dawce 45 mg: <math>p &lt; 0,01</math>, RR = 0,92 (95% CI: 0,86; 0,98).</p> <p><b>Ocena bezpieczeństwa (w 12. tygodniu)</b></p> <p>Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania AEs takich jak ból głowy (<math>p = 0,17</math>), zakażeń górnych dróg oddechowych (<math>p = 0,51</math>), zapalenie nosa i gardła (<math>p = 0,19</math>) pomiędzy pacjentami leczonymi UST w dawce 45 mg a otrzymującymi placebo. Stwierdzono znamienne wyższą częstość występowania zakażeń w grupie UST w dawce 45 mg niż w grupie placebo (<math>p = 0,02</math>).</p> <p>Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania AEs takich jak ból głowy (<math>p = 0,22</math>), zakażenia górnych dróg oddechowych (<math>p = 0,60</math>), zapalenie nosa i gardła (<math>p = 0,94</math>), zakażenia (<math>p = 0,68</math>), poważne zakażenia (<math>p = 0,89</math>), zdarzenia sercowo-naczyniowe (<math>p = 0,87</math>), nowotwory złośliwe (<math>p = 0,55</math>) pomiędzy grupą UST w dawce 90 mg a placebo.</p> <p>Nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania AEs takich jak ból głowy (<math>p = 0,89</math>), zakażenia (<math>p = 0,37</math>), poważne zakażenia (<math>p = 0,15</math>), zdarzenia naczyniowo-sercowe (<math>p = 0,48</math>), nowotwory złośliwe (<math>p = 0,69</math>) pomiędzy grupą UST w dawce 45 mg a grupą UST w dawce 90 mg.</p> | <p>Ustekinumab (w dawce 45 mg i 90 mg) jest skuteczny w leczeniu łuszczycy a efekt terapeutyczny jest dodatnio skorelowany z dawką leku.</p> <p>Nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania AEs takich jak ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych i zapalenie nosa i gardła pomiędzy grupami UST w dawce 45mg lub 90 mg a grupą placebo.</p> <p>Częstość występowania zakażeń była wyższa w grupie UST w dawce 45 mg w porównaniu z placebo, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy częstością tego AEs pomiędzy grupą UST w dawce 90 mg a placebo.</p> <p>W związku z tym nie można określić, czy ustekinumab zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń.</p> |

| Nazwa przeglądu  | Cel badania   | Źródło finansowania  | Metodyka badania  | Włączone badania   | Najważniejsze wyniki   | Wnioski   |
|------------------|---|--|---|--|--|---|
| <b>Meng 2014</b> | Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu łuszczycy. | Badanie było finansowane przez Guangxi Zhuang Autonomous Region Science And Technology Hall (grant nr 1140003B-86).<br>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny i metaanaliza danych: przeszukiwano bazy danych Cochrane Library, PubMed, Embase, Chinese BioMedical Literature Database, China National Knowledge Infrastructure, WANG-FANG, Chinese Social Sciences Citation Index (do 1 sierpnia 2013 r.). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT. Nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.</li> <li>Oceniana interwencja: UST.</li> <li>Oceniana populacja: chorzy z łuszczycą.</li> </ul> | <p><u>Badania oceniające UST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PHOENIX 1: <i>Leonardi 2008, Kimball 2012;</i></li> <li>PHOENIX 2: <i>Papp 2008, Papp 2013;</i></li> <li>wyniki łączne dla badań II/III fazy: <i>Guenther 2011, Lebwohl 2012;</i></li> <li><i>Krueger 2007;</i></li> <li><i>Igarashi 2012;</i></li> <li><i>PEARL: Tsai 2011.</i></li> </ul> | <p><b>PASI 50</b></p> <p>W okresie 12 tygodni terapii wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 50 w obu grupach UST (45 mg i 90 mg) w porównaniu z placebo: odpowiednio RR = 7,59 (95% CI: 5,66; 10,17) i RR = 8,22 (95% CI: 5,93; 11,39), <math>p &lt; 0,001</math> dla obu porównań. Porównanie obu dawek UST nie wykazało znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego: <math>p = 0,28</math>; RR = 0,96 (95% CI 0,90; 1,03).</p> <p><b>PASI 75</b></p> <p>W okresie 12 tygodni terapii wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w obu grupach UST (45 mg i 90 mg) w porównaniu z placebo: odpowiednio RR = 18,28 (95% CI: 12,76; 26,17) i RR = 20,21 (95% CI: 13,85; 29,49), <math>p &lt; 0,001</math> dla obu porównań. Nie odnotowano znamienych różnic w odsetku pacjentów osiągających PASI 75 pomiędzy dwoma grupami leczonymi ustekinumabem: <math>p = 0,06</math>; RR = 0,94 (95% CI: 0,87; 1,00).</p> <p><b>PASI 90</b></p> <p>W okresie 12. tygodni wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo PASI 90 w obu grupach UST (45 mg i 90 mg) w porównaniu z placebo: odpowiednio RR = 21,51 (95% CI: 10,22; 45,28) i RR = 18,77 (95% CI: 8,38; 42,04); <math>p &lt; 0,001</math> dla obu porównań. Nie odnotowano znamienych różnic w odsetku pacjentów osiągających PASI 90 pomiędzy dwoma grupami leczonymi ustekinumabem: <math>p = 0,49</math>, RR = 1,07 (95% CI: 0,88; 1,32).</p> <p><b>PGA</b></p> <p>W okresie 12. tygodni wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku PGA w obu grupach UST (45 mg i 90 mg) w porównaniu z placebo: odpowiednio RR = 64,90 (95% CI: 18,69; 225,33) i RR = 85,78 (95% CI: 21,35; 344,63). Nie odnotowano znamienych różnic w odsetku pacjentów uzyskujących poprawę wyniku PGA pomiędzy dwoma grupami leczonymi ustekinumabem: <math>p = 0,07</math>, RR = 0,84 (95% CI: 0,69, 1,02).</p> <p><b>DLQI 0 lub 1</b></p> <p>W okresie 12. tygodni wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku DLQI 0 lub 1 w obu grupach UST (45 mg i 90</p> | <p>UST może łagodzić objawy łuszczycy oraz poprawiać HRQoL chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy (na podstawie wyników porównania z placebo dla PASI 50, PASI 75, PASI 90, PGA, DLQI 0 lub 1).</p> <p>W krótkim okresie terapii (12 tyg.) nie wykazano różnic pomiędzy dwoma stosowanymi dawkami leku (dla PASI 50, PASI 75, PASI 90, PGA czy DLQI 0 lub 1).</p> <p>Nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania AEs pomiędzy dwoma dawkami leku po 12 tygodniach oraz po 3 latach leczenia. Nie zaobserwowano także różnic pomiędzy częstości występowania SAEs (w tym poważnych zakażeń, NMSC) pomiędzy grupami leczonymi różnymi dawkami ustekinumabu po 12 tygodniach oraz po 3 latach stosowania terapii.</p> <p>Długoterminowy okres terapii (5 lat) jest zwią-</p> |

| Nazwa przeglądu | Cel badania | Źródło finansowania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki   | Wnioski   |
|-----------------|-------------|---------------------|------------------|------------------|--|---|
|                 |             |                     |                  |                  | <p>mg) w porównaniu z placebo: odpowiednio RR = 12,66 (95% CI: 8,86; 18,10) i RR = 12,87 (95% CI: 9,01; 18,40), <math>p &lt; 0,001</math>. Nie odnotowano znamiennych różnic w odsetku pacjentów uzyskujących wynik DLQI 0 lub 1 pomiędzy dwoma grupami leczonymi ustekinumabem: <math>p = 0,59</math>, RR = 0,97 (95% CI: 0,88; 1,07).</p> <p>Wyniki po 64 tygodniach terapii prezentowano w badaniu <i>Igarashi 2012</i>: odsetek pacjentów osiągających DLQI 0 lub 1 był istotnie wyższy w obu grupach UST (45 mg oraz 90 mg) w porównaniu z placebo: odpowiednio <math>p = 0,01</math>, RR = 11,88 (95% CI: 1,68; 83,91) i <math>p = 0,02</math>, RR = 11,07 (95% CI: 1,56; 78,59). Nie odnotowano znamiennych różnic między dwoma dawkami UST w odsetku pacjentów uzyskujących DLQI 0 lub 1 (<math>p = 0,77</math>, RR = 1,07 [95% CI: 0,67; 0,77]).</p> <p style="text-align: center;"><b>AEs</b></p> <p>Częstość AEs była wyższa w grupie UST w dawce 45 mg niż dla leczonych placebo, włączając ból głowy i pleców. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia nosa i gardła, bólu stawów pomiędzy tymi grupami. Częstość występowania bólu głowy była wyższa w grupie UST w dawce 90 mg niż w grupie placebo. Nie odnotowano znamiennych różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła i nosa, bólu pleców lub stawów pomiędzy grupami z różnymi dawkami UST.</p> <p>W publikacji <i>Papp 2013</i> przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w 3-letnim oraz 5-letnim okresie leczenia. Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła i nosa, bólu pleców lub stawów pomiędzy grupami, zarówno UST vs placebo, jak i pomiędzy obydwooma dawkami leku.</p> <p style="text-align: center;"><b>SAEs (poważne AEs)</b></p> <p>Nie odnotowano znamiennych różnic w częstości występowania zakażeń (w tym poważnych zakażeń) pomiędzy obydwooma grupami UST a placebo. Nie wykazano również istotnych różnic w częstości zakażeń, NMCS dla porównania UST 90 mg vs placebo i porównania obu dawek leku.</p> <p>W publikacji <i>Kimball 2012</i> przedstawiono ocenę częstości występowania SAEs w 3-letnim okresie terapii. Nie stwierdzono znamiennych</p> | <p>zany z większym ryzykiem wystąpienia NMSC w porównaniu z placebo. Częstość AEs i SAEs nie różniła się znamienne pomiędzy grupami leczonymi różnymi dawkami UST oraz placebo, z wyjątkiem bólu głowy i pleców. Porównanie częstości występowania AEs we wszystkich grupach w perspektywie czasowej wskazuje, że dłuższy czas ekspozycji nie ma wpływu na częstość występowania danego AEs.</p> <p><u>Wniosek ogólny:</u><br/>Ustekinumab wydaje się być bezpieczną oraz skuteczną opcją terapeutyczną nawet podczas długiego czasu leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy.</p> |

| Nazwa przeglądu                                    | Cel badania   | Źródło finansowania  | Metodyka badania   | Włączone badania  | Najważniejsze wyniki   | Wnioski  |     |         |         |                          |            |            |                                |            |            |                          |   |          |                                    |          |                                   |  |   |   |   |
|--|---|--|--|---|--|--|-----|---------|---------|--------------------------|------------|------------|--------------------------------|------------|------------|--------------------------|---|----------|------------------------------------|----------|-----------------------------------|--|---|---|---|
| Kumar 2013   | Długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych;<br>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny: przeszukiwano bazy danych PubMed oraz Medline (do kwietnia 2013 r.). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień.. Włączano publikacje w języku angielskim.. Włączano nieopublikowane materiały otrzymane od firmy Jansen (dodatkowe dane do bezpieczeństwa).</li> <li>Oceniana interwencja: UST.</li> <li>Oceniana populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą.</li> </ul> | <p><b>Badania oceniające UST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania I fazy: <i>Kauffman 2004, Gottlieb 2007;</i></li> <li>badanie II fazy: <i>Krueger 2007;</i></li> <li>badania III fazy: <i>PHOENIX 1 (Leonardi 2008), PHOENIX 2 (Papp 2008), ACCEPT (Griffiths 2010), PEARL (Tsai 2011).</i></li> </ul> <p>Włączano również opracowania dotyczące bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu: <i>Gordon 2011a, Gratton 2011, Grilajava 2011, Igarashi 2012, Reich 2012, Papp 2013, Tsai 2012, Young 2012,</i></p> | <p>różnic w ich częstości pomiędzy grupami leczonymi różnymi dawkami ustekinumabu (45mg oraz 90 mg), włączając w to zakażenia, w tym poważne zakażenia oraz NMSC.</p> <p>W publikacji <i>Papp 2013</i> przedstawiono ocenę częstości występowania SAEs w 5-letnim okresie terapii. Nie odnotowano znamienych różnic w ich częstości pomiędzy grupami leczonymi różnymi dawkami ustekinumabu (45mg oraz 90 mg) a placebo, włączając w to poważne zakażenia, ale nie NMSC.</p> | <p><b>Ocena bezpieczeństwa</b></p> <p>W badaniach I fazy (<i>Kauffman 2004</i> oraz <i>Gottlieb 2007</i>), oceniających krótkoterminowe bezpieczeństwo UST, nie stwierdzono SAEs a większość AEs miała łagodne nasilenie. W niniejszym raporcie badania te nie zostały włączone ze względu na nieprawidłowe dawkowanie leku (niezgodne z ChPL).</p> <p>W badaniu II fazy (<i>Krueger 2007</i>) AEs raportowano u 79% pacjentów otrzymujących UST oraz u 72% chorych z grupy placebo (p = 0,19), a SAEs zaobserwowano odpowiednio u 4% i 1% chorych (p = 0,69).</p> <p>W badaniach <i>PHOENIX 1 i 2</i> (do końca 52. tygodnia) nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką leku a częstością AEs, SAEs czy AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Najczęściej występującym SAEs w trakcie stosowania ustekinumabu były zakażenia oraz zaburzenia pracy serca (u 0,7% pacjentów).</p> <p>W badaniu <i>PEARL</i> uzyskano podobne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania UST (przedstawione poniżej).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>UST</th> <th>placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEs (w okresie 12. tyg.)</td> <td>40 (65,6%)</td> <td>42 (70,0%)</td> </tr> <tr> <td>Zakażenia (w okresie 12. tyg.)</td> <td>20 (32,8%)</td> <td>14 (23,3%)</td> </tr> <tr> <td>SAEs w ciągu 12 tygodni.</td> <td>0</td> <td>2 (3,3%)</td> </tr> <tr> <td>SAEs (w okresie między 12. a 36. )</td> <td>2 (3,4%)</td> <td>5 (9,1%) (którzy przeszli na UST)</td> </tr> <tr> <td>Zgony, nowotwory oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu <i>ACCEPT</i> uzyskano podobne wyniki dotyczące oceny bez-</p> |     | UST     | placebo | AEs (w okresie 12. tyg.) | 40 (65,6%) | 42 (70,0%) | Zakażenia (w okresie 12. tyg.) | 20 (32,8%) | 14 (23,3%) | SAEs w ciągu 12 tygodni. | 0 | 2 (3,3%) | SAEs (w okresie między 12. a 36. ) | 2 (3,4%) | 5 (9,1%) (którzy przeszli na UST) | Zgony, nowotwory oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe | 0 | 0 | <p>Wyniki badań potwierdzają, że ustekinumab charakteryzuje się lepszą skutecznością w porównaniu z tradycyjnymi terapiami. Ustekinumab nie zwiększa ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych – w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Ustekinumab stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z brakiem odpowiedzi lub tolerancji innych form leczenia, dawkowanie leku jest dogodniejsze niż innych terapii, co może korzystnie wpływać na stosowanie się do zaleceń lekarskich.</p> |
|  |   |  |  |   |  |  | UST | placebo |         |                          |            |            |                                |            |            |                          |   |          |                                    |          |                                   |  |   |   |   |
| AEs (w okresie 12. tyg.)                           | 40 (65,6%)  | 42 (70,0%)   |  |   |  |  |     |         |         |                          |            |            |                                |            |            |                          |   |          |                                    |          |                                   |  |   |   |   |
| Zakażenia (w okresie 12. tyg.)                     | 20 (32,8%)  | 14 (23,3%)   |  |   |  |  |     |         |         |                          |            |            |                                |            |            |                          |   |          |                                    |          |                                   |  |   |   |   |
| SAEs w ciągu 12 tygodni.                           | 0   | 2 (3,3%)   |  |   |  |  |     |         |         |                          |            |            |                                |            |            |                          |   |          |                                    |          |                                   |  |   |   |   |
| SAEs (w okresie między 12. a 36. )                 | 2 (3,4%)  | 5 (9,1%) (którzy przeszli na UST)  |  |   |  |  |     |         |         |                          |            |            |                                |            |            |                          |   |          |                                    |          |                                   |  |   |   |   |
| Zgony, nowotwory oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe | 0   | 0  |  |   |  |  |     |         |         |                          |            |            |                                |            |            |                          |   |          |                                    |          |                                   |  |   |   |   |

| Nazwa przeglądu                    | Cel badania             | Źródło finansowania     | Metodyka badania | Włączone badania   | Najważniejsze wyniki  | Wnioski |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|--|---|---------|-----------|-----------|-----|-----|-----------|-------------|-----------|------|----------|----------|----------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|-------|---|---|---|--|-----------|-----------|---------|-----|------------|------------|------------|------|---|----------|----------|--------------------------------|-----------|---|----------|-----------|------------|------------|-----------|-------|---|---|----------|--|-------------------------|-------------------------|----------------|------|------|-----------|-------|------|-------------------------|------|------|------------------------------------|------|------|--|
|                                    |                         |                         |                  | <p>oraz porównujące ustekinumab z innymi lekami biologicznymi: <i>Pariser 2011, Leonardi 2011, Menter 2008.</i></p> <p>Ponadto włączono nieopublikowane dane pochodzące od firmy Jansen.</p> | <p>pieczeństwa stosowania ustekinumabu (przedstawiono poniżej). Porównywano UST w dawce 45 mg i 90 mg z ETN. W niniejszym raporcie ETN nie stanowił komparatora, więc badanie to zostało wykluczone z analizy.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>UST 45 mg</th> <th>UST 90 mg</th> <th>ETN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEs</td> <td>138 (66%)</td> <td>240 (69,2%)</td> <td>243 (70%)</td> </tr> <tr> <td>SAEs</td> <td>4 (1,9%)</td> <td>4 (1,2%)</td> <td>4 (1,2%)</td> </tr> <tr> <td>zakażenia</td> <td>64 (30,6%)</td> <td>103 (29,7%)</td> <td>101 (29,1%)</td> </tr> <tr> <td>poważne zakażenia</td> <td>18 (8,6%)</td> <td>33 (9,5%)</td> <td>34 (9,8%)</td> </tr> <tr> <td>MACEs</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu <i>Igarashi 2012</i> (japońska populacja), którym porównywano UST w dawkach 45 oraz 90 mg z placebo, zaobserwowano podobne rezultaty (przedstawiono poniżej).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>UST 45 mg</th> <th>UST 90 mg</th> <th>placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEs</td> <td>42 (65,6%)</td> <td>37 (59,7%)</td> <td>21 (65,6%)</td> </tr> <tr> <td>SAEs</td> <td>0</td> <td>3 (4,8%)</td> <td>2 (6,3%)</td> </tr> <tr> <td>wzrost stężenia trójglicerydów</td> <td>7 (10,9%)</td> <td>0</td> <td>1 (3,1%)</td> </tr> <tr> <td>zakażenia</td> <td>13 (20,3%)</td> <td>15 (24,2%)</td> <td>6 (18,8%)</td> </tr> <tr> <td>MACEs</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (3,1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>W publikacji <i>Reich 2012</i> przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa UST z badań (<i>PHOENIX 1 i 2, ACCEPT, bad. II fazy</i>) w 4-letnim okresie obserwacji. (przedstawione poniżej, skumulowana częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>UST 45 mg<br/>(n = 1319)</th> <th>UST 90 mg<br/>(n = 1992)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N pacjento-lat</td> <td>2857</td> <td>3934</td> </tr> <tr> <td>zakażenia</td> <td>101,7</td> <td>95,5</td> </tr> <tr> <td>zapalenie nosa i gardła</td> <td>24,3</td> <td>24,1</td> </tr> <tr> <td>zakażenia górnych dróg oddechowych</td> <td>19,8</td> <td>17,5</td> </tr> </tbody> </table> |         | UST 45 mg | UST 90 mg | ETN | AEs | 138 (66%) | 240 (69,2%) | 243 (70%) | SAEs | 4 (1,9%) | 4 (1,2%) | 4 (1,2%) | zakażenia | 64 (30,6%) | 103 (29,7%) | 101 (29,1%) | poważne zakażenia | 18 (8,6%) | 33 (9,5%) | 34 (9,8%) | MACEs | 0 | 0 | 0 |  | UST 45 mg | UST 90 mg | placebo | AEs | 42 (65,6%) | 37 (59,7%) | 21 (65,6%) | SAEs | 0 | 3 (4,8%) | 2 (6,3%) | wzrost stężenia trójglicerydów | 7 (10,9%) | 0 | 1 (3,1%) | zakażenia | 13 (20,3%) | 15 (24,2%) | 6 (18,8%) | MACEs | 0 | 0 | 1 (3,1%) |  | UST 45 mg<br>(n = 1319) | UST 90 mg<br>(n = 1992) | N pacjento-lat | 2857 | 3934 | zakażenia | 101,7 | 95,5 | zapalenie nosa i gardła | 24,3 | 24,1 | zakażenia górnych dróg oddechowych | 19,8 | 17,5 |  |
|                                    | UST 45 mg               | UST 90 mg               | ETN              |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| AEs                                | 138 (66%)               | 240 (69,2%)             | 243 (70%)        |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| SAEs                               | 4 (1,9%)                | 4 (1,2%)                | 4 (1,2%)         |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| zakażenia                          | 64 (30,6%)              | 103 (29,7%)             | 101 (29,1%)      |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| poważne zakażenia                  | 18 (8,6%)               | 33 (9,5%)               | 34 (9,8%)        |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| MACEs                              | 0                       | 0                       | 0                |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
|                                    | UST 45 mg               | UST 90 mg               | placebo          |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| AEs                                | 42 (65,6%)              | 37 (59,7%)              | 21 (65,6%)       |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| SAEs                               | 0                       | 3 (4,8%)                | 2 (6,3%)         |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| wzrost stężenia trójglicerydów     | 7 (10,9%)               | 0                       | 1 (3,1%)         |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| zakażenia                          | 13 (20,3%)              | 15 (24,2%)              | 6 (18,8%)        |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| MACEs                              | 0                       | 0                       | 1 (3,1%)         |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
|                                    | UST 45 mg<br>(n = 1319) | UST 90 mg<br>(n = 1992) |                  |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| N pacjento-lat                     | 2857                    | 3934                    |                  |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| zakażenia                          | 101,7                   | 95,5                    |                  |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| zapalenie nosa i gardła            | 24,3                    | 24,1                    |                  |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |
| zakażenia górnych dróg oddechowych | 19,8                    | 17,5                    |                  |  |   |         |           |           |     |     |           |             |           |      |          |          |          |           |            |             |             |                   |           |           |           |       |   |   |   |  |           |           |         |     |            |            |            |      |   |          |          |                                |           |   |          |           |            |            |           |       |   |   |          |  |                         |                         |                |      |      |           |       |      |                         |      |      |                                    |      |      |  |

| Nazwa przeglądu                   | Cel badania          | Źródło finansowania  | Metodyka badania     | Włączone badania | Najważniejsze wyniki  | Wnioski                       |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|---|-------------------------------|-----------|-----------|-------------------|----------------|------|-----------|------|-----|-------|-------|-------|-----------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-------|------|------|------|-----------------------------------|-----|-----|-----|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
|                                   |                      |                      |                      |                  | <table border="1"> <tr> <td>zdarzenia -sercowo-naczyniowe</td> <td>1,0</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>poważne zakażenia</td> <td>0,7</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>nowotwory</td> <td>0,6</td> <td>0,6</td> </tr> </table>   | zdarzenia -sercowo-naczyniowe | 1,0       | 1,3       | poważne zakażenia | 0,7            | 1,2  | nowotwory | 0,6  | 0,6 |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| zdarzenia -sercowo-naczyniowe     | 1,0                  | 1,3                  |                      |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| poważne zakażenia                 | 0,7                  | 1,2                  |                      |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| nowotwory                         | 0,6                  | 0,6                  |                      |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
|                                   |                      |                      |                      |                  | <p>W publikacji <i>Papp 2013</i> przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa UST w 5-letnim okresie obserwacji (przedstawiono poniżej, częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>UST 45 mg</th> <th>UST 90 mg</th> <th>UST 45/90 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N pacjento-lat</td> <td>3766</td> <td>5232</td> <td>8998</td> </tr> <tr> <td>AEs</td> <td>242,6</td> <td>225,3</td> <td>232,6</td> </tr> <tr> <td>zakażenia</td> <td>89,8</td> <td>84,1</td> <td>86,5</td> </tr> <tr> <td>SAEs</td> <td>7,0</td> <td>7,2</td> <td>7,1</td> </tr> <tr> <td>zgony</td> <td>0,13</td> <td>0,29</td> <td>0,22</td> </tr> <tr> <td>zakończenie leczenia z powodu AEs</td> <td>2,4</td> <td>2,5</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>poważne zakażenia</td> <td>0,98<br/>(0,69; 1,35)</td> <td>1,19<br/>(0,91; 1,52)</td> <td>1,10<br/>(0,89; 1,34)</td> </tr> <tr> <td>MACEs</td> <td>0,56<br/>(0,35; 0,85)</td> <td>0,36<br/>(0,22; 0,57)</td> <td>0,44<br/>(0,32; 1,34)</td> </tr> <tr> <td>NMSC</td> <td>0,64<br/>(0,41; 0,95)</td> <td>0,44<br/>(0,28; 0,66)</td> <td>0,52<br/>(0,39; 0,70)</td> </tr> <tr> <td>nowotwory inne niż NMCS</td> <td>0,59<br/>(0,37; 0,89)</td> <td>0,61<br/>(0,42; 0,87)</td> <td>0,60<br/>(0,45; 0,78)</td> </tr> </tbody> </table> |                               | UST 45 mg | UST 90 mg | UST 45/90 mg      | N pacjento-lat | 3766 | 5232      | 8998 | AEs | 242,6 | 225,3 | 232,6 | zakażenia | 89,8 | 84,1 | 86,5 | SAEs | 7,0 | 7,2 | 7,1 | zgony | 0,13 | 0,29 | 0,22 | zakończenie leczenia z powodu AEs | 2,4 | 2,5 | 2,4 | poważne zakażenia | 0,98<br>(0,69; 1,35) | 1,19<br>(0,91; 1,52) | 1,10<br>(0,89; 1,34) | MACEs | 0,56<br>(0,35; 0,85) | 0,36<br>(0,22; 0,57) | 0,44<br>(0,32; 1,34) | NMSC | 0,64<br>(0,41; 0,95) | 0,44<br>(0,28; 0,66) | 0,52<br>(0,39; 0,70) | nowotwory inne niż NMCS | 0,59<br>(0,37; 0,89) | 0,61<br>(0,42; 0,87) | 0,60<br>(0,45; 0,78) |  |
|                                   | UST 45 mg            | UST 90 mg            | UST 45/90 mg         |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| N pacjento-lat                    | 3766                 | 5232                 | 8998                 |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| AEs                               | 242,6                | 225,3                | 232,6                |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| zakażenia                         | 89,8                 | 84,1                 | 86,5                 |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| SAEs                              | 7,0                  | 7,2                  | 7,1                  |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| zgony                             | 0,13                 | 0,29                 | 0,22                 |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| zakończenie leczenia z powodu AEs | 2,4                  | 2,5                  | 2,4                  |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| poważne zakażenia                 | 0,98<br>(0,69; 1,35) | 1,19<br>(0,91; 1,52) | 1,10<br>(0,89; 1,34) |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| MACEs                             | 0,56<br>(0,35; 0,85) | 0,36<br>(0,22; 0,57) | 0,44<br>(0,32; 1,34) |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| NMSC                              | 0,64<br>(0,41; 0,95) | 0,44<br>(0,28; 0,66) | 0,52<br>(0,39; 0,70) |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
| nowotwory inne niż NMCS           | 0,59<br>(0,37; 0,89) | 0,61<br>(0,42; 0,87) | 0,60<br>(0,45; 0,78) |                  |   |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |
|                                   |                      |                      |                      |                  | <p>W badaniu <i>Tsai 2012</i> stwierdzono reaktywację gruźlicy utajonej u 101 z 2898 pacjentów niebędących Azjatami i 66 z 279 Azjatów, którym podawano ustekinumab.</p> <p>Dane post-marketingowe: w danych dostarczonych przez firmę Jansen podano informację o zgłoszonych przypadkach zaburzeń układu immunologicznego, w tym obrzęku naczynioruchowego i reakcji związanych z nadwrażliwością (w tym wysypki czy pokrzywki).</p> <p>W publikacji przedstawiono zbiorcze porównanie częstości AEs, w okresie 5 lat terapii, u chorych leczonych UST oraz innymi lekami</p>  |                               |           |           |                   |                |      |           |      |     |       |       |       |           |      |      |      |      |     |     |     |       |      |      |      |                                   |     |     |     |                   |                      |                      |                      |       |                      |                      |                      |      |                      |                      |                      |                         |                      |                      |                      |  |



| Nazwa przeglądu | Cel badania | Źródło finansowania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki | Wnioski |
|-----------------|-------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------|---------|
|-----------------|-------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------|---------|

biologicznymi zatwierdzonymi przez FDA (przedstawiono poniżej, częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat).

|                                      | ETA                 | ADA                  | INF                | UST               |
|--------------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| Data zatwierdzenia przez FDA         | 2004                | 208                  | 2006               | 2009              |
| N chorych                            | 4410                | 3010                 | 1373               | 3117              |
| Badanie                              | <i>Pariser 2011</i> | <i>Leonardi 2011</i> | <i>Menter 2008</i> | <i>Reich 2012</i> |
| Okres obserwacji [w latach]          | 3                   | 5                    | 1                  | 5                 |
| SAEs                                 | 7,9                 | 8,36                 | n/a                | 7,11              |
| poważne zakażenia                    | 1,20                | 1,65                 | 1,82               | 1,10              |
| NMSC                                 | 1,05                | 0,70                 | n/a                | 0,52              |
| inne nowotwory                       | 0,63                | 0,72                 | 0,18               | 0,62              |
| poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe | n/a                 | 0,36                 | n/a                | 0,37              |

|   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
| <p><b>Tan 2011</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy.</p> | <p>Badanie było finansowane ze środków Lanzhou University. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych: przeszukano bazy danych Medline, The Cochrane Library, Embase, CNKI, CBM, VIP, Wanfang Database (do marca 2009). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i uzyskanej liczbie trafień. Przeszukano także referencje badań pierwotnych.</li> </ul> | <p><b>Badania oceniające PASI 75</b></p> <p><u>UST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Krueger 2007;</i></li> <li><i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1);</i></li> <li><i>Papp 2008 (PHOENIX 2).</i></li> </ul> <p>We wszystkich badaniach przedstawiono prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w 12. tygodniu leczenia.</p> <p><u>UST 45 mg vs UST 90 mg:</u> istotne statystycznie różnice, RR = 0,92 (95% CI: 0,86; 0,99), p = 0,02.</p> <p><u>UST 45 mg vs placebo:</u> istotne statystycznie różnice, RR = 19,90 (95% CI: 13,38; 29,60), p &lt; 0,00001.</p> <p><u>UST 90 mg vs placebo:</u> istotne statystycznie różnice, RR = 21,56 (95% CI: 14,51; 32,04), p &lt; 0,00001.</p> <p><b>PASI</b></p> <p>We wszystkich badaniach przedstawiono prawdopodobieństwo uzyskania PASI w 12. tygodniu leczenia.</p> <p><u>UST 45 mg vs placebo:</u> nie odnotowano znamienych różnic, WMD = 33,07 (95% CI: -8,76; 74,91).</p> <p><u>UST 90 mg vs placebo:</u> nie odnotowano znamienych różnic, WMD = 35,45 (95% CI: -9,39; 80,28).</p> | <p>Na podstawie wyników odnalezionych badań można stwierdzić, że UST w porównaniu z placebo istotnie bardziej łagodzi objawy łuszczycy i poprawia jakość życia chorych.</p> <p>Lek charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa (nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania AEs oraz SAEs w grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu do pla-</p> |
|---|--|---|---|---|

| Nazwa przeglądu | Cel badania | Źródło finansowania | Metodyka badania   | Włączone badania | Najważniejsze wyniki  | Wnioski  |
|-----------------|-------------|---------------------|--|------------------|---|--|
|                 |             |                     | <p>Włączano badania RCT porównujące skuteczność ustekinumabu vs placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: UST.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą, zdiagnozowaną <math>\geq 6</math> miesięcy wcześniej, z PASI <math>\geq 12</math>, którzy byli kandydatami do leczenia fototerapią lub leczeniem systemowym.</li> </ul> |                  | <p><b>PGA</b></p> <p>We wszystkich badaniach przedstawiono prawdopodobieństwo poprawy wyniku PGA w 12. tygodniu leczenia.</p> <p><u>UST 45 mg vs UST 90 mg</u>: nie odnotowano znamienych różnic, RR = 0,84 (95% CI: 0,69; 1,02).</p> <p>W dwóch publikacjach, <i>Papp 2008</i> i <i>Leonardi 2008</i>, przedstawiono prawdopodobieństwo poprawy wyniku PGA w 28. tygodniu leczenia.</p> <p><u>UST 45 mg vs UST 90 mg</u>: istotne statystycznie różnice, RR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,82).</p> <p><b>DLQI 0 lub 1</b></p> <p>We wszystkich badaniach przedstawiono prawdopodobieństwo uzyskania wyniku DLQI 0 lub 1 w 12. tygodniu leczenia.</p> <p><u>UST 45 mg vs UST 90 mg</u>: nie odnotowano znamienych różnic, RR = 0,98 (95% CI: 0,89; 1,08).</p> <p>W dwóch publikacjach, <i>Papp 2008</i> i <i>Leonardi 2008</i>, przedstawiono prawdopodobieństwo uzyskania wyniku DLQI 0 lub 1 w 28. tygodniu leczenia.</p> <p><u>UST 45 mg vs UST 90 mg</u>: nie odnotowano znamienych różnic, RR = 0,92 (95% CI: 0,79; 1,07).</p> <p><b>AEs</b></p> <p><u>UST 45 mg vs UST 90 mg</u>: nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania najczęstszych AEs, w tym bólu głowy RR = 1,03 (95% CI: 0,69; 1,53), p = 0,89; zakażeń górnych dróg oddechowych RR = 1,09 (95% CI: 0,76; 1,57), p = 0,64; zapalenie nosa i gardła RR = 1,14 (95% CI: 0,79; 1,65), p = 0,47.</p> <p><u>UST 45 mg vs placebo</u>: nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania najczęstszych AEs, w tym bólu głowy RR = 1,35 (95% CI: 0,88; 2,07), p = 0,17; zakażeń górnych dróg oddechowych RR = 1,21 (95% CI: 0,83; 1,76), p = 0,33; zapalenie nosa i gardła RR = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,49), p = 0,83.</p> <p><u>UST 90 mg vs placebo</u>: nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania najczęstszych AEs, w tym bólu głowy RR = 1,31 (95% CI: 0,85; 2,01), p = 0,22; zakażeń górnych dróg oddechowych RR = 1,11 (95% CI: 0,76; 1,63), p = 0,60; zapalenie nosa</p> | <p>cebo, a także pomiędzy dwoma dawkami ustekinumabu).</p> |

| Nazwa przeglądu | Cel badania | Źródło finansowania | Metodyka badania | Włączone badania | Najważniejsze wyniki  | Wnioski |
|-----------------|-------------|---------------------|------------------|------------------|---|---------|
|                 |             |                     |                  |                  | <p>i gardła RR = 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32), p = 0,83.</p> <p><b>SAEs</b></p> <p><u>UST 45 mg vs UST 90 mg</u>: nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania SAEs, w tym zakażeń RR = 1,10 (95% CI: 0,93; 1,30), p = 28 oraz nowotworów skórnych RR = 1,01 (95% CI: 0,14; 7,11), p = 0,99.</p> <p><u>UST 45 mg vs placebo</u>: nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania SAEs, w tym zakażeń RR = 1,17 (95% CI: 0,98; 1,38), p = 0,008 oraz nowotworów skórnych RR = 1,03 (95% CI: 0,15; 7,25), p = 0,98.</p> <p><u>UST 90 mg vs placebo</u>: nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania SAEs, w tym zakażeń RR = 1,06 (95% CI: 0,89; 1,27), p = 0,50 oraz nowotworów skórnych RR = 0,61 (95% CI: 0,08; 4,63), p = 0,63.</p> |         |

AEs działania niepożądane (z ang. *adverse events*); DLQI – ocena jakości życia związana ze zdrowiem (z ang. *Dermatology Life Quality Index*); MACEs – główne zdarzenia związane z układem naczyniowo-sercowym (z ang. *major adverse cardiovascular events*); NMCS – nowotwory skóry niebędące czerniakami (z ang. *nonmelanoma skin cancers*); PASI – rozległość zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie (z ang. *Psoriasis Area and Severity Index*); PGA – odpowiedź ogólna oceniana przez lekarza (z ang. *Physician’s Global Assessment*); SAEs – poważne działania niepożądane (z ang. *serious adverse events*).

#### 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych – ustekinumab vs placebo

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania przedstawionej powyżej w wybranych bazach danych, uzyskano łącznie 2283 trafienia (Pubmed 493, Embase 1667, Cochrane 123). Odnaleziono w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. Spośród uzyskanych trafień 470 było duplikatami. Przegląd tytułów i streszczeń umożliwił wykluczenie z dalszej oceny 1712 publikacji. Powodem wykluczenia w przypadku 18 artykułów była ocena nieodpowiedniej populacji. W kolejnych 23 publikacjach opisywano nieprawidłową interwencję, natomiast 235 publikacji zostały usuniętych z analizy z powodu metodyki niezgodnej z kryteriami włączenia. Oprócz wspomnianych publikacji wykluczono również 465 abstraktów oraz 958 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi, a także 13 prac w języku innym niż uwzględniane w niniejszym raporcie (polski, angielski, niemiecki, francuski).

Pozostałe 101 artykuły zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 91 prac, z których 24 dotyczyły nieprawidłowego rodzaju badania, w 4 oceniono punkt końcowy nie uwzględniany w analizie, w 17 oceniono nieprawidłową interwencję, w 3 nie odnaleziono odpowiedniego komparatora (komparator stanowiło podanie ustekinumabu przy jednoczesnym powolnym wycofywaniu metotreksatu w jednym z badań opisanym w 2 publikacjach, natomiast etanercept był komparatorem w trzecim wykluczonym badaniu), natomiast w 43 – ocenie poddano nieodpowiednią populację.

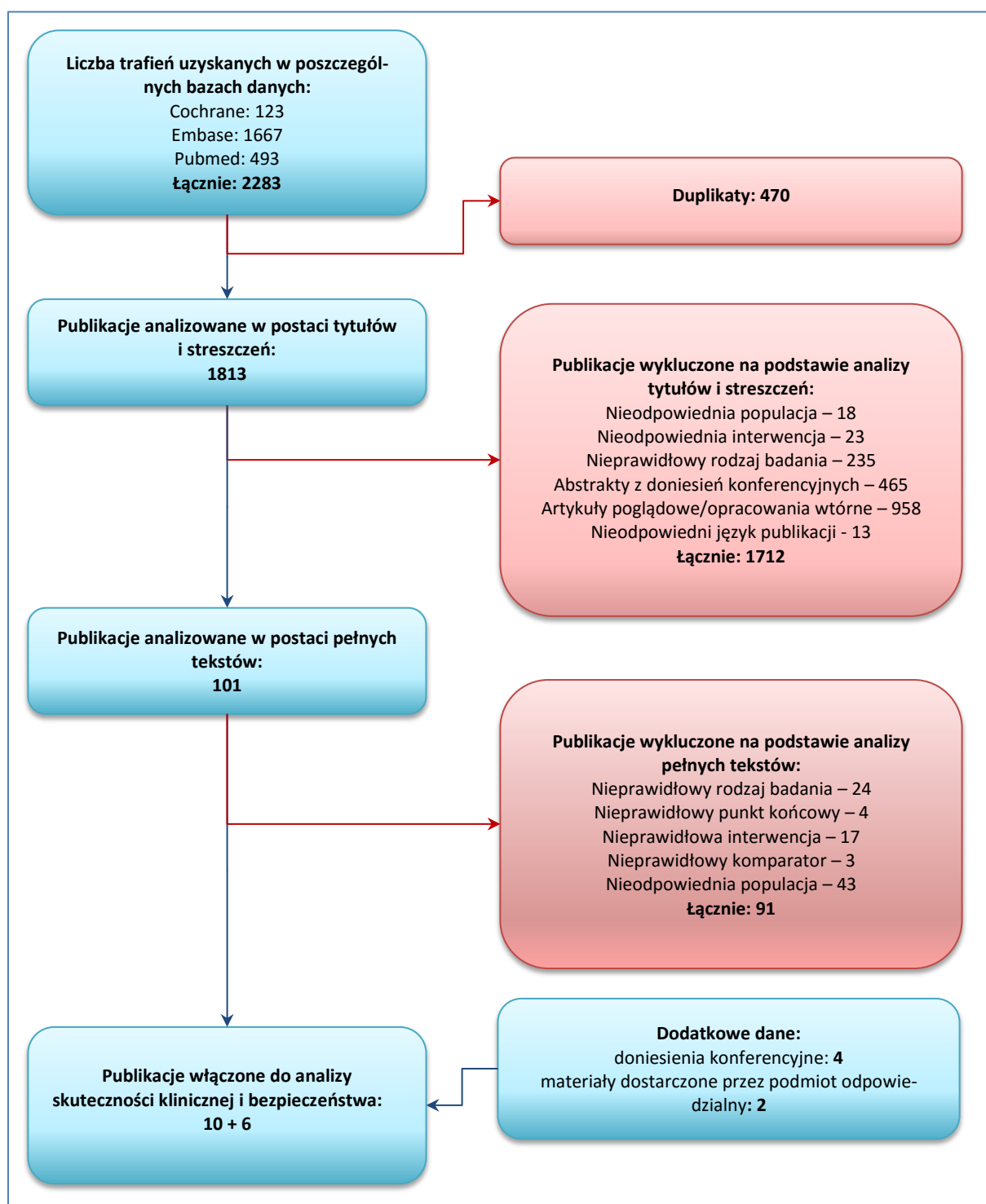
Ostatecznie do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 10 publikacji: 8 z nich dotyczyło 2 badań RCT porównujących ustekinumab z placebo, umożliwiających ocenę w docelowych populacjach pacjentów: *PHOENIX 1* (Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012, Kimball 2013) oraz *PHOENIX 2* (Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011, Langley 2014). Dwa pozostałe badania opisane w publikacjach Puig 2015 oraz Talamonti 2014 były retrospektywnymi próbami bez randomizacji umożliwiającymi ocenę efektywności klinicznej ustekinumabu w okresie 48-104 tygodni w populacji z wyjściowym PASI > 10.

W wyniku przeszukiwania konferencji odnaleziono 4 abstrakty prezentujących dodatkowe dane dla badań RCT uwzględnionych w raporcie: Bissonnette 2010, Kimball 2010, Gordon 2011, Leonardi 2011. Dodatkowo włączono materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015 i Janssen 2015a) prezentujące dane w poszukiwanych podgrupach.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ustekinumab z infliksymabem. 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 przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 1.5. Badania kliniczne z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 próby kliniczne z randomizacją porównujące ustekinumab z placebo: *PHOENIX 1* (opisaną w publikacjach *Leonardi 2008*, *Lebwohl 2010*, dodatkowe dane z 3-letniego okresu obserwacji prezentuje publikacja *Kimball 2012*, z 5-letniego okresu publikacja *Kimball 2013*, dodatkowo uwzględniono doniesienia konferencyjne *Bissonnette 2010*, *Kimball 2010*, *Gordon 2011* oraz *Leonardi 2011*) oraz próbę *PHOENIX 2* (opisaną w publikacjach *Papp 2008*, *Langley 2010*, *Reich 2011* oraz *Langley 2014*). W analizie uwzględniono również dostarczone przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*) szczegółowe dane odnośnie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ustekinumabu w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego PASI ( $\leq 18$  oraz  $> 18$ ), w podziale na masę ciała pacjentów dla 12., 28. i 40. tygodnia, co pozwoliło na obliczenie skuteczności ustekinumabu w populacji chorych otrzymujących ustekinumab w zalecanym schemacie dawkowania (tzn. 45 mg u chorych z masą ciała 100 kg lub mniej, oraz 90 mg u chorych z masą ciała powyżej 100 kg), które to wyniki nie były dostępne w opublikowanych materiałach.

### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Oba zidentyfikowane badania kliniczne były próbami z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których starano się wykazać większą skuteczność ustekinumabu (podawanego w dawkach 45 lub 90 mg) nad placebo. Zarówno próba *PHOENIX 1*, jak i badanie *PHOENIX 2* były przeprowadzone w wielu ośrodkach europejskich oraz położonych w Ameryce Północnej. Badanie *PHOENIX 1* rozpoczęto 15 grudnia 2005 roku, a ostatni pacjent odbył końcową wizytę kontrolną 11 maja 2011 roku. Całkowity okres obserwacji w obydwu badaniach wyniósł 5 lat, ocenę skuteczności wykonywano do 244 tygodnia (ostatnia dawka), a ocenę bezpieczeństwa do 264 tygodnia (końcowa wizyta kontrolna).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę metodyki badań.

Tabela 12. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo.

| Badanie                                   | Hipoteza badawcza                | Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad | Okres obserwacji* | Ocena mocy badania | Liczebność grup                        | Typ analiz   | Liczba ośrodków          | Sponsor                        |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------|--|--|--------------------------|--------------------------------|
| <i>PHOENIX 1</i> ( <i>Leonardi 2008</i> ) | wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA;<br>5 (R2; B2; W1)               | 5 lat             | tak                | UST 45: 255<br>UST 90: 256<br>pbo: 255 | Analiza skuteczności: ITT;<br>Analiza bezpieczeństwa: chorzy otrzymujący $\geq 1$ dawkę leku | 48 (USA, Kanada, Belgia) | Janssen Research & Development |
| <i>PHOENIX 2</i> ( <i>Papp 2008</i> )     | wyższości ( <i>superiority</i> ) | IIA;<br>5 (R2; B2; W1)               | 52 tyg.           | tak                | UST 45: 409<br>UST 90: 411<br>pbo: 410 | Analiza skuteczności: ITT;<br>Analiza bezpieczeństwa: chorzy otrzymujący $\geq 1$            | 70 <sup>s</sup>          | Janssen Research & Development |

| Badanie    | Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad | Okres obserwacji* | Ocena mocy badania | Liczebność grup | Typ analiz | Liczba ośrodków | Sponsor |
|------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|------------|-----------------|---------|
| dawkę leku |                   |                                      |                   |                    |                 |            |                 |         |

\* obejmuje wszystkie fazy badania;

§ Austria, Kanada, Francja, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA.

Obydwie próby kliniczne składały się z 3 faz (szczegóły zawiera Tabela 7 i Tabela 8):

- 1) faza porównania z placebo (tygodnie 0-12);
- 2) faza randomizacji grupy placebo do ustekinumabu i aktywnego leczenia (w tygodniach 12-40 w badaniu *PHOENIX 1* oraz w tygodniach 12-28 w *PHOENIX 2*);
- 3) 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);
- 4) faza długoterminowej oceny – do 5 lat w obu badaniach (kontynuacja terapii jak w poprzedniej fazie).

Tabela 13. Schemat terapii w badaniu *PHOENIX 1*.

| <b>PHOENIX 1</b> |   |   |   |   |    |   |   |   |  |
|------------------|---|---|---|---|----|---|---|---|--|
| Skryning         | Faza kontrolowana placebo (Okres 1)               | Faza crossover placebo → aktywne leczenie (Okres 2)   | Faza terapii podtrzymującej / przerywanej (Okres 3) | Faza długoterminowej oceny (Okres 4)  |    |   |   |   |  |
| <b>Grupa 1</b>   | UST 45 mg w tyg. 0, 4, potem co 12 tyg. (n = 255) |   | PBO (n = 73)† →                                     | ponownie UST 45 mg (n = 69)   |    |   |   |   |  |
|                  |   |   | UST 45 mg co 12 tyg. (n = 77)†                      |   |    |   |   |   |  |
| <b>Grupa 2</b>   | UST 90 mg w tyg. 0, 4, potem co 12 tyg. (n = 258) |   | PBO (n = 87)† →                                     | ponownie UST 45 mg (n = 79)   |    |   |   |   |  |
|                  |   |   | UST 90 mg co 12 tyg. (n = 85)†                      |   |    |   |   |   |  |
| <b>Grupa 3</b>   | PBO w tyg. 0, 4 (N = 255)                         | UST 45 mg w tyg. 12, 16, potem co 12 tyg.   | PBO (n = 68)† →                                     | ponownie UST 45 mg (n = 66)   |    |   |   |   |  |
|                  |   | UST 90 mg w tyg. 12, 16, potem co 12 tyg.   | PBO (n = 92)† →                                     | ponownie UST 90 mg (n = 86)   |    |   |   |   |  |
| -4               | 0*  | 12*   | 28  | 40*   | 76 | 3 | 4 | 5 |  |
| Tygodnie         |   |   |   |   |    |   |   |   |  |
|                  |   | Tydzień 28†:<br>PASI < 50: zakończenie UST<br>PASI 50 do < 75: co 8 tyg.<br>PASI ≥ 75: co 12 tyg. |   | Tydzień 40†:<br>PASI < 75: co 8 tyg.<br>PASI ≥ 75: randomizacja do terapii UST lub przerwania |    |   |   |   |  |

\* moment randomizacji: tydzień 0: do 3 grup interwencji, tydzień 28: grupa placebo do UST 45 mg i UST 90 mg, tydzień 40: chorzy z PASI ≥ 75 do kontynuowania terapii UST lub przerwania terapii (podawanie placebo);

† w 28 tygodniu chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie (PASI < 50) kończyli terapię, chorzy z częściową odpowiedzią (PASI 50 do < 75) rozpoczynali dawkowanie UST co 8 tygodni, a chorzy z odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75) kontynuowali dawkowanie UST co 12 tygodni;

‡ w 40 tygodniu chorzy z grup 1 i 2 z odpowiedzią na dawkowanie co 12 tygodni byli randomizowani do przerwania terapii UST (placebo) lub kontynuacji UST co 12 tygodni w stosowanej dawce, chorzy z grupy 3 otrzymywali placebo; chorzy otrzymujący placebo po utracie efektu terapeutycznego mieli ponownie wprowadzany UST (*re-treatment*), we wszystkich grupach (również po 40 tygodniu badania) chorzy z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzią częściową mieli intensyfikowane dawkowanie UST na co 8 tygodni.

Tabela 14. Schemat terapii w badaniu PHOENIX 2.

| PHOENIX 2      |  |  |   |  |           |           |
|----------------|--|--|---|--|-----------|-----------|
| Skryning       | Faza kontrolo-<br>wana placebo<br>(Okres 1)          | Faza <i>crossover</i> placebo<br>→ aktywne leczenie<br>(Okres 2)   | Faza intensyfikacji terapii<br>(Okres 3)    | Faza długoterminowej<br>oceny (Okres 4) <sup>^</sup> |           |           |
| Grupa 1        | UST 45 mg w tyg. 0, 4, potem co 12 tyg.<br>(n = 409) |  | UST 45 mg co 8 tyg. (n = 45) <sup>†</sup>   |  |           |           |
|                |  |  | UST 45 mg co 12 tyg. (n = 48) <sup>†</sup>  |  |           |           |
| Grupa 2        | UST 90 mg w tyg. 0, 4, potem co 12 tyg.<br>(n = 411) |  | UST 90 mg co 8 tyg. (n = 32) <sup>†</sup>   |  |           |           |
|                |  |  | UST 90 mg co 12 tyg. (n = 33) <sup>†</sup>  |  |           |           |
| Grupa 3        | PBO<br>w tyg. 0, 4<br>(N = 410)                      | UST 45 mg w tyg. 12, 16,<br>potem co 12 tyg. (n = 197)   | → UST 45 mg co 8 tyg. (n = 44) <sup>‡</sup> |  |           |           |
|                |  | UST 90 mg w tyg. 12, 16,<br>potem co 12 tyg. (n = 195)   | → UST 90 mg co 8 tyg. (n = 32) <sup>‡</sup> |  |           |           |
| -4<br>Tygodnie | 0 <sup>*</sup>                                       | 12 <sup>*</sup>  | 28 <sup>*</sup>                             | 52 <sup>^</sup>                                      | 3<br>lata | 4<br>lata |
|                |  | Tydzień 28 <sup>†</sup> :<br>PASI < 50: zakończenie UST<br>PASI 50 do < 75: randomizacja do terapii UST co 8 lub co 12 tyg.<br>PASI ≥ 75: co 12 tyg. |   |  |           |           |

\* moment randomizacji: tydzień 0: do 3 grup interwencji, tydzień 28: grupa placebo do UST 45 mg i UST 90 mg, tydzień 40: chorzy z PASI ≥ 75 do kontynuowania terapii UST lub przerwania terapii (podawanie placebo);

† w 28 tygodniu chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie (PASI < 50) kończyli terapię, chorzy z częściową odpowiedzią (PASI 50 do < 75) byli poddawani randomizacji do intensyfikacji terapii UST co 8 tyg. lub kontynuowania dawkowania UST co 12 tygodni, a chorzy z odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75) kontynuowali dawkowanie UST co 12 tygodni;

‡ w 28 tygodniu chorzy z częściową odpowiedzią (PASI 50 do < 75) mieli wprowadzoną intensyfikację UST na dawkowanie co 8 tygodni (bez randomizacji);

<sup>^</sup> w 52 tygodniu zaślepienie interwencji zostało zniesione, od 52 do 244 tygodnia intensyfikacja terapii lub dopasowanie dawki odbywało się na podstawie oceny klinicznej; na tej podstawie możliwe było wyróżnienie podgrupy chorych bez dopasowania dawkowania UST („*Non-Adjusters*”), chorych z wczesnym dopasowaniem – intensyfikacja dawkowania na co 8 tygodni przed 52 tygodniem („*Early Adjusters*”), chorych z późnym dopasowaniem – intensyfikacja dawkowania na co 8 tygodni po 52 tygodniu („*Late Adjusters*”).

W każdej z faz oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu u chorych na łuszczycę plackowatą. Ze względu na dużą liczbę faz związanych jednocześnie ze zmianą dawkowania leków w badaniach oraz znaczną ilością prezentowanych danych (również w podgrupach) w tabeli poniżej (Tabela 9) zaprezentowano opis grup wyników oraz ich dane źródłowe. W niniejszym raporcie populację docelową stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, natomiast szczególną uwagę zwrócono na chorych niekwalifikujących się do aktualnego programu lekowego ze względu na nasilenie objawów łuszczycowych (PASI >10-18), dla których planowane jest



rozszerzenie programu lekowego. Do badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* włączano chorych z wyjściowym PASI  $\geq 12$ , a w materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*) podano wyniki dla podgrup chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego PASI,  $\leq 18$  oraz  $> 18$  punktów, przy uwzględnieniu dawkowania odpowiedniego dla masy ciała (podawanie chorym o masie ciała  $\leq 100$  kg dawki UST 45 mg, a chorym o masie ciała  $> 100$  kg  $\rightarrow$  90 mg UST) w 12., 28. i 40. tygodniu obserwacji; jest to więc podgrupa chorych zgodna z poszukiwaną populacją docelową: chorzy z wyjściowym PASI  $\geq 12$  do  $\leq 18$  i dawką ustekinumabu zgodną z zalecaną dla masy ciała chorego.

Zaplanowano również ocenę utrzymywania się efektu terapeutycznego u chorych kontynuujących terapię do 104. tygodnia (w proponowanym projekcie programu lekowego maksymalny czas terapii ma być wydłużony z 48 tygodni do 104 tygodni). Wyniki tej podgrupy porównywano z wynikami chorych kończących terapię, dla których sprawdzano również czas utrzymywania się odpowiedzi po zakończeniu terapii. W badaniu *PHOENIX 1* przedstawiono dane dla chorych uzyskujących PASI  $\geq 75$  w 40. tygodniu i kontynuujących terapię ustekinumabem co 12 tyg., oraz dla chorych z taką odpowiedzią, którzy przerywali w tym momencie terapię. Natomiast w badaniu *PHOENIX 2* od 12. tygodnia dostępne są dane dla chorych uzyskujących PASI  $\geq 75$  i kontynuujących terapię UST co 12 tygodni („Non-Adjusters”).

Ponadto (na potrzeby analizy ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia) poszukiwano danych na temat odsetka chorych, którzy mogą kontynuować terapię w programie lekowym czyli chorych z adekwatną odpowiedzią: PASI  $\geq 75$  oraz chorych z PASI 50 i  $< 75$  przy jednoczesnej poprawie DLQI o  $\geq 5$ . O ile dane dla PASI  $\geq 75$  są dostępne w głównych publikacjach, odsetki chorych z częściową odpowiedzią i odpowiednią poprawą jakości życia w 12., 28. oraz 40. tygodniu obserwacji były dostępne w dodatkowych analizach statystycznych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*). W tych punktach czasowych są dostępne także wyniki poprawy procentowej punktacji PASI, dla całej ocenianej podgrupy oraz chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowe PASI ( $\leq 18$  oraz  $> 18$ ). Natomiast wyniki dla chorych, którzy w 40. tygodniu osiągnęli poprawę PASI 50-75 są dostępne w głównych publikacjach, ale bez względu na poprawę DLQI. U tych pacjentów wprowadzano jednak intensyfikację dawkowania UST na co 8 tygodni, co stanowi ograniczenie wyników, gdyż jest niezgodne z zalecanym w ChPL dawkowaniem. W badaniu *PHOENIX 1* przedstawiono wyniki w takiej podgrupie (nazywanej w badaniu „Partial Responders”, czyli chorzy z częściową odpowiedzią na leczenie) dla okresu od 40. tygodnia.

Tabela 15. Opis sposobu prezentacji wyników w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo.

| Badanie  | Etap badania, okres obserwacji  | Publikacja źródłowa   | Prezentowane wyniki  |
|--|---|---|--|
| <b><u>PHOENIX 1</u></b>                              | Faza porównania z placebo (tygodnie 0-12)   | Leonardi 2008   | Podano wyniki skuteczności w 12 tygodniu oraz wyniki bezpieczeństwa z okresu 0-12 tygodni.   |
|  |   | Janssen 2015  | Wyniki PASI 50, 75, 90 i 100, średniej procentowej zmiany PASI, PGA 0, PGA 0-1, PGA 4-5, DLQI 0-1 w podgrupach z PASI ≤ 18 i > 18, przy zachowaniu prawidłowego dawkowania ze względu na masę ciała (chorzy ≤ 100 kg → 45 mg UST; chorzy > 100 kg → 90 mg UST). ‡  |
|  | Faza randomizacji grupy placebo do ustekinumabu i aktywnego leczenia (tygodnie 12-40) | Leonardi 2008   | Podano wyniki skuteczności w 28 i 40 tygodniu oraz wyniki bezpieczeństwa z okresu 12-40 tygodni.<br>– chorzy z brakiem odpowiedzi w 28 tyg. byli uznawani za niewykazujących odpowiedzi do 244 tyg.  |
|  |   | Janssen 2015  | Wyniki w 28 tyg. (jak dla 12 tygodnia) w podgrupach z PASI ≤ 18 i > 18, przy zachowaniu prawidłowego dawkowania ze względu na masę ciała ‡   |
|  | Faza terapii podtrzymującej lub przerywanej (tygodnie 40-76)                          | Janssen 2015  | Wyniki w 40 tyg. (jak dla 12 tygodnia) w podgrupach z PASI ≤ 18 i > 18, przy zachowaniu prawidłowego dawkowania ze względu na masę ciała ‡   |
|  |   | Leonardi 2008   | W 40 tyg.:<br>– chorzy z PASI ≥ 75: randomizacja <u>do kontynuacji UST</u> lub przerwania (podanie placebo) <sup>^</sup><br>– chorzy z PASI < 75: intensyfikacja UST co 8 tyg.<br>Podano wyniki skuteczności w 40, 52 i 76 tygodniu oraz wyniki bezpieczeństwa z okresu 40-76 tygodni, dla chorych którzy kontynuowali terapię UST oraz chorych, którzy przegrali stosowanie leku i otrzymywali placebo. |
|  | Faza długoterminowej oceny – od 76 tygodnia do 3 lat                                  | Kimbal 2012   | Podano wyniki długoterminowej obserwacji (do 3 lat), w czasie której kontynuowano terapię UST lub placebo zgodnie z randomizacją w 40. tygodniu (w przypadku 50% utraty PASI placebo → UST w poprzednim dawkowaniu). <sup>^</sup>  |
| Faza długoterminowej oceny – od 76 tygodnia do 5 lat | Kimbal 2013   | Podano wyniki długoterminowej obserwacji (do 5 lat), w czasie której kontynuowano terapię jak w poprzedniej fazie.<br><b>Wyniki skuteczności</b> do 244 tygodnia przedstawiono w 3 podgrupach:<br>1. <u>Populacja ogólna</u> (Overall Population) – wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę UST<br>– w tym również chorzy wycofani z UST w 40 tyg. i następnie ponownie leczeni UST po utracie efektu terapeutycznego (byli opisani wcześniej Kimball 2012, Leonardi 2008).<br>2. <u>Chorzy z początkową odpowiedzią</u> (Initial Responders) – chorzy z PASI 75 w 28 i 40 tyg. włączeni do terapii UST w wyniku początkowej randomizacji i w momencie ponownej randomizacji w 40 tyg. przypisani do terapii podtrzymującej UST co 12 tyg. <sup>^</sup><br>3. <u>Chorzy z częściową odpowiedzią</u> (Partial Responders) – chorzy z PASI ≥ 50 do < 75 w 28 tyg. lub PASI < 75 w 40 tyg., którym dozwolono zintensyfikować dawkowanie UST na podania co 8 tyg. †<br><b>Wyniki bezpieczeństwa</b> do 264 tygodnia przedstawiono w populacji ogólnej. |  |
| <b><u>PHOENIX 2</u></b>                              | Faza porównania z placebo (tygodnie 0-12)   | Papp 2008   | Podano wyniki skuteczności w 12 tygodniu oraz wyniki bezpieczeństwa z okresu 0-12 tygodni.   |

| Badanie | Etap badania, okres obserwacji  | Publikacja źródłowa | Prezentowane wyniki  |
|---------|---|---------------------|--|
|         |   | <i>Janssen 2015</i> | Wyniki PASI 50, 75, 90 i 100, średniej procentowej zmiany PASI, PGA 0, PGA 0-1, PGA 4-5, DLQI 0-1 w podgrupach z PASI ≤ 18 i > 18, przy zachowaniu prawidłowego dawkowania ze względu na masę ciała (chorzy ≤ 100 kg → 45 mg UST; chorzy > 100 kg → 90 mg UST). ‡  |
|         | Faza randomizacji grupy placebo do ustekinumabu i aktywnego leczenia (tygodnie 12-28) | <i>Papp 2008</i>    | Podano wyniki skuteczności w 28 tygodniu oraz wyniki bezpieczeństwa z okresu 12-28 tygodni.<br>– chorzy z brakiem odpowiedzi w 28 tyg. byli uznawani za niewykazujących odpowiedzi do 244 tyg.   |
|         |   | <i>Janssen 2015</i> | Wyniki w 28 tyg. (jak dla 12 tygodnia) w podgrupach z PASI ≤ 18 i > 18, przy zachowaniu prawidłowego dawkowania ze względu na masę ciała†  |
|         | Faza intensyfikacji dawkowania i klasycznego dawkowania (tygodnie 28-52)              | <i>Janssen 2015</i> | Wyniki w 40 tyg. (jak dla 12 tygodnia) w podgrupach z PASI ≤ 18 i > 18, przy zachowaniu prawidłowego dawkowania ze względu na masę ciała†  |
|         |   | <i>Papp 2008</i>    | W 28 tyg.:<br>– chorzy z PASI 50-75: randomizacja do intensyfikacji UST co 8 tyg. lub kontynuacji co 12 tyg.††<br>– chorzy z PASI > 75: kontynuacja UST co 12 tyg.^^<br>Podano wyniki skuteczności w 28, 40 i 52 tygodniu oraz wyniki bezpieczeństwa z okresu 28-52 tygodni, dla chorych którzy intensyfikowali terapię UST co 8 tyg. lub kontynuowali co 12 tyg.  |
|         | Faza długoterminowej oceny – od 52 tygodnia do 5 lat                                  | <i>Langley 2014</i> | Podano wyniki długoterminowej obserwacji (do 5 lat), w czasie której kontynuowano terapię jak w poprzedniej fazie.<br><b>Wyniki skuteczności</b> do 244 tygodnia przedstawiono w 3 podgrupach:<br>1. <u>Populacja ogólna (Overall Population)</u> – wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę UST<br>2. <u>Chorzy z wczesną intensyfikacją dawkowania (Early Adjusters)</u> – chorzy z PASI 50 do < 75 w 28 lub 40 tyg. włączeni, którzy zgodnie z protokołem mieli zintensyfikowane dawkowanie UST na co 8 tyg. z podawania co 12 tyg. (bez zmiany dawki wyjściowej 45 lub 90 mg)†<br>3. <u>Chorzy z późną intensyfikacją dawkowania (Late Adjusters)</u> – chorzy pozostający na przypisanym dawkowaniu i częstości podawania UST co 12 tyg. do 52 tyg., intensyfikację UST na co 8 tyg. wprowadzono w tej fazie badania na podstawie decyzji badaczy:<br>a. chorzy leczeni UST 45 mg co 12 tyg. → możliwe 2 dopasowania: zmiana na UST 45 mg co 8 tyg., a potem na UST 90 mg co 8 tyg.<br>b. chorzy leczeni UST 45 mg co 8 tyg. → możliwe 1 dopasowanie: zmiana na UST 90 mg co 8 tyg.<br>c. chorzy leczeni UST 90 mg co 12 tyg. → możliwe 1 dopasowanie: zmiana na UST 90 mg co 8 tyg.<br>4. <u>Chorzy bez intensyfikacji dawkowania (Non-Adjusters)</u> – chorzy pozostający na przypisanym dawkowaniu i częstości podawania UST co 12 tyg. do końca 5-letniego okresu obserwacji^^<br><b>Wyniki bezpieczeństwa</b> do 264 tygodnia przedstawiono w populacji ogólnej oraz w podziale na chorych z intensyfikacją dawkowania i bez intensyfikacji. |

‡ podgrupa najbardziej zgodna z populacją docelową: do badania włączano chorych z PASI ≥ 12, więc są to wyniki w podgrupie chorych z wyjściowym PASI w zakresie 12-18;

- <sup>^</sup> poszukiwana podgrupa: chorzy z PASI  $\geq 75$  kontynuujący od 40 tyg. terapię UST co 12 tyg. – długoterminowa ocena skuteczności (brak wyników dla 104 tyg., po 76 tyg. dostępne dopiero dane z 3-letniego okresu obserwacji);
- <sup>^^</sup> poszukiwana podgrupa: chorzy z PASI  $\geq 75$  kontynuujący UST co 12 tyg. od 28 tyg. do 5 lat (brak wyników dla 104 tyg., po 52 tyg. dostępne dopiero dane z 3-letniego okresu obserwacji);
- <sup>†</sup> poszukiwana podgrupa (chorzy z PASI 50-75 w 40 tygodniu kontynuujący terapię UST; brak danych dla chorych, którzy jednocześnie uzyskali poprawę DLQI  $> 5$ ), ograniczenie stanowi częstszy niż zalecany sposób dawkowania ustekinumabu (co 8 tygodnia zamiast co 12 tygodni);
- <sup>††</sup> chorzy z PASI 50-75, którzy w wyniku ponownej randomizacji zostali przypisani do kontynuowania UST co 12 tyg.

We włączonych badaniach zastosowano randomizację oraz podwójne zaślepienie, które zostały opisane i przeprowadzone w sposób poprawny. W obu badaniach 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, PASI  $\geq 50$  i  $< 75$ ). 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  $\geq 3$ ). Natomiast w 40. tygodniu i w 28. tygodniu (odpowiednio w *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*) wzięto pod uwagę tylko ośrodek przeprowadzający badanie oraz wyjściową masę ciała ( $\leq 90$  kg lub  $> 90$  kg).

W badaniach utrzymywano zaślepienie względem wszystkich uczestników badania (pacjentów, personelu medycznego, badaczy oraz osób nadzorujących) przez prawie cały okres obserwacji. W badaniu *PHOENIX 2* w 52. tygodniu zniesiono zaślepienie i od 52. do 244. tygodnia intensyfikacja terapii lub dopasowanie dawki odbywało się na podstawie oceny klinicznej chorych, natomiast w próbie *PHOENIX 1* w 52. tygodniu terapii zaślepienie zostało zniesione względem sponsorów badania celem przeprowadzenia analizy wyników. Dodatkowo w badaniu *PHOENIX 1*, aby utrzymać zaślepienie próby, pacjenci wycofani z badania w 40. tygodniu otrzymywali placebo.

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

Tabela 16. Wynik oceny jakości badań porównujących ustekinumab z placebo według skali Jadad.

| Badanie          | Poprawny sposób randomizacji | Opis randomizacji  | Zaślepienie | Opis zaślepienia                               | Informacje o utracie pacjentów z badania |
|------------------|------------------------------|--|-------------|--|--|
| <i>PHOENIX 1</i> | tak                          | randomizacja warstwowa, czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała ( $\leq 90$ kg lub $> 90$ kg), liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii systemowych ( $< 3$ lub $\geq 3$ ) | podwójne    | placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia | tak                                      |
| <i>PHOENIX 2</i> | tak                          | randomizacja warstwowa (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała ( $\leq 90$ kg)  | podwójne    | placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia | tak                                      |

| Badanie | Poprawny sposób randomizacji | Opis randomizacji   | Zaślepienie | Opis zaślepienia | Informacje o utracie pacjentów z badania |
|---------|------------------------------|---|-------------|------------------|--|
|         |                              | kg lub > 90 kg), liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii systemowych (< 3 lub ≥ 3) |             |                  |  |

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

Tabela 17. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań włączonych do porównania ustekinumabu z placebo.

| Etap badania  | placebo                                     |                         | UST 45 mg               |                     | UST 90 mg               |                     |
|---|---|-------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>PHOENIX 1</b>  | Skryning: N = 984 → Randomizacja: N = 766   |                         |                         |                     |                         |                     |
|   | <b>N = 255</b>                              |                         | <b>N = 255</b>          |                     | <b>N = 256</b>          |                     |
| 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:<br>N = 123                       | UST 90 mg:<br>N = 120   |                         |                     |                         |                     |
| Zakończenie leczenia w okresie od 12. do 40. tyg.:              | N = 11                                      | N = 5                   | N = 38                  |                     | N = 19                  |                     |
| – brak skuteczności:  | n = 7                                       | n = 2                   | n = 19                  |                     | n = 6                   |                     |
| – AE:   | n = 2                                       | n = 1                   | n = 11                  |                     | n = 7                   |                     |
| – inne:   | n = 2                                       | n = 2                   | n = 8                   |                     | n = 6                   |                     |
| Zmiana dawki UST z co 12 tyg. na co 8 tyg.:                     | N = 44 <sup>^</sup>                         | N = 23 <sup>^</sup>     | N = 66 <sup>^</sup>     |                     | N = 54 <sup>^</sup>     |                     |
| Tydzień 40.   | PBO→reterapia<br>N = 68                     | PBO→reterapia<br>N = 92 | PBO→reterapia<br>N = 73 | UST 45 mg<br>N = 77 | PBO→reterapia<br>N = 87 | UST 90 mg<br>N = 85 |
| Nie otrzymali leczenia:   |   | N = 1                   |                         |                     |                         | N = 1               |
| Zakończenie leczenia w okresie od 40. do 76. tyg.:              | N = 1                                       | N = 2                   | N = 4                   | N = 0               | N = 2                   | N = 4               |
| – brak skuteczności:  |   | n = 1                   |                         |                     |                         |                     |
| – AE:   | n = 1                                       |                         | n = 2                   |                     | n = 1                   | n = 3               |
| – inne:   |   | n = 1                   | n = 2                   |                     | n = 1                   | n = 1               |
| Ukończenie 76-tyg. leczenia                                     | N = 67                                      | N = 89                  | N = 69                  | N = 77              | N = 85                  | N = 80              |
| Ukończenie 3-letniego okresu leczenia                           | N = 60                                      | N = 81                  | N = 65                  | N = 70              | N = 76                  | N = 76              |
| Ukończenie 5-letniego okresu leczenia (dawka leku w ≤ 244 tyg.) | N = 55                                      | N = 67                  | N = 62                  | N = 60              | N = 62                  | N = 70              |
| <b>PHOENIX 2</b>  | Skryning: N = 1568 → Randomizacja: N = 1230 |                         |                         |                     |                         |                     |
|   | <b>N = 410</b>                              |                         | <b>N = 409</b>          |                     | <b>N = 411</b>          |                     |
| Zakończenie przed 12. tyg.:                                     | N = 18 (4,4%)                               |                         | N = 6 (1,5%)            |                     | N = 9 (2,2%)            |                     |
| – brak skuteczności:  | n = 2                                       |                         |                         |                     |                         |                     |

| Etap badania  | placebo                             | UST 45 mg                           | UST 90 mg  |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| - AE:   | n = 8                               | n = 2                               | n = 5  |
| - zgon:   |                                     |                                     | n = 1  |
| - inne:   | n = 8                               | n = 4                               | n = 3  |
| Tydzień 12.   | UST 45 mg<br>co 12 tyg.:<br>N = 197 | UST 90 mg<br>co 12 tyg.:<br>N = 195 |  |
| Zakończenie przed 12.<br>tyg.:  | N = 22                              | N = 17                              | N = 37   |
| - brak skuteczności:  | n = 9                               | n = 7                               | n = 25   |
| - AE:   | n = 4                               | n = 2                               | n = 2  |
| - zgon:   | n = 1                               |                                     |  |
| - inne:   | n = 8                               | n = 8                               | n = 10   |
| <b>Kontynuacja leczenia<br/>(dawkowanie co 12 tyg.)<br/>do 52. tyg.</b> | <b>N = 131</b>                      | <b>N = 146</b>                      | <b>N = 273</b>   |
| Tydzień 28.   | UST 45 mg<br>co 8 tyg.:<br>N = 44   | UST 90 mg<br>co 8 tyg.:<br>N = 32   | UST 45 mg co<br>8 tyg.:<br>N = 45  |
| Zakończenie leczenia:   | N = 0                               | N = 1                               | N = 3  |
| - brak skuteczności:  |                                     |                                     | n = 1  |
| - AE:   |                                     | n = 1                               | n = 1  |
| - inne:   |                                     |                                     | n = 2  |
| Ukończenie fazy intensy-<br>fikacji dawkowania 28-52<br>tyg. leczenia   | N = 44                              | N = 31                              | N = 88   |
| Wszyscy chorzy otrzymu-<br>jący UST od 12 tyg. lecze-<br>nia            | -                                   | -                                   | N = 606  |
| Zakończenie przed 28.<br>tyg.:  | -                                   | -                                   | N = 57   |
| - brak skuteczności:  |                                     |                                     | n = 35   |
| - AE:   |                                     |                                     | n = 7  |
| - inne:   |                                     |                                     | n = 15   |
| Intensyfikacja dawkowa-<br>nia UST                                      | -                                   | -                                   | <u>Intensyfikacja</u><br>● przed 52 tyg.:<br>N = 128<br>● po 52 tyg.:<br>N = 189 |
| Zakończenie po 28. tyg.:  | -                                   | -                                   | N = 67   |
| - brak skuteczności:  |                                     |                                     | n = 14   |
| - AE:   |                                     |                                     | n = 24   |
| - inne:   |                                     |                                     | n = 29   |
| Ukończenie 5-letniego<br>okresu badania (≤ 244<br>tyg.)                 | bd.                                 | bd.                                 | N = 197  |

\* chorzy z grupy placebo mieli zmienianą interwencję na ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg, chorzy z grup ustekinumab kontynuowali leczenie ustekinumabem;

^ wszyscy chorzy ukończyli 76 tygodni leczenia;

UST ustekinumab;

PBO placebo.

We włączonych badaniach wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności terapii, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, z ang. *intention-to-treat*). Do analizy bezpieczeństwa włączano tych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W obu próbach autorzy szczegółowo opisali przypadki wykluczenia i utraty pacjentów z badania.

## 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* zastosowano takie same kryteria selekcji chorych. Włączano dorosłych pacjentów obu płci, 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 płaskonabłonkowego raka skóry leczonych od przynajmniej 5 lat), wcześniejsze leczenie jakimkolwiek specyficznym preparatem skierowanym przeciw interleukinom 12 i 23, przyjmowanie w okresie ostatnich 3 miesięcy leków biologicznych lub badanego preparatu, w okresie ostatnich 4 tygodni klasycznych terapii systemowych lub fototerapii, a w czasie ostatnich 2 tygodni przed randomizacją miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych. Jedynymi dozwolonymi preparatami, do stosowania również w trakcie trwania badania były kremy nawilżające oraz szampony. Dodatkowo pacjenci z objawami aktywnej infekcji gruźliczej lub przebytą gruźlicą w przeszłości byli wykluczani z badania, aczkolwiek pacjenci z utajoną infekcją gruźliczą (określoną przez dodatni wynik próby tuberkulinowej bez radiologicznych objawów choroby), mogli uczestniczyć w badaniu pod warunkiem, iż stosowne leczenie rozpoczęło się przed lub równocześnie z podaniem pierwszej dawki ustekinumabu.

Protokoły 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.

*Tabela 18. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo.*

| Kryteria selekcji                   | PHOENIX 1 i PHOENIX 2  |
|-------------------------------------|--|
| Jednostka chorobowa i jej nasilenie | <p><b>Włączenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>• kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego</li> <li>• BSA <math>\geq 10\%</math></li> <li>• PASI <math>\geq 12</math></li> </ul> <p><b>Wykluczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inna niż plackowata forma łuszczycy</li> <li>• niedawne poważne zakażenie miejscowa lub uogólnione, rozpoznana choroba nowotworowa (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry leczonych <math>\geq 5</math> lat)</li> <li>• aktywna gruźlica obecnie lub w wywiadzie (z wyjątkiem gruźlicy utajonej gdy leczenie rozpoczęło się przed lub równocześnie z rozpoczęciem badania)</li> </ul> |



| Kryteria selekcji     | PHOENIX 1 i PHOENIX 2   |
|-----------------------|---|
| Wcześniejsze leczenie | <b>Wykluczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie jakimkolwiek specyficznym preparatem skierowanych przeciw interleukinom IL-12 i IL-23</li> <li>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</li> </ul> |
| Pozostałe kryteria    | <b>Włączenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 18 lat</li> </ul>  |

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w obu badaniach oceniano 1996 chorych, z czego 1331 otrzymywało ustekinumab a 665 placebo. Autorzy analizowanych badań nie stwierdzili znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badań oceniających efektywność porównania ustekinumabu z placebo.

| Wyjściowa charakterystyka                          | PHOENIX 1    |              |              | PHOENIX 2    |              |              |             |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
|  | UST 45 mg    | UST 90 mg    | PBO          | UST 45 mg    | UST 90 mg    | PBO          |             |
| Liczba chorych                                     | 255          | 256          | 255          | 409          | 411          | 410          |             |
| Średni wiek (SD) [lata]                            | 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                                | 175 (68,6%)  | 173 (67,6%)  | 183 (71,8%)  | 283 (69,2%)  | 274 (66,7%)  | 283 (69,0%)  |             |
| Średnia masa ciała (SD) [kg]                       | 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 (SD) [lata]            | 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)                           | 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 (%) chorych z PGA 4 lub 5                   | 114 (44,7%)  | 109 (42,6%)  | 112 (43,9%)  | 169 (41,3%)  | 159 (38,7%)  | 160 (39,0%)  |             |
| Średnia punktacja wskaźnika PASI (SD)              | 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)                        | 11,1 (7,1)   | 11,6 (6,9)   | 11,8 (7,4)   | 12,2 (7,1)   | 12,6 (7,3)   | 12,3 (6,9)   |             |
| Liczba (%) chorych z ŁZS                           | 74 (29,0%)   | 94 (36,7%)   | 90 (35,3%)   | 107 (26,2%)  | 94 (22,9%)   | 105 (25,6%)  |             |
| Liczba (%) chorych z gruźlicą utajoną              | 8 (3,1%)     | 7 (2,7%)     | 10 (3,9%)    | 16 (3,9%)    | 16 (3,9%)    | 11 (2,7%)    |             |
| Liczba (%) chorych, u których stosowano uprzednio: | LM           | 245 (96,1%)  | 239 (93,4%)  | 242 (94,9%)  | 393 (96,1%)  | 384 (93,4%)  | 396 (96,6%) |
|  | PUVA         | 173 (67,8%)  | 169 (66,0%)  | 150 (58,8%)  | 286 (69,9%)  | 267 (65,0%)  | 276 (67,3%) |
|  | SLS          | 141 (55,3%)  | 141 (55,1%)  | 142 (55,7%)  | 223 (54,5%)  | 224 (54,5%)  | 241 (58,8%) |



| Wyjściowa charakterystyka | <i>PHOENIX 1</i>   |             |             | <i>PHOENIX 2</i> |             |             |             |
|---------------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|
|                           | LB   | UST 45 mg   | UST 90 mg   | PBO              | UST 45 mg   | UST 90 mg   | PBO         |
|                           | LB   | 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;  |             |             |                  |             |             |             |
| UST                       | ustekinumab;   |             |             |                  |             |             |             |
| PBO                       | 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. Większą część populacji badanej stanowili mężczyźni (ok. 70%). Średnia masa ciała chorych była podobna w obu próbach, wynosiła 90-94 kg.

Podobnie wyglądały charakterystyki kliniczne ocenianych pacjentów. W badaniach uczestniczyli pacjenci ze średnim czasem trwania choroby w zakresie 19-21 lat, z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą – średnia powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe wynosiła około 25-27%, a średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła około 19-20.

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

### 1.5.3. Ocena zgodności populacji ocenianej w badaniach klinicznych dotyczących ustekinumabu względem populacji, która będzie spełniać kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii ustekinumabem (*PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*) oceniano populację zgodną z populacją jaka będzie kwalifikowana do leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego. Do badań włączano chorych z podobnym nasileniem procesu łuszczycowego: PASI  $\geq$  12 i BSA  $>$  10. W przypadku DLQI w kryteriach selekcji nie zdefiniowano jego wartości, ale średnie wyjściowe DLQI u włączonych chorych wynosiło około 12 punktów.

W kryteriach selekcji badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* nie znalazł się warunek niepowodzenia co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej, należy jednak zaznaczyć, że większość chorych była wcześniej leczona różnymi rodzajami terapii przeciwłuszczycowej – ponad 60% chorych było poddanych wcześniej terapii PUVA, a ponad 50% otrzymywało standardowe leczenie systemowe obejmujące PUVA oraz leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub acytretyną. Nie da się jednak jednoznacznie określić jaka część populacji miała niepowodzenie przynajmniej dwóch różnych

terapii ogólnej (lub przeciwwskazania do jej stosowania lub doświadczyła działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii).

W tabeli poniżej przedyskutowano zgodność populacji ocenianych w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* z najważniejszymi kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

*Tabela 20. Ocena zgodności populacji w badaniach dla ustekinumabu z populacją kwalifikowaną do uzgodnionego programu lekowego.*

| Uzgodniony program lekowy  | Populacja badań <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>  | Ocena zgodności  |
|--|--|--|
| <p>pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI &gt; 10</li> <li>• DLQI &gt; 10</li> <li>• BSA &gt; 10</li> </ul>  | <p>w obydwu badaniach (<i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>) włączano chorych z wyjściowym PASI <math>\geq</math> 12 i BSA &gt; 10;</p> <p>DLQI nie było zdefiniowane w kryteriach selekcji, ale średnie DLQI wyniosło 11,1-11,8 w <i>PHOENIX 1</i> i 12,2-12,6 w <i>PHOENIX 2</i></p>  | <p>populacja zgodna pod względem tego kryterium, z wyjątkiem ograniczonej zgodności pod względem DLQI</p>  |
| <p>pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (leczenie metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną lub PUVA)</p> <p>lub, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej,</p> <p>lub, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie</p> | <p>w obu badaniach nie zdefiniowano kryteriów dotyczących niepowodzenia wcześniejszej terapii (z obu badań chorych wykluczało przyjmowanie w okresie ostatnich 3 miesięcy leków biologicznych lub badanego preparatu, w okresie ostatnich 4 tygodni klasycznych terapii systemowych lub fototerapii, a w czasie ostatnich 2 tygodni przed randomizacją miejscowych preparatów przeciwłuszczycowych);</p> <p>jednak w obu badaniach uczestniczyli chorzy, u których stosowano wcześniej różne rodzaje terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie miejscowe (zewnętrzne): 95% chorych z obu badań</li> <li>• PUVA: 64% chorych z <i>PHOENIX 1</i> i 67% z <i>PHOENIX 2</i></li> <li>• standardowe leczenie systemowe*: 55% chorych z <i>PHOENIX 1</i> i 56% z <i>PHOENIX 2</i></li> <li>• leczenie biologiczne<sup>^</sup>: 51% chorych z <i>PHOENIX 1</i> i 38% z <i>PHOENIX 2</i></li> </ul> | <p>populacja z ograniczoną zgodnością pod względem tego kryterium; włączeni pacjenci byli wcześniej leczeni różnymi rodzajami terapii przeciwłuszczycowej i nadal wykazywali objawy umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, jednak nie da się stwierdzić u ilu z ocenianych chorych wystąpiło wcześniej niepowodzenie co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (przeciwwskazania do stosowania lub działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii)</p> |

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

<sup>^</sup> z uwzględnieniem etanerceptu, alefaceptu, efalizumabu, infliksymabu lub adalimumabu.

#### 1.5.4. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniach *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 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 tera-

pii). Takie dawkowanie leku odbiega od schematu zalecanego w ChPL – lek powinno podawać się w dawce zależnej od masy ciała (45 mg u chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg, 90 mg u chorych  $> 100$  kg), dostępne są jednak dane w podgrupach wyróżnionych ze względu na masę ciała i odpowiednie dawkowanie.

W fazie drugiej trwającej 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 badaniu *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 badaniu *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. Chorzy, 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  $\geq 50$  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  $\geq 75$ ) nadal otrzymywali lek w odstępach 12 tygodniowych. Całkowity okres obserwacji w tym badaniu wynosił 5 lat.

W badaniu *PHOENIX 1* w 28 tygodniu leczenia dokonano oceny punktacji PASI we wszystkich grupach chorych, zarówno tych od początku leczonych ustekinumabem, jak i tych którzy pierwotnie przyjmowali placebo. Chorzy, 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  $\geq 50$  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. Chorzy od początku badania leczenia ustekinumabem, zarówno w dawce 45 mg jak i 90 mg, u których zaobserwowano długotrwałą 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 po-

dawano do momentu utracenia w przynajmniej 50% efektu terapeutycznego zgodnie ze wskaźnikiem PASI, wówczas powracano do wyjściowego schematu podawania i dawkowania ustekinumabu. U pozostałych chorych (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 5 lat.

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 (do 76 tygodnia w *PHOENIX 1*).

Tabela 21. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo.

| Badanie  | Ustekinumab   | Komparator   | Dodatkowe leczenie   |
|--|---|--|--|
| <b>Schemat podawania ustekinumabu w fazie porównania z placebo (tygodnie 0-12)</b> |   |  |  |
| <i>PHOENIX 1</i>   | <b>ustekinumab 2 × 45 mg</b><br>(2 iniekcje podskórne w dawce 45 mg w 0. i 4. tygodniu terapii) | placebo<br>(2 iniekcje podskórne w 0. i 4. tygodniu terapii) | Dozwolone leczenie miejscowe: kremy nawilżające, szampony;<br>po 76 tyg. dozwolono miejscowe kortykosteroidy o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII), kalcypotrien i tazaroten |
|  | <b>ustekinumab 2 × 90 mg</b><br>(2 iniekcje podskórne w dawce 90 mg w 0. i 4. tygodniu terapii) |  |  |
| <i>PHOENIX 2</i>   | <b>ustekinumab 2 × 45 mg</b><br>(2 iniekcje podskórne w dawce 45 mg w 0. i 4. tygodniu terapii) | placebo<br>(2 iniekcje podskórne w 0. i 4. tygodniu terapii) | kremy nawilżające, szampony  |
|  | <b>ustekinumab 2 × 90 mg</b><br>(2 iniekcje podskórne w dawce 90 mg w 0. i 4. tygodniu terapii) |  |  |

### 1.5.5. Skuteczność kliniczna

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 (tzn. po podaniu 2 kolejnych iniekcji ustekinumabu). Dodatkowo w obydwu badaniach zaprezentowano wyniki długoterminowej oceny leczenia ustekinumabem – łącznie do 5 lat obserwacji.

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji dotyczą terapii ustekinumabem bez grupy kontrolnej w postaci placebo. W próbie *PHOENIX 1* w 40. tygodniu chorzy z poprawą PASI  $\geq 75$  byli losowo dzieleni na dwie grupy (z zachowaniem dawki UST) do kontynuowania terapii lub przerwania terapii, natomiast w próbie *PHOENIX 2* podział następował w 28 tygodniu: do intensyfikacji dawkowania leku na podania co 8 tygodni lub zachowania dawkowania co 12 tygodni (przy stosowaniu przypisanej dawki 45

lub 90 mg). Natomiast chorzy z częściową odpowiedzią (poprawa PASI  $\geq 50$  do  $< 75$ ) kontynuowali terapię ustekinumabem o zwiększonej częstotliwości podawania (co 8 tygodni).

W materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*) dostępne są dane z okresu do 40 tygodni leczenia w podgrupach chorych z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu (czyli u pacjentów z masą ciała  $\leq 100$  kg, którzy otrzymywali dawkę 45 mg ustekinumabu i u chorych z masą ciała  $> 100$  kg, którzy otrzymywali dawkę 90 mg) i jednocześnie w podziale na chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  lub  $> 18$ . Chorzy z PASI  $\leq 18$  z jednoczesnym prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu stanowią grupę, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego dla łuszczycy. Dane w takich podgrupach dostępne są dla każdego ocenianego punktu końcowego.

Ponadto dla większości punktów końcowych dostępne są długoterminowe dane w podgrupie chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI  $\geq 75$  w 28. lub 40. tygodniu). W większości przypadków jednak są to dane dla chorych leczonych dawką 45 mg lub 90 mg bez względu na masę ciała pacjentów (niezgodne z zaleceniami ChPL). Poza tym brak jest danych dla 104. tygodnia terapii (wnioskowane jest wydłużenie programu lekowego do terapii ustekinumabem do 104 tygodni leczenia), są wyniki dla 76. tygodnia terapii i następnie dla 3 lat. Długoterminową odpowiedź podano również dla chorych, którzy w 40. tygodniu mieli wycofany ustekinumab, dzięki czemu możliwa jest obserwacja zmian odpowiedzi po zaprzestaniu leczenia.

Ponadto (na potrzeby analizy ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia) poszukiwano danych na temat odsetka chorych, którzy będą kontynuować (po ocenie w 40. tygodniu) terapię w programie lekowym czyli chorych z adekwatną odpowiedzią: PASI  $\geq 75$  oraz chorych z PASI 50 i  $< 75$  przy jednoczesnej poprawie DLQI o  $\geq 5$ . Na podstawie materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*) udało się jedynie ustalić odsetek takich osób w 40. tygodniu obserwacji (77,2% dla UST 45 mg i 83,0% dla UST 90 mg), brak jest jednak wyników dalszego leczenia dla tej podgrupy (dostępne są jedynie wyniki w okresie 12, 28 i 40 tygodni leczenia, na podstawie materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, *Janssen 2015a*). Jednak dla niektórych punktów końcowych przedstawiono długoterminowe wyniki w podgrupie chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (PASI 50 do  $< 75$  w 28. tygodniu). Należy jednak zaznaczyć, że u takich chorych zwiększano częstotliwość podania leku na co 8 tygodni, co jest niezgodne ze schematem zalecanym w ChPL (podania co 12 tyg.), więc wyniki należy traktować z ostrożnością.

W tabeli poniżej zaprezentowano informacje o dostępnych danych dla poszczególnych podgrup i okresów obserwacji. Wszelkie dodatkowe dane z badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* przedstawiono w załączniku (rozdział 3.1. ).

Tabela 22. Punkty końcowe dostępne w badaniach – informacje o dostępnych podgrupach i okresie obserwacji.

| Punkt końcowy                  | Populacja ogólna z prawidłowym dawkowaniem UST        | Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18 i prawidłowym dawkowaniem UST  | Chorzy z wyjściowym PASI > 18 i prawidłowym dawkowaniem UST   | LTE: Chorzy z dobrą odpowiedzią na UST  | LTE: Chorzy z częściami odpowiedzią na UST   |
|--------------------------------|---|--|---|---|--|
| def.                           | masa ciała ≤ 100 kg → 45 mg UST; > 100 kg → 90 mg UST | masa ciała ≤ 100 kg → 45 mg UST; > 100 kg → 90 mg UST; pop., o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego | masa ciała ≤ 100 kg → 45 mg UST; > 100 kg → 90 mg UST; pop. kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego | PASI ≥ 75 w 28. lub 40. tyg., kontynuujący UST co 12 tyg.; długoterminowa ocena i porównanie z chorymi przerywającymi terapię | PASI 50 do < 75 w 28. tyg., zwiększenie częstości podań UST na co 8 tyg.; odsetek chorych i długoterminowa ocena |
| PASI 50                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 3 lat, dawka z uwzględnieniem mc.   | -  |
| PASI 75                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 76. tyg. i 3 lat, dawka z uwzględnieniem mc. (dla 3 lat)  | +<br>dane z 76. tyg. i 3 lat, ograniczenie: UST co 8 tyg., dawka bez uwzględnienia mc.                           |
| PASI 90                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 76. tyg. i 3 lat, dawka z uwzględnieniem mc. (dla 3 lat)  | -  |
| PASI 100                       | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 3 lat, dawka bez uwzględnienia mc.  | -  |
| średnia procentowa zmiana PASI | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 76. tyg. i 3 lat, dawka z uwzględnieniem mc. (dla 3 lat)  | -  |
| PGA 0                          | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | -   | -  |
| PGA 0-1                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 76. tyg. i 3 lat, dawka bez uwzględnienia mc.   | -  |
| PGA 4-5                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | -   | -  |
| DLQI 0-1                       | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 76. tyg. i 3 lat, dawka bez uwzględnienia mc.   | -  |
| średnia zmiana DLQI            | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.                        | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.   | +<br>dane z 12., 28., 40. tyg.  | +<br>dane z 76. tyg. i 3 lat, dawka bez uwzględnienia mc.   | -  |

### 1.5.5.1. Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 50)

Wyniki dotyczące częstości uzyskiwania przynajmniej 50% poprawy wskaźnika PASI (PASI 50) zawiera tabela poniżej. Dane dla 12., 28. i 40. tygodnia terapii zaprezentowano dla populacji otrzymującej

prawidłowe dawkowanie, czyli dla chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg otrzymujących dawkę 45 mg ustekinumabu, a chorych  $> 100$  kg 80 mg ustekinumabu. Wyniki dla tych okresów obserwacji przedstawiono w populacji ogólnej oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej wartości PASI,  $\leq 18$  lub  $> 18$ . Ponadto przedstawiono również dane dla 3 lat obserwacji (ze względu na brak danych ze 104. tygodnia). Dane dla 12., 28. i 40. tygodnia pochodzą z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015).

Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                                    | 12 tydzień   |         | 28 tydzień  | 40 tydzień |
|--|--|---------|---|------------|
|  | UST  | Placebo |   |            |
| <b>Populacja ogólna</b>                    |  |         |   |            |
| PHOENIX 1                                  | RB = 8,37 (5,86; 12,14)<br>NNT = 2 (2; 2)  |         |   |            |
| PHOENIX 2                                  | RB = 8,04 (6,11; 10,68)<br>NNT = 2 (2; 2)  |         |   |            |
| <u>Metaanaliza</u>                         | RB = 8,16 (6,53; 10,20)<br>NNT = 2 (2; 2); $p < 0,0001$  |         |   |            |
| <b>3 lata</b>                              |  |         |   |            |
| PHOENIX 1                                  | <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 40 tyg.<sup>@</sup>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 96%;</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 98%</li> </ul> |         | <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 40 tyg.<sup>&amp;</sup>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\leq 100</math> kg <math>\rightarrow</math> UST 45 co 12 tyg.: 96%;</li> <li>▪ <math>&gt; 100</math> kg <math>\rightarrow</math> UST 90 co 12 tyg.: 92%</li> <li>▪ wycofanie UST: odpowiedź progresywnie się zmniejszała</li> </ul> |            |
| <b>Wyjściowe PASI <math>\leq 18</math></b> |  |         |   |            |
| PHOENIX 1                                  | RB = 7,43 (4,69; 12,10)<br>NNT = 2 (2; 2)  |         |   |            |
| PHOENIX 2                                  | RB = 6,79 (4,86; 9,63)<br>NNT = 2 (2; 2)   |         |   |            |
| <u>Metaanaliza</u>                         | RB = 7,02 (5,30; 9,29)<br>NNT = 2 (2; 2); $p < 0,0001$   |         |   |            |
| <b>Wyjściowe PASI <math>&gt; 18</math></b> |  |         |   |            |
| PHOENIX 1                                  | RB = 9,66 (5,61; 17,13)<br>NNT = 2 (2; 2)  |         |   |            |



| Badanie     | 12 tydzień   |            | 28 tydzień | 40 tydzień |
|-------------|--|------------|------------|------------|
|             | UST  | Placebo    |            |            |
| PHOENIX 2   | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|             | RB = 10,37 (6,50; 16,92)<br>NNT = 2 (2; 2)             |            |            |            |
| Metaanaliza | RB = 10,09 (6,97; 14,60)<br>NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001 |            | ██████████ | ██████████ |

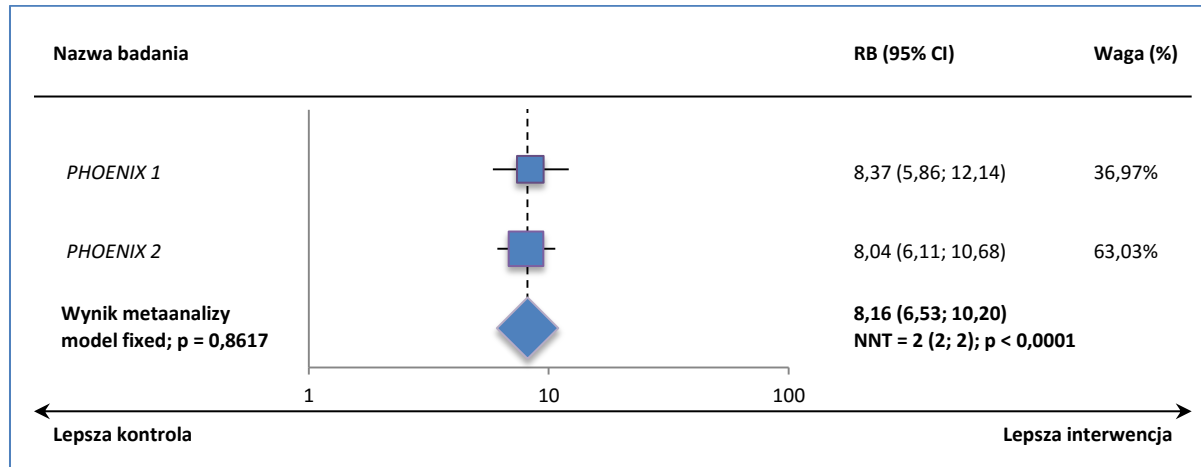
® dane z doniesienia Gordon 2011;

& dane z doniesienia Kimball 2010 – dane dla chorych o masie ciała ≤ 100 kg przyjmujących dawkę 45 mg UST co 12 tyg., > 100 kg UST 90 mg co 12 tyg.

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

W 12. tygodniu terapii odpowiedź PASI 50 uzyskało ██████ chorych leczonych ustekinumabem w porównaniu do ██████ w grupie placebo. Korzyść względna uzyskania PASI 50 wyniosła RB = 8,16 (95% CI: 6,53; 10,20). Wynik był istotny statystycznie, p < 0,0001. Lecząc 2 chorych ustekinumabem 12 tygodni zamiast placebo należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku PASI 50, NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Odpowiedź utrzymywała się w dłuższym okresie leczenia – ██████

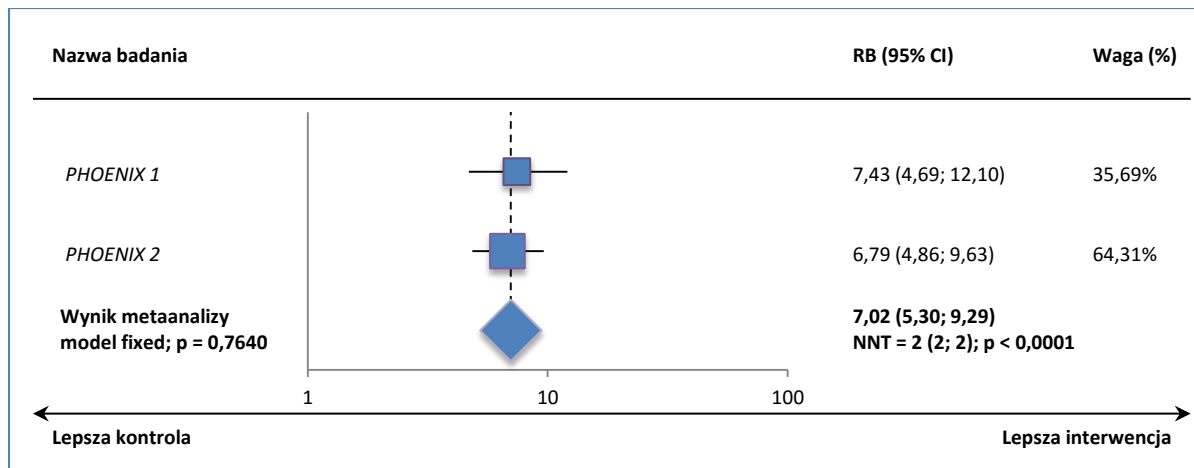
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.



➤ **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

W okresie 12 tygodni terapii ponad ██████ chorych leczonych ustekinumabem uzyskało PASI 50, w porównaniu do nieco ponad ██████ w grupie placebo. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 50 było 7-krotnie większe w grupie ustekinumabu i był to wynik istotny statystycznie: RB = 7,02 (95% CI: 5,30; 9,29), p < 0,0001. Współczynnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2). ██████

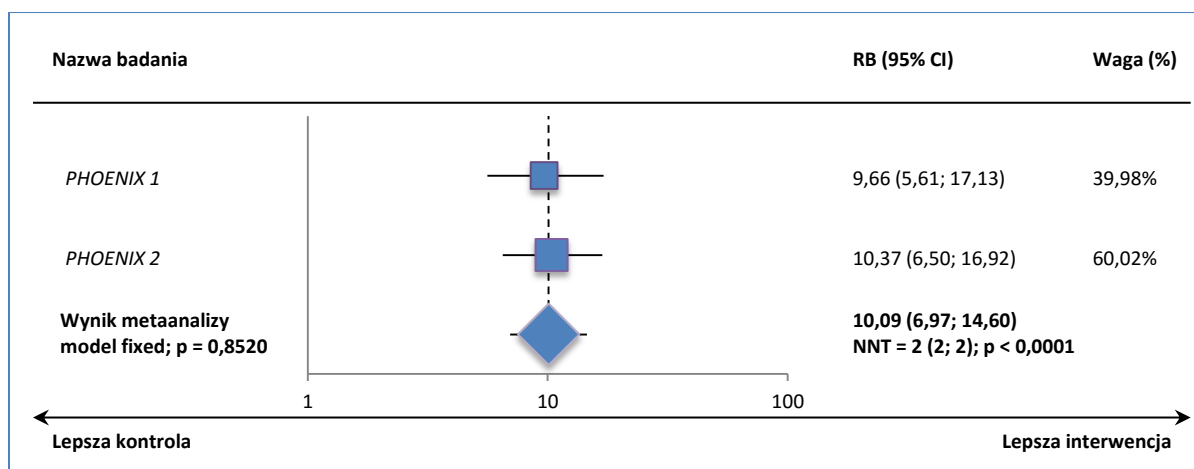
Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

W podgrupie chorych z wyjściowym PASI > 18 wyniki były podobne do wyników w podgrupie z PASI ≤ 18 – wykazano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 50 u chorych leczonych ustekinumabem w porównaniu do placebo, RB = 10,09 (95% CI: 6,97; 14,60), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



➤ **Długoterminowa obserwacja chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75)**

U chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie ustekinumabem (pacjenci uzyskujący PASI ≥ 75 w 40. tygodniu terapii i kontynuujący ustekinumab w podaniach co 12 tygodni) odpowiedź PASI 50 utrzymywała się na wysokim poziomie. Nie było danych ze 104. tygodnia terapii, ale w 148. tygodniu (3 lata) PASI 50 raportowano u ponad 90% chorych – 96% chorych o masie ciała ≤ 100 kg leczonych 45 mg UST i 92% pacjentów o masie ciała > 100 kg otrzymujących 90 mg UST. U pacjentów, którzy w 40. tygodniu przegrali stosowanie ustekinumabu (mimo uzyskania PASI ≥ 75 w 40. tyg.) zaobserwowano progresywną utratę odpowiedzi na leczenie.

**1.5.5.2. Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 75)**

Informacje na temat odsetka chorych uzyskujących przynajmniej 75% poprawę punktacji wskaźnika PASI (PASI 75) przedstawiono w obu analizowanych badaniach, *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*. Uzyskane wyniki z obu badań zestawiono w tabeli poniżej, przedstawiając dane po 12, 28 oraz 40 tygodniach leczenia, a także wyniki z dłuższego okresu obserwacji (76. tydzień oraz 3 lata) oraz dane w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego wyniku PASI (≤ 18 lub > 18). W przypadku informacji o rezultatach w tygodniu 12., 28. oraz 40. wykorzystano dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*), które pozwoliły na przedstawienie wyników dla chorych otrzymujących ustekinumab w prawidłowej dawce zależnej od masy ciała (45 mg u chorych z masą ciała ≤ 100 kg, 90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg) oraz we wspomnianych podgrupach.

*Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.*

| Badanie                 | 12 tydzień   |  | 28 tydzień   | 40 tydzień |
|-------------------------|--|--|--|------------|
|                         | UST  | Placebo  |  |            |
| <b>Populacja ogólna</b> |  |  |  |            |
| <i>PHOENIX 1</i>        | RB = 22,93 (11,80; 45,18)<br>NNT = 2 (2; 2)  |  |  |            |
| <i>PHOENIX 2</i>        | RB = 17,33 (10,95; 27,68)<br>NNT = 2 (2; 2)  |  |  |            |
| <u>Metaanaliza</u>      | RB = 19,11 (12,98; 28,15)<br>NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001  |  |  |            |
| <b>76 tydzień</b>       |  |  |  |            |
| <i>PHOENIX 1</i>        | <u>chorzy z PASI ≥ 75 w 28 tyg.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UST 45 co 12 tyg.: 61,2%;</li> <li>▪ UST 90 co 12 tyg.: 72,4%</li> </ul> | <u>chorzy z PASI ≥ 75 w 40 tyg.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 81,8%;</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.:</li> </ul> | <u>chorzy z PASI 50-75±:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UST 45 co 8 tyg.: 51,7%;</li> <li>▪ UST 90 co 8 tyg.: 42,3%</li> </ul> |            |

| Badanie | 12 tydzień |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|---------|------------|---------|------------|------------|
|         | UST        | Placebo |            |            |

86,6%;  
 ▪ wycofanie UST: bd.

|                            |  |  |  |  |
|----------------------------|--|--|--|--|
| PHOENIX 2                  | chorzy z PASI 50 do <75 w 28 tyg. <sup>^</sup> , wyniki dla 52 tyg.: |  |  |  |
|                            | ▪ UST 45 co 12 tyg.: 31,3%<br>▪ UST 90 co 12 tyg.: 33,3%             |  |  |  |
| <b>3 lata<sup>^^</sup></b> |  |  |  |  |

|   |   |  |   |  |
|---|---|--|---|--|
| PHOENIX 1   | chorzy z PASI ≥75 w 28 tyg.:                              |  | chorzy z PASI ≥75 w 40 tyg.:  |  |
|   | ▪ UST 45 co 12 tyg.: 62,7%;<br>▪ UST 90 co 12 tyg.: 72,2% |  | ▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 80,9%;<br>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 82,7% <sup>@</sup> ;<br>▪ wycofanie UST: n = 1† |  |
| PHOENIX 1   | chorzy z PASI 50-75‡:                                     |  | chorzy z PASI ≥75 w 40 tyg. <sup>&amp;</sup> :  |  |
|   | ▪ UST 45 co 8 tyg.: 50,9%;<br>▪ UST 90 co 8 tyg.: 52,0%   |  | ▪ ≤100 kg → UST 45 co 12 tyg.: 88%;<br>▪ >100 kg → UST 90 co 12 tyg.: 72%   |  |
| wycofanie UST: odpowiedź progresywnie się zmniejszała |   |  |   |  |

|           |   |  |  |  |
|-----------|---|--|--|--|
| PHOENIX 2 | Chorzy bez intensyfikacji dawkowania: 91,3% w 244 tyg. <sup>§</sup> |  |  |  |
|-----------|---|--|--|--|

| Badanie | 12 tydzień |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|---------|------------|---------|------------|------------|
|         | UST        | Placebo |            |            |

**Wyjściowe PASI ≤ 18**

|           |  |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|
| PHOENIX 1 | RB = 45,52 (12,83; 166,19)<br>NNT = 2 (2; 2) |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|

|           |  |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|
| PHOENIX 2 | RB = 16,48 (9,11; 30,28)<br>NNT = 2 (2; 2) |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|

|                    |   |  |  |  |
|--------------------|---|--|--|--|
| <u>Metaanaliza</u> | RB = 21,61 (12,29; 38,01)<br>NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001 |  |  |  |
|--------------------|---|--|--|--|

**Wyjściowe PASI > 18**

|           |  |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|
| PHOENIX 1 | RB = 15,46 (7,31; 33,65)<br>NNT = 2 (2; 2) |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|

|           |  |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|
| PHOENIX 2 | RB = 18,44 (9,16; 37,96)<br>NNT = 2 (2; 2) |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|

|                    |   |  |  |  |
|--------------------|---|--|--|--|
| <u>Metaanaliza</u> | RB = 17,14 (10,02; 29,32)<br>NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001 |  |  |  |
|--------------------|---|--|--|--|

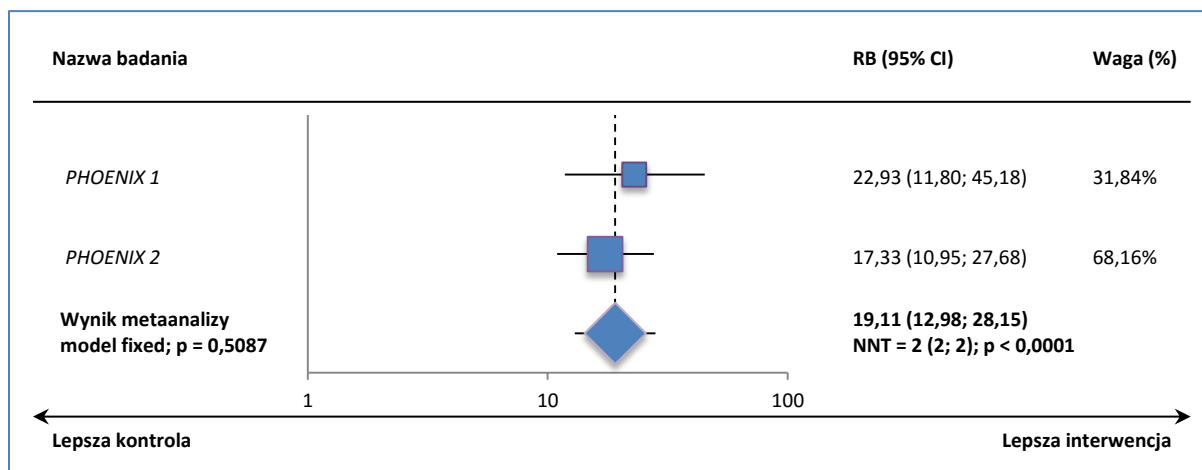
<sup>^</sup> u około 20% pacjentów (22,7% w grupie ustekinumabu 45 mg oraz 15,8% w grupie ustekinumabu 90 mg), autorzy badania zaobserwowali jedynie częściową odpowiedź na leczenie w 28 tygodniu terapii;  
<sup>^^</sup> w dłuższym okresie wyniki utrzymywały się na podobnym poziomie;  
<sup>†</sup> po wycofaniu leczenia PASI 50 do 3 roku leczenia utrzymało n = 4 chorych, PASI 75 n = 1 chorego; po ponownym podaniu leku PASI 75 w ciągu 12 tygodni uzyskało 83,7% chorych z grupy UST 45 oraz 85,4% z grupy UST 90;  
<sup>‡</sup> w 28. tygodniu chorzy z częściową odpowiedzią (*partial responders*), czyli uzyskujący PASI 50 do < 75 mieli intensyfikowane podawanie ustekinumabu (zmiana dawkowania na co 8 tygodni, zamiast zalecanych w ChPL podać co 12 tyg.); intensyfikacja dawkowania nastąpiła również w późniejszym okresie obserwacji;  
<sup>§</sup> w tej grupie chorych, opisanych w badaniu PHOENIX 2, uwzględniono pacjentów kontynuujących przypisane leczenie w ciągu całego 5-letniego okresu obserwacji bez intensyfikacji dawkowania;  
<sup>@</sup> w doniesieniu Gordon 2011 podano, że odsetki wyniosły 82% dla UST 45 mg i 87% dla UST 90 mg;

& dane z doniesienia *Kimball 2010* – dane dla chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg przyjmujących dawkę 45 mg UST co 12 tyg.,  $> 100$  kg UST 90 mg co 12 tyg.

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

Chorzy otrzymujący ustekinumab w okresie 12 tygodni leczenia znacznie częściej uzyskiwali odpowiedź PASI 75 niż pacjenci przydzieleni do grupy placebo – [redacted] (dane uśrednione z obu badań), co przekładało się na około 19-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w przypadku zastosowania ustekinumabu: RB = 19,11 (95% CI: 12,98; 28,15), i wynik ten był znamieny statystycznie ( $p < 0,0001$ , wynik metaanalizy). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza że lecząc 2 chorych ustekinumabem zamiast placebo w okresie 12 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek poprawy PASI 75. [redacted]

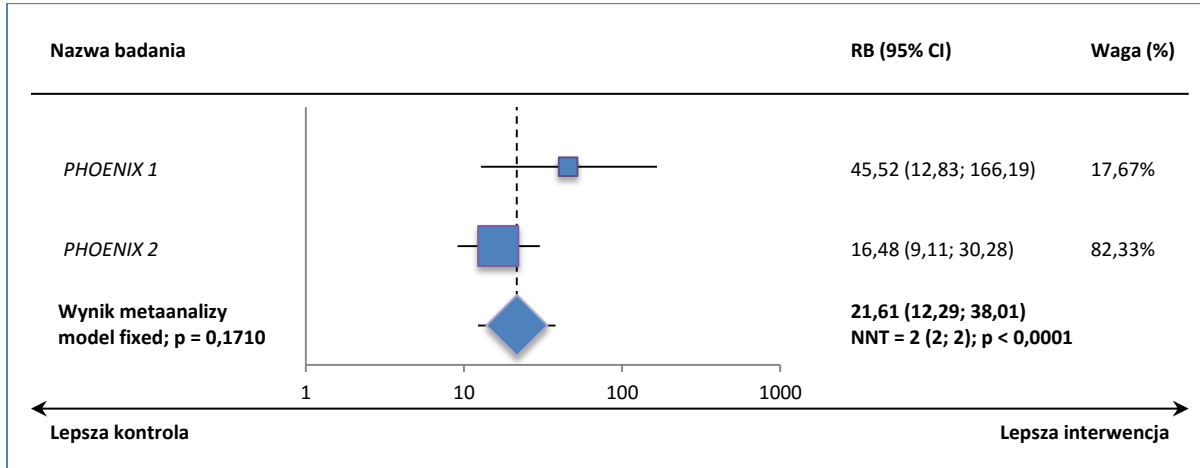
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.



➤ **Wyjściowe PASI  $\leq 18$  (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

W podgrupie chorych, którzy wyjściowo charakteryzowali się PASI  $\leq 18$  punktów, skuteczność ustekinumabu była zbliżona do tej obserwowanej w populacji ogólnej. W 12. tygodniu leczenia odsetek chorych uzyskujących PASI 75 wyniósł [redacted] w grupie ustekinumabu oraz [redacted] w grupie placebo (uśrednione dane z obu badań). W porównaniu do placebo, ustekinumab zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania poprawy PASI 75 ponad 21-krotnie (metaanaliza danych), co było znamienym statystycznie ( $p < 0,0001$ ) wynikiem: RB = 21,61 (95% CI: 12,29; 38,01), NNT = 2 (95% CI: 2; 2 [redacted])

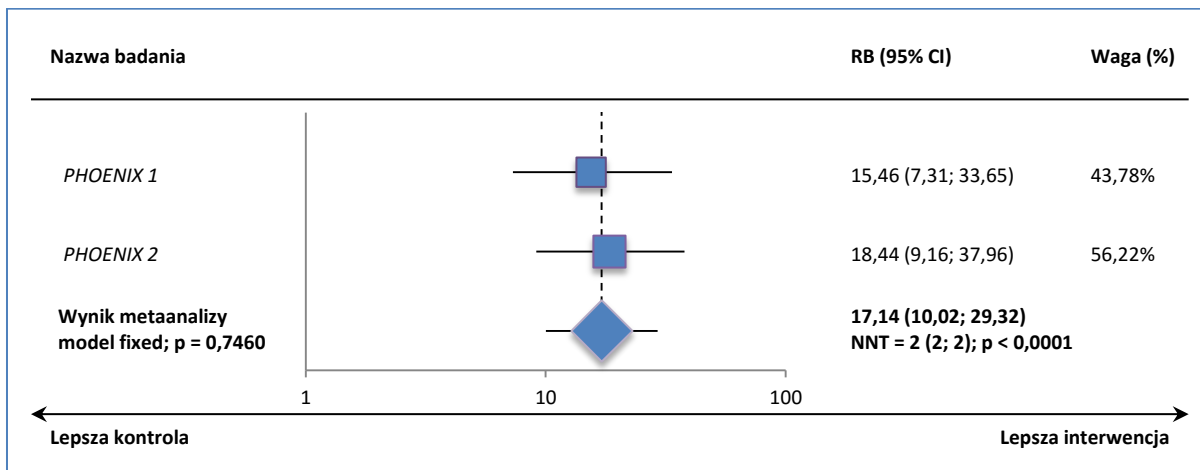
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

W podgrupie chorych z wyjściowym PASI > 18 punktów po 12 tygodniach leczenia ustekinumabem odsetek chorych uzyskujących PASI 75 wyniósł [redacted] podczas gdy u chorych przydzielonych do grupy placebo był znacznie niższy i wyniósł [redacted] dane uśrednione z obu badań). Korzyść względna uzyskania PASI 75 dla porównania ustekinumabu z placebo wyniosła 17,14 (95% CI: 10,02; 29,32), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza że ustekinumab zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 ponad 17-krotnie w porównaniu do placebo, a różnice te były znamienne statystycznie (p < 0,0001). [redacted]

Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



➤ **Długoterminowa obserwacja chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75)**

Informacje o chorych z podgrupy uzyskującej PASI ≥ 75 w 28. lub 40. tygodniu badania dostępne były jedynie dla próby *PHOENIX 1*. Duży odsetek chorych uzyskujących taką odpowiedź w 28. tygodniu utrzymywał ją do 76. tygodnia: 61,2% i 72,4% (odpowiednio ustekinumab 45 mg i 90 mg co 12 tygodni, bez względu na masę ciała), a w dalszej kolejności do 3 lat leczenia: 62,7% i 72,2%. Nieco wyższe odsetki poprawy PASI 75 w długoterminowym okresie obserwacji zaobserwowano u pacjentów uzyskujących PASI ≥ 75 w 40. tygodniu leczenia: po 76 tygodniach terapii 81,8% i 86,6% tych chorych (45 i 90 mg co 12 tygodni, bez względu na masę ciała) uzyskało PASI 75, natomiast po 3 latach odsetki te wyniosły odpowiednio 80,9% oraz 82,7%. W przypadku tej podgrupy chorych, po 3 latach leczenia były również dostępne wyniki w podziale na masę ciała, co pozwoliło oszacować dane dla chorych otrzymujących prawidłowe dawkowanie ustekinumabu: wśród pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg otrzymujących ustekinumab 45 mg (co 12 tygodni) 88% uzyskało PASI 75, natomiast wśród chorych z masą ciała > 100 kg otrzymujących ustekinumab 90 mg co 12 tygodni odsetki te wyniosły 72%.

➤ **Długoterminowa obserwacja chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (PASI 50 do < 75)**

Wśród chorych z częściową odpowiedzią w 28. tygodniu badania *PHOENIX 2* w 52. tygodniu PASI 75 uzyskało 31,3% oraz 33,3% chorych otrzymujących odpowiednio ustekinumab 45 mg oraz 90 mg co 12 tygodni. Po 76 tygodniach terapii chorych z częściową odpowiedzią w 28. tygodniu badania *PHOENIX 1* odnotowano uzyskanie PASI 75 u 51,7% oraz u 42,3% chorych otrzymujących odpowiednio ustekinumab 45 mg oraz 90 mg co 8 tygodni, po 3 latach odsetki te wyniosły odpowiednio 50,9% i 52,0%.

### 1.5.5.3. Przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 90)

Dane na temat częstości uzyskiwania PASI 90 zawiera poniższa tabela. Dane dla 12., 28. i 40. tygodnia terapii zaprezentowano dla populacji otrzymującej prawidłowe dawkowanie, czyli dla chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg otrzymujących dawkę 45 mg ustekinumabu, a chorych  $> 100$  kg 90 mg ustekinumabu. Wyniki dla tych okresów obserwacji przedstawiono w populacji ogólnej oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej wartości PASI,  $\leq 18$  lub  $> 18$ . Ponadto przedstawiono również dane z 76. tygodnia leczenia oraz dla 3 lat obserwacji (ze względu na brak danych ze 104. tygodnia). Dane dla 12., 28. i 40. tygodnia pochodzą z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015).

Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie   | 12 tydzień   |  | 28 tydzień   | 40 tydzień |
|---|--|--|--|------------|
|   | UST  | Placebo  |  |            |
| <b>Populacja ogólna</b>                               |  |  |  |            |
| PHOENIX 1   | RB = 20,99 (9,02; 49,51)<br>NNT = 3 (3; 4)   |  |  |            |
| PHOENIX 2   | RB = 47,34 (18,53; 122,10)<br>NNT = 3 (2; 3)   |  |  |            |
| <u>Metaanaliza</u>                                    | RB = 32,75 (17,01; 63,04)<br>NNT = 3 (3; 3); p < 0,0001  |  |  |            |
| <b>76 tydzień</b>                                     |  |  |  |            |
| PHOENIX 1   | <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 28 tyg.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UST 45 co 12 tyg.: 33,9%;</li> <li>▪ UST 90 co 12 tyg.: 44,9%</li> </ul> |  | <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 40 tyg.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: bd.;</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: bd.;</li> <li>▪ wycofanie UST: bd.</li> </ul>                        |            |
| <b>3 lata<sup>^^</sup></b>                            |  |  |  |            |
| PHOENIX 1   | <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 28 tyg.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ UST 45 co 12 tyg.: 36,1%;</li> <li>▪ UST 90 co 12 tyg.: 45,5%</li> </ul> |  | <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 40 tyg.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 42,6%;</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 58,0%<sup>@</sup>;</li> <li>▪ wycofanie UST<sup>†</sup></li> </ul> |            |
|   |  | <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 40 tyg.<sup>&amp;</sup>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\leq 100</math> kg <math>\rightarrow</math> UST 45 co 12 tyg.: 48%;</li> <li>▪ <math>&gt; 100</math> kg <math>\rightarrow</math> UST 90 co 12 tyg.: 44%</li> </ul> |  |            |
| wycofanie UST: odpowiedź progresywnie się zmniejszała |  |  |  |            |
| PHOENIX 2   | Chorzy bez intensyfikacji dawkowania: 74,2% w 244 tyg. <sup>§</sup>  |  |  |            |
| Badanie   | 12 tydzień   |  | 28 tydzień   | 40 tydzień |
|   | UST  | Placebo  |  |            |



| Badanie                       | 12 tydzień   |            | 28 tydzień | 40 tydzień |
|-------------------------------|--|------------|------------|------------|
|                               | UST  | Placebo    |            |            |
| <b>Wyjściowe PASI ≤ 18</b>    |  |            |            |            |
| PHOENIX 1                     | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                               | RB = 51,10 (9,21; 291,43)<br>NNT = 3 (3; 4)              |            |            |            |
| PHOENIX 2                     | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                               | RB = 49,22 (13,64; 180,51)<br>NNT = 3 (3; 3)             |            |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>            | RB = 49,88 (16,04; 155,12)<br>NNT = 3 (3; 3); p < 0,0001 |            | ██████████ | ██████████ |
| <b>Wyjściowe PASI &gt; 18</b> |  |            |            |            |
| PHOENIX 1                     | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                               | RB = 13,55 (5,34; 35,29)<br>NNT = 3 (3; 4)               |            |            |            |
| PHOENIX 2                     | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                               | RB = 44,46 (12,41; 162,67)<br>NNT = 2 (2; 3)             |            |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>            | RB = 24,52 (10,88; 55,29)<br>NNT = 3 (2; 3); p < 0,0001  |            | ██████████ | ██████████ |

^^ w dłuższym okresie wyniki utrzymywały się na podobnym poziomie;

† po wycofaniu leczenia PASI 50 do 3 roku leczenia utrzymało n = 4 chorych, PASI 75 n = 1 chorej; po ponownym podaniu leku PASI 75 w ciągu 12 tygodni uzyskało 83,7% chorych z grupy UST 45 oraz 85,4% z grupy UST 90;

§ w tej grupie chorych, opisanych w badaniu PHOENIX 2, uwzględniono pacjentów kontynuujących przypisane leczenie w ciągu całego 5-letniego okresu obserwacji bez intensyfikacji dawkowania;

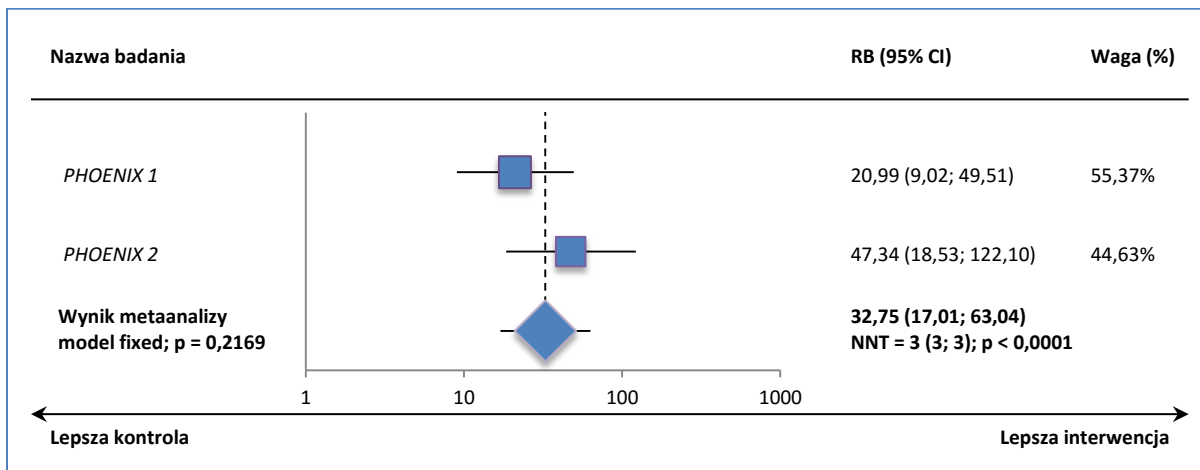
@ w doniesieniu Gordon 2011 podano odsetki 43% dla UST 45 mg i 62% dla UST 90 mg;

& dane z doniesienia Kimball 2010 – dane dla chorych o masie ciała ≤ 100 kg przyjmujących dawkę 45 mg UST co 12 tyg., > 100 kg UST 90 mg co 12 tyg.

### ➤ Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)

Po 12 tygodniach leczenia ustekinumabem istotnie więcej chorych uzyskało PASI 90 w porównaniu do chorych otrzymujących w tym czasie placebo, ██████████. Prawdopodobieństwo uzyskania tego punktu końcowego w grupie ustekinumabu w porównaniu do placebo wyniosło RB = 32,75 (95% CI: 17,01; 63,04) i był to wynik istotny statystycznie, p < 0,0001. Lecząc w danym czasie 3 chorych ustekinumabem zamiast placebo możemy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi PASI 90, NNT = 3 (95% CI: 3; 3). ██████████

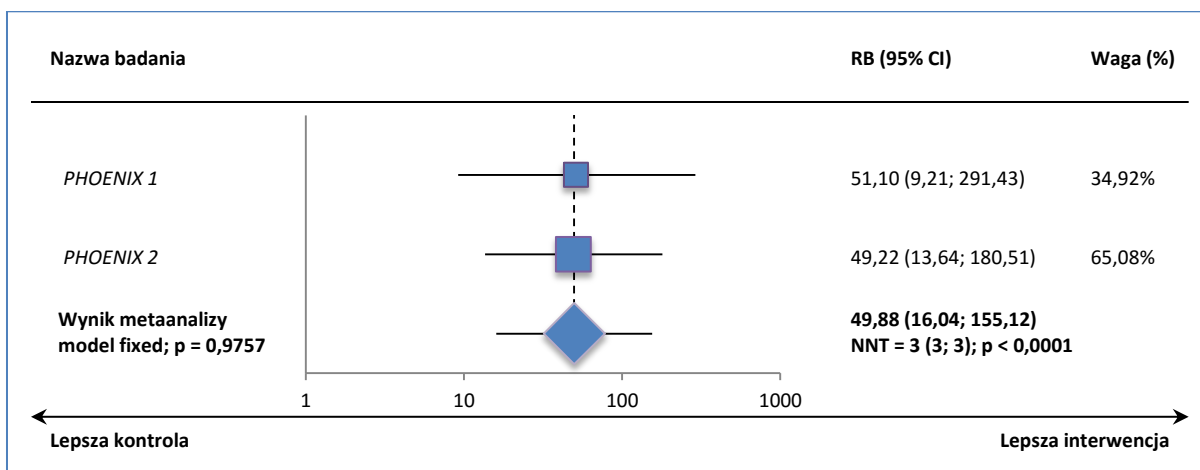
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

U chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 terapia ustekinumabem wiązała się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania PASI 90 niż u pacjentów otrzymujących placebo,  $p < 0,0001$ . W 12. tygodniu terapii odpowiednio [REDACTED] chorych uzyskało PASI 90, a korzyść względna wystąpienia tej odpowiedzi oszacowana między grupami wyniosła RB = 49,88 (95% CI: 16,04; 155,12). Współczynnik NNT dla tego porównania wyniósł 3 (95% CI: 3; 3). [REDACTED]

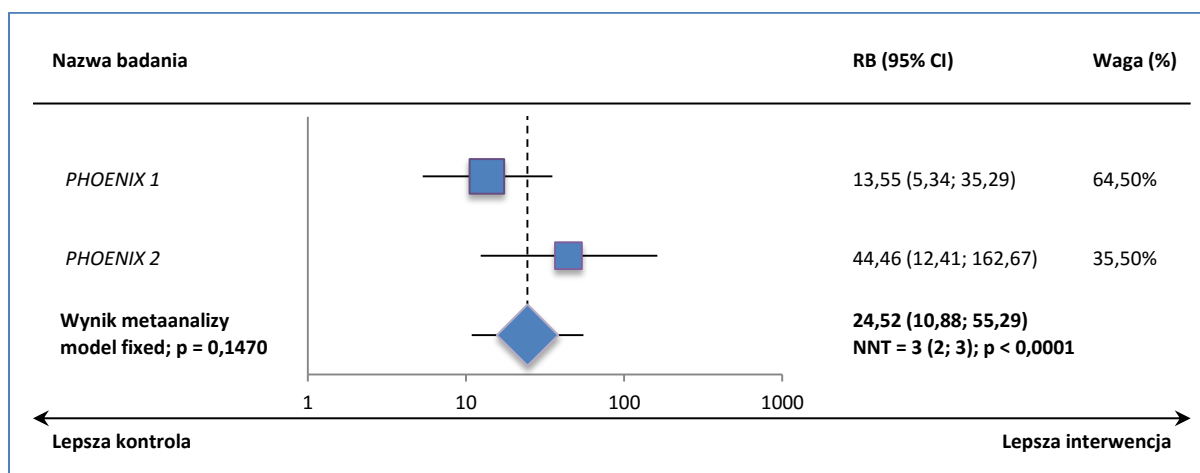
Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

W podgrupie chorych z wyjściowym PASI > 18 prawdopodobieństwo uzyskania PASI 90 było istotnie statystycznie większe w grupie ustekinumabu w porównaniu do placebo, [REDACTED], RB = 24,52 (95% CI: 10,88; 55,29),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3). [REDACTED]

Wykres 11. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



- **Długoterminowa obserwacja chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75)**

W podgrupie chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75 w 28. tyg.) w 76. tygodniu leczenia ustekinumabem odpowiedź PASI 90 raportowano u 33,9% chorych stosujących dawkę 45 mg i 44,9% otrzymujących 90 mg UST, bez względu na masę ciała. Odpowiedź utrzymywała się na podobnym poziomie w dłuższym okresie terapii – 36,1% u chorych z UST 45 mg i 45,5% chorych z UST 90 mg spośród pacjentów z PASI ≥ 75 w 28. tyg. uzyskało PASI 90 po 3 latach leczenia. Dane dla podgrupy chorych z PASI ≥ 75 w 40. tygodniu były lepsze, PASI 90 po 3 latach uzyskało 42,6% chorych z UST 45 mg i 58,0% z UST 90 mg. U chorych przerywających stosowanie ustekinumabu zaobserwowano systematyczne pogorszenie się stanu pacjentów.

W 3-letnim okresie obserwacji dostępne były również wyniki w podgrupie chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie w 40. tygodniu stosujących prawidłowe dawkowanie ustekinumabu (45 mg u chorych o masie ciała ≤ 100 kg i 90 mg u chorych > 100 kg). 48% pacjentów leczonych dawką 45 mg i 44% stosujących dawkę 90 mg uzyskało PASI 90.

### 1.5.5.4. Całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 100)

Wyniki dotyczące całkowitej poprawy punktacji PASI, czyli uzyskanie PASI 100 dostępne były dla danych z 12., 28., 40. tygodnia oraz dla 3 lat. Wyniki z pierwszych trzech okresów prezentowane są na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*) i dotyczą podgrup pacjentów z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu (45 mg u chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg i 90 mg u chorych  $> 100$  kg). Wyniki z dłuższego okresu obserwacji dostępne były ogółem dla chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg, bez względu na masę ciała, co stanowi ograniczenie.

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła 100% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.

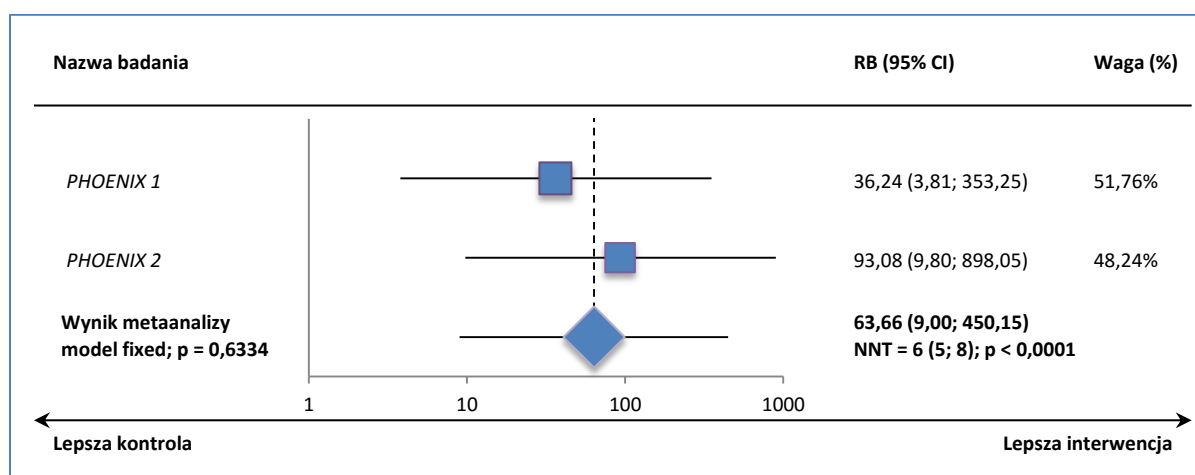
| Badanie  | 12 tydzień   |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|--|--|---------|------------|------------|
|  | UST  | Placebo |            |            |
| <b>Populacja ogólna</b>                              |  |         |            |            |
| PHOENIX 1  | RB = 67,68 (7,09; 654,72)<br>NNT = 8 (6; 11)   |         |            |            |
| PHOENIX 2  | RB = 78,26 (13,85; 446,28)<br>NNT = 6 (5; 7)   |         |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>                                   | RB = 74,75 (14,98; 372,91)<br>NNT = 6 (6; 8); $p < 0,0001$   |         |            |            |
| <b>3 lata<sup>^^</sup></b>                           |  |         |            |            |
| <u>chorzy z PASI <math>\geq 75</math> w 40 tyg.:</u> |  |         |            |            |
| PHOENIX 1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 22,1%;</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 38,3%;</li> <li>▪ wycofanie UST†: odpowiedź progresywnie się zmniejszała</li> </ul> |         |            |            |
| <b>Wyjściowe PASI <math>\leq 18</math></b>           |  |         |            |            |
| PHOENIX 1  | RB = 36,24 (3,81; 353,25)<br>NNT = 8 (5; 11)   |         |            |            |
| PHOENIX 2  | RB = 93,08 (9,80; 898,05)<br>NNT = 5 (4; 7)  |         |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>                                   | RB = 63,66 (9,00; 450,15)<br>NNT = 6 (5; 8); $p < 0,0001$  |         |            |            |



- **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

W podgrupie pacjentów z wyjściowym PASI ≤ 18 odpowiedź PASI 100 raportowano istotnie częściej u pacjentów leczonych ustekinumabem, w porównaniu do stosowania placebo, [REDACTED] RB = 63,66 (95% CI: 9,00; 450,15),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8). [REDACTED]

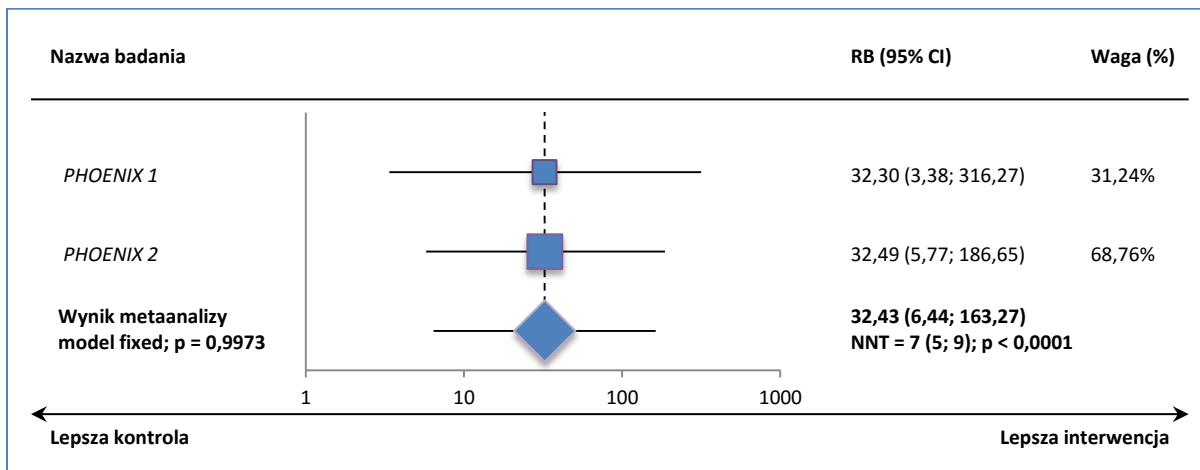
Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

W podgrupie chorych z wyjściowym PASI > 18 odpowiedź PASI 100 wystąpiła w 12. tygodniu u [REDACTED] chorych stosujących ustekinumab w porównaniu do [REDACTED] chorych z grupy placebo. Oszacowana korzyść względna wystąpienia PASI 100 była istotnie statystycznie większa w grupie ustekinumabu, RB = 32,43 (95% CI: 6,44; 163,27),  $p < 0,0001$ . Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 7 (95% CI: 5; 9). [REDACTED]

Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



➤ **Długoterminowa obserwacja chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75)**

Długoterminowa odpowiedź na leczenie utrzymywała się w czasie, wśród chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie w 40. tygodniu, PASI 100 stwierdzono u 22,1% kontynuujących 45 mg ustekinumabu i u 38,3% pacjentów leczonych 90 mg tego leku (bez względu na masę ciała). Natomiast u pacjentów, którzy przegrali stosowanie ustekinumabu w 40. tygodniu zaobserwowano progresywne zmniejszenie się odpowiedzi.

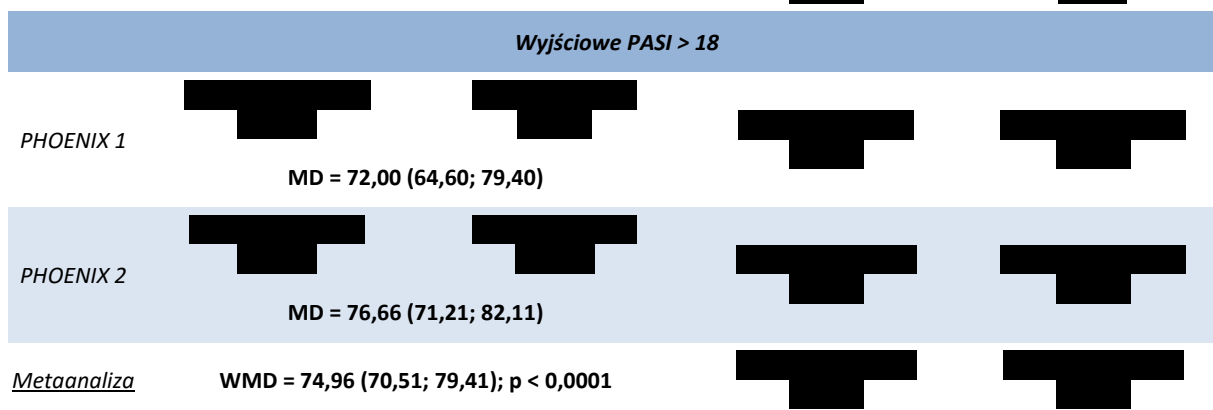
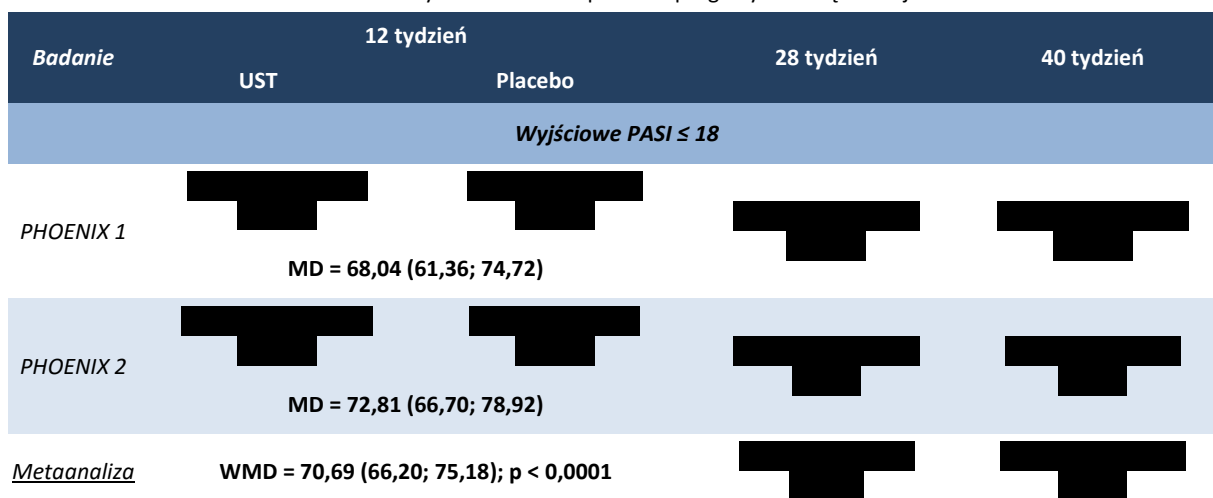
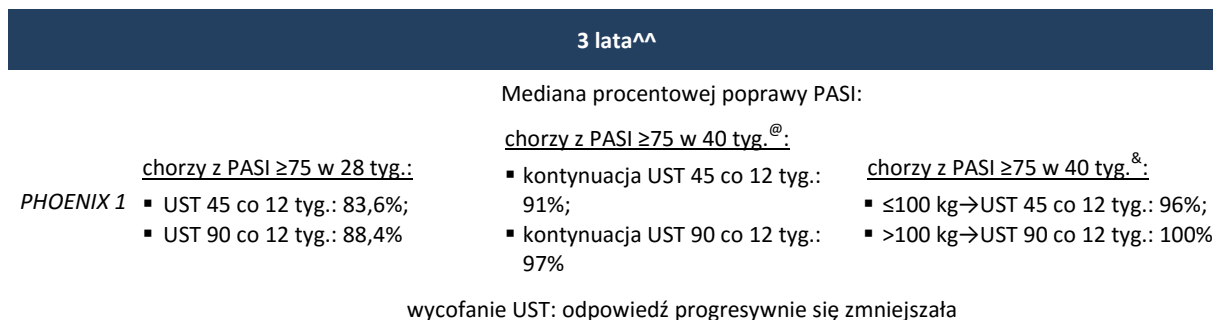
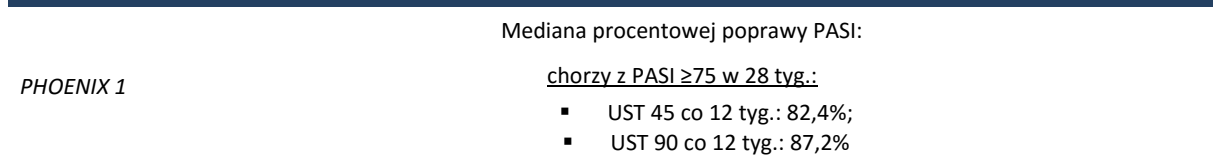
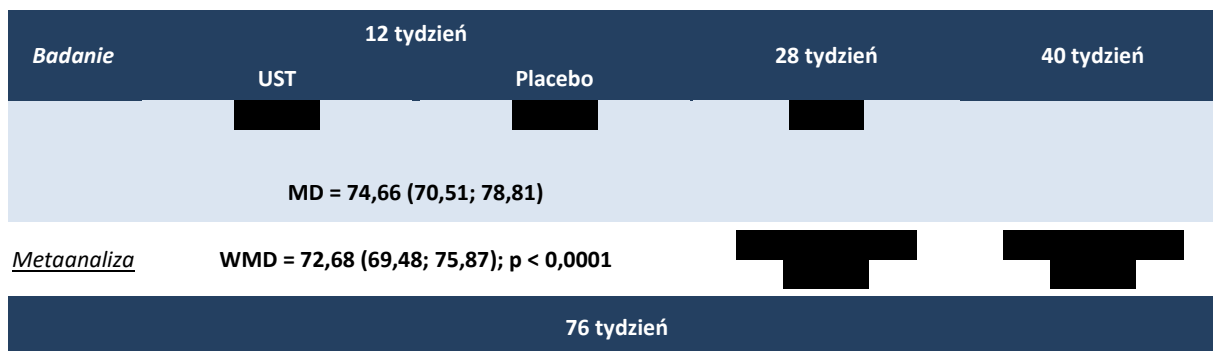
**1.5.5.5. Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI**

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat średniej procentowej zmiany punktacji wskaźnika PASI w trakcie terapii ustekinumabem. Dla danych z 12. tygodnia wykonano porównanie z placebo, w populacji chorych z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu (u chorych ≤ 100 kg dawka 45 mg UST, u chorych > 100 kg dawka 90 mg UST). Dane dla chorych z prawidłowym dawkowaniem dostępne są również z okresu 28, 40 tygodni i 3 lat obserwacji. Większość prezentowanych wyników pochodzi z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015).

Tabela 27. Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                 | 12 tydzień                |            | 28 tydzień | 40 tydzień |
|-------------------------|---------------------------|------------|------------|------------|
|                         | UST                       | Placebo    |            |            |
| <i>Populacja ogólna</i> |                           |            |            |            |
| PHOENIX 1               | ██████████                | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                         | MD = 69,88 (64,93; 74,83) |            |            |            |
| PHOENIX 2               | ██████████                | ██████████ | ██████████ | ██████████ |



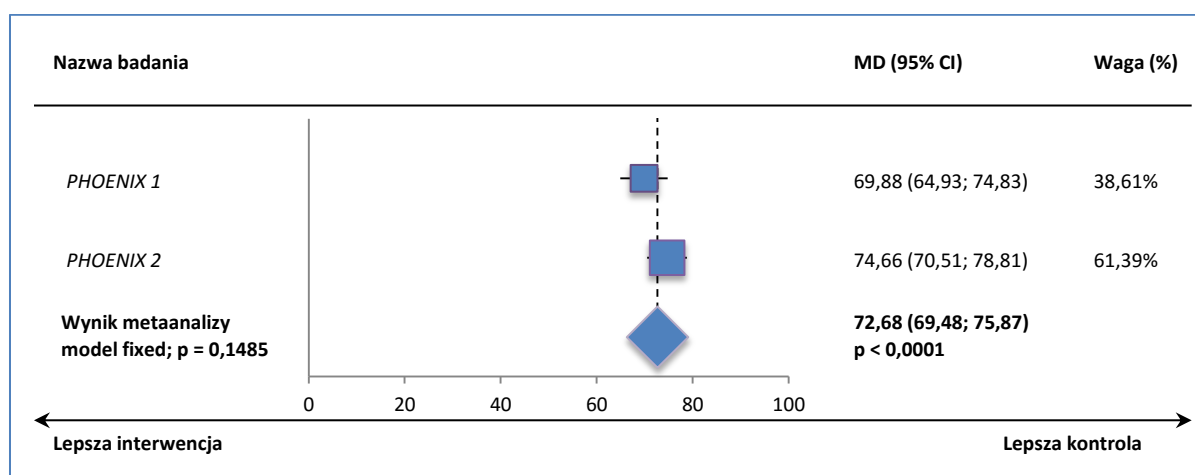


<sup>^^</sup> w dłuższym okresie wyniki utrzymywały się na podobnym poziomie;  
<sup>@</sup> dane z doniesienia *Gordon 2011*;  
<sup>&</sup> dane z doniesienia *Kimball 2010* – dane dla chorych o masie ciała ≤ 100 kg przyjmujących dawkę 45 mg UST co 12 tyg., > 100 kg UST 90 mg co 12 tyg.

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

W 12. tygodniu leczenia uzyskano istotnie statystycznie większą poprawę PASI w grupie ustekinumabu, a wyniki tej oceny był wyższy średnio o około 73 punkty procentowe w porównaniu do grupy kontrolnej: WMD = 72,68 (95% CI: 69,48; 75,87),  $p < 0,0001$ .

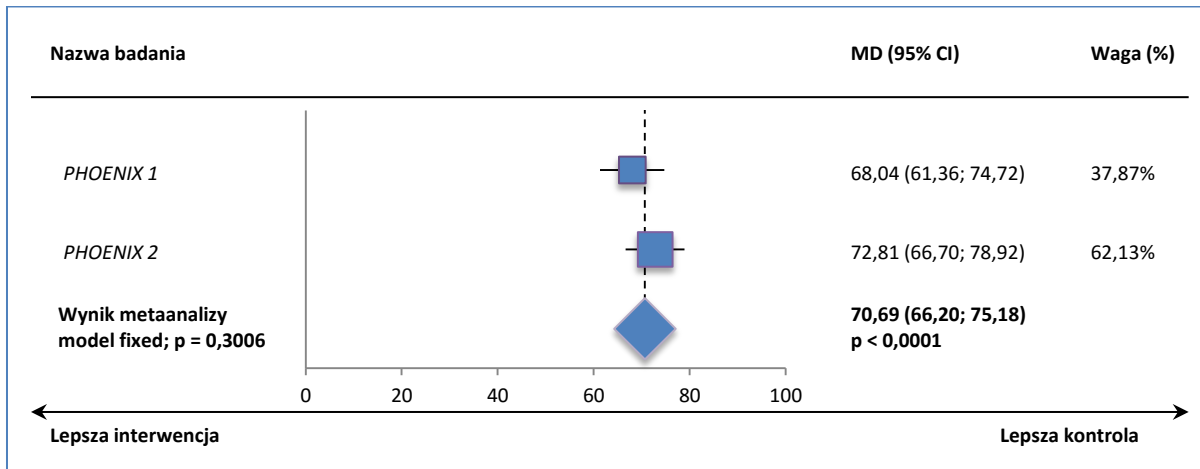
Wykres 15. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.



➤ **Wyjściowe PASI  $\leq 18$  (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

U chorych z wyjściowym PASI  $\geq 18$  uzyskano większą poprawę wskaźnika PASI w grupie leczonej ustekinumabem, w porównaniu do placebo, WMD = 70,69 (95% CI: 66,20; 75,18),  $p < 0,0001$ .

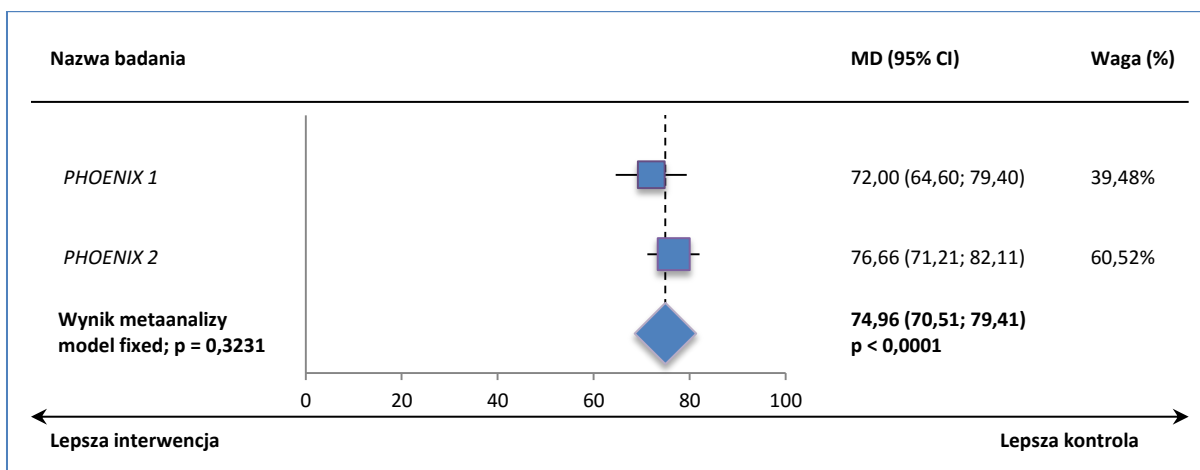
Wykres 16. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

W podgrupie pacjentów z wyjściowym PASI > 18 średnia procentowa poprawa objawów choroby (wskaźnik PASI) była istotnie większa u chorych leczonych ustekinumabem, w porównaniu do placebo, WMD = 74,96 (70,51; 79,41), p < 0,0001.

Wykres 17. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



➤ **Długoterminowa obserwacja chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75)**

W podgrupie chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie w 28. tygodniu po 76 tygodniach stosowania ustekinumabu mediana procentowej poprawy PASI wyniosła 82,4 u chorych stosujących dawkę 45 mg i 87,2 u chorych otrzymujących dawkę 90 mg, w okresie 3 lat poprawa wyniosła odpowiednio 83,6 i 88,4. Natomiast w podgrupie chorych z PASI ≥ 75 w 40. tygodniu, po 3 latach u chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg mediana ta wyniosła 91, a dla dawki 90 mg 97. U chorych, którzy zakończyli stosowanie ustekinumabu odpowiedź progresywnie się zmniejszała.

W obrębie chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75 w 40. tyg.) z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu (45 mg u chorych ≤ 100 kg, 90 mg u chorych > 100 kg) mediana procentowej poprawy PASI po 3 latach terapii wyniosła 96 u chorych leczonych dawką 45 mg i 100 u chorych stosujących dawkę 90 mg.

**1.5.5.6. Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0)**

Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza, czyli uzyskanie 0 punktów w ocenie PGA przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki prezentują dane dla chorych z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu, zależnym od masy ciała pacjentów. Wyniki w całości pochodzą z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015). Dostępne były tylko dane do 40. tygodnia terapii.

*Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.*

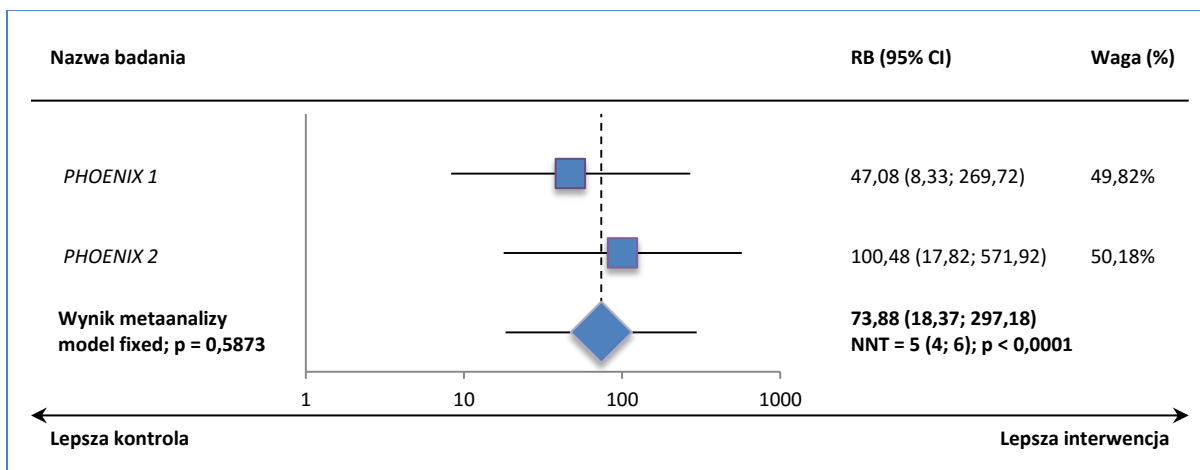
| Badanie                    | 12 tydzień   |            | 28 tydzień | 40 tydzień |
|----------------------------|--|------------|------------|------------|
|                            | UST  | Placebo    |            |            |
| <b>Populacja ogólna</b>    |  |            |            |            |
| PHOENIX 1                  | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                            | RB = 47,08 (8,33; 269,72)<br>NNT = 6 (5; 8)              |            |            |            |
| PHOENIX 2                  | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                            | RB = 100,48 (17,82; 571,92)<br>NNT = 5 (4; 5)            |            |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>         | RB = 73,88 (18,37; 297,18)<br>NNT = 5 (4; 6); p < 0,0001 |            | ██████████ | ██████████ |
| <b>Wyjściowe PASI ≤ 18</b> |  |            |            |            |
| PHOENIX 1                  | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                            | RB = 47,40 (5,01; 459,73)<br>NNT = 6 (4; 8)              |            |            |            |

| Badanie                       | 12 tydzień   |            | 28 tydzień | 40 tydzień |
|-------------------------------|--|------------|------------|------------|
|                               | UST  | Placebo    |            |            |
| PHOENIX 2                     | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                               | RB = 114,48 (12,07; 1102,59)<br>NNT = 5 (4; 6)           |            |            |            |
| <i>Metaanaliza</i>            | RB = 79,76 (11,31; 562,68)<br>NNT = 5 (4; 6); p < 0,0001 |            | ██████████ | ██████████ |
| <b>Wyjściowe PASI &gt; 18</b> |  |            |            |            |
| PHOENIX 1                     | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                               | RB = 23,97 (4,24; 138,94)<br>NNT = 6 (4; 9)              |            |            |            |
| PHOENIX 2                     | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                               | RB = 43,61 (7,78; 249,36)<br>NNT = 5 (4; 6)              |            |            |            |
| <i>Metaanaliza</i>            | RB = 34,26 (8,39; 139,90)<br>NNT = 5 (4; 6); p < 0,0001  |            | ██████████ | ██████████ |

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy zaobserwowano u █████ chorych leczonych ustekinumabem i █████ pacjentów w grupie placebo. Oszacowana korzyść względna dla tego porównania wyniosła 73,88 (95% CI: 18,37; 297,18) w 12. tygodniu i był to wynik istotny statystycznie, p < 0,0001. Wskaźnik NNT = 5 (95% CI: 4; 6) oznacza, że lecząc 5 chorych ustekinumabem 12 tygodni zamiast podawać placebo należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego. █████

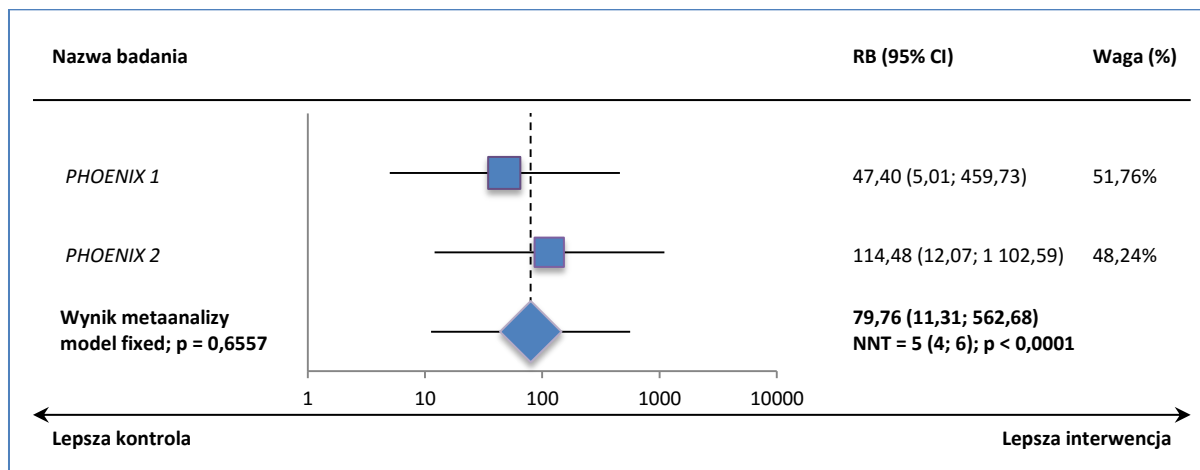
Wykres 18. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

W podgrupie chorych, o którą ma być rozszerzony program lekowy częstość uzyskiwania całkowitego ustąpienia objawów (PGA 0) wyniosła [redacted] w grupie ustekinumabu w porównaniu do [redacted]. Oszacowane dla 12 tygodnia prawdopodobieństwo uzyskania PGA 0 było istotnie statystycznie większe w grupie ustekinumabu w porównaniu do placebo, RB = 79,76 (95% CI: 11,31; 562,68),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6). [redacted]

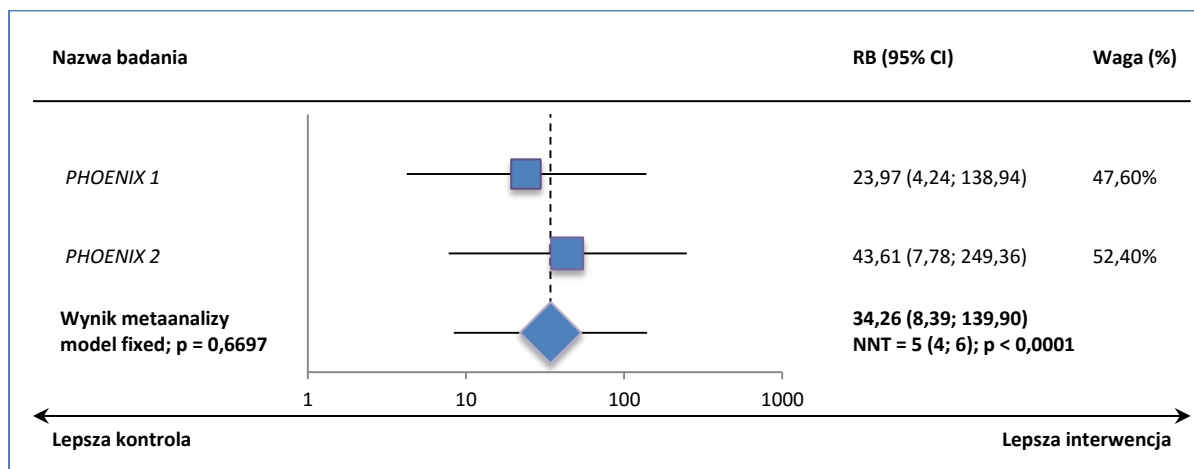
Wykres 19. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

Prawdopodobieństwo uzyskania PGA 0 w 12 tygodniu terapii było istotnie statystycznie większe w grupie ustekinumabu w porównaniu do placebo, [redacted], RB = 34,26 (95% CI: 8,39; 139,90),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6). [redacted]

Wykres 20. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



#### 1.5.5.7. Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0-1)

W obu analizowanych badaniach (PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2) przedstawiono informacje o chorych uzyskujących 0 lub 1 punktów w ocenie PGA, co oznaczało zmniejszenie objawów do minimalnych lub ich całkowite ustąpienie. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego w populacji ogólnej oraz podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego wyniku PASI ( $\leq 18$  oraz  $> 18$ ) i dzięki materiałom dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015) udało się przedstawić wyniki dla chorych otrzymujących prawidłową dawkę ustekinumabu (tzn. 45 mg w przypadku masy ciała  $\leq 100$  kg, oraz 90 mg przy masie ciała  $> 100$  kg) w 12., 28. oraz 40. tygodniu badania. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki oceny w dłuższym okresie obserwacji: 76 tygodni oraz 3 lata.

Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                 | 12 tydzień  |            | 28 tydzień | 40 tydzień |
|-------------------------|---|------------|------------|------------|
|                         | UST   | Placebo    |            |            |
| <b>Populacja ogólna</b> |   |            |            |            |
| PHOENIX 1               | ██████████  | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                         | RB = 13,40 (7,78; 23,43)<br>NNT = 2 (2; 2)              |            |            |            |
| PHOENIX 2               | ██████████  | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                         | RB = 15,51 (10,05; 24,15)<br>NNT = 2 (2; 2)             |            |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>      | RB = 14,70 (10,39; 20,80)<br>NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001 |            | ██████████ | ██████████ |



| Badanie | 12 tydzień |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|---------|------------|---------|------------|------------|
|         | UST        | Placebo |            |            |

|           |                                    |         |
|-----------|------------------------------------|---------|
| PHOENIX 1 | chorzy z PASI $\geq 75$ w 28 tyg.: |         |
|           | UST                                | Placebo |

| 3 lata <sup>^^</sup> |  |
|----------------------|--|
|----------------------|--|

|           |                                    |  |
|-----------|------------------------------------|--|
| PHOENIX 1 | chorzy z PASI $\geq 75$ w 28 tyg.: | chorzy z PASI $\geq 75$ w 40 tyg. <sup>@</sup> : |
|           | UST                                | Placebo  |

| Badanie | 12 tydzień |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|---------|------------|---------|------------|------------|
|         | UST        | Placebo |            |            |

| Wyjściowe PASI $\leq 18$ |  |         |  |  |
|--------------------------|--|---------|--|--|
| PHOENIX 1                | UST  | Placebo |  |  |
|                          | RB = 13,63 (6,41; 29,77)<br>NNT = 2 (2; 3) |         |  |  |

|           |  |         |  |  |
|-----------|--|---------|--|--|
| PHOENIX 2 | UST  | Placebo |  |  |
|           | RB = 13,09 (7,80; 22,32)<br>NNT = 2 (2; 2) |         |  |  |

|  |     |         |  |  |
|--|-----|---------|--|--|
| <u>Metaanaliza</u>                                     | UST | Placebo |  |  |
| RB = 13,27 (8,52; 20,66)<br>NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001 |     |         |  |  |

| Wyjściowe PASI > 18 |  |  |  |  |
|---------------------|--|--|--|--|
|---------------------|--|--|--|--|

|           |  |         |  |  |
|-----------|--|---------|--|--|
| PHOENIX 1 | UST  | Placebo |  |  |
|           | RB = 13,20 (6,21; 28,86)<br>NNT = 2 (2; 3) |         |  |  |

|           |  |         |  |  |
|-----------|--|---------|--|--|
| PHOENIX 2 | UST  | Placebo |  |  |
|           | RB = 20,81 (9,76; 45,31)<br>NNT = 2 (2; 2) |         |  |  |

|  |     |         |  |  |
|--|-----|---------|--|--|
| <u>Metaanaliza</u>                                     | UST | Placebo |  |  |
| RB = 17,18 (9,79; 30,17)<br>NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001 |     |         |  |  |

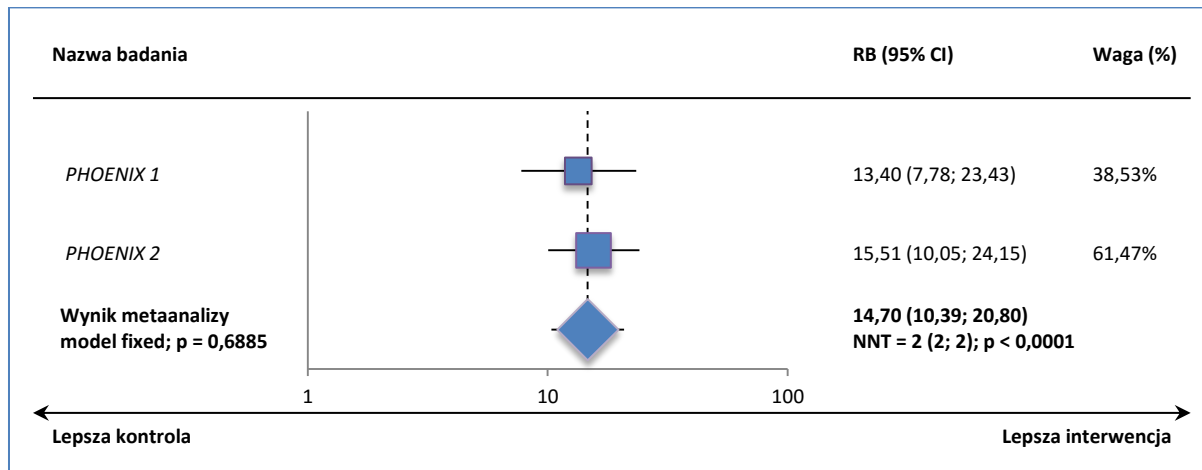
<sup>^^</sup> w dłuższym okresie wyniki utrzymywały się na podobnym poziomie;  
<sup>@</sup> dane z doniesienia Gordon 2011.

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

Terapia ustekinumabem wpływała na znaczne zwiększenie odsetka pacjentów, u których objawy choroby według PGA ustępowały całkowicie, lub pozostawały minimalne – po 12 tygodniach leczenia odsetek chorych z PGA 0 lub 1 wyniósł [ ] podczas gdy w grupie placebo wyniósł [ ] (dane uśrednione z obu badań). Uzyskana w wyniku metaanalizy korzyść względna uzyskania wspomnianego wyniku oceny PGA była ponad 14-krotnie większa w grupie otrzymującej ustekinumab, w porównaniu z placebo: RB = 14,70 (95% CI: 10,39; 20,80), co było znamienym statystycznie wynikiem (p < 0,0001). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza że lecząc 2 cho-

rych ustekinumabem zamiast placebo w czasie 12 tygodni, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego ustąpienia objawów lub pozostania minimalnych w ocenie PGA. [REDACTED]

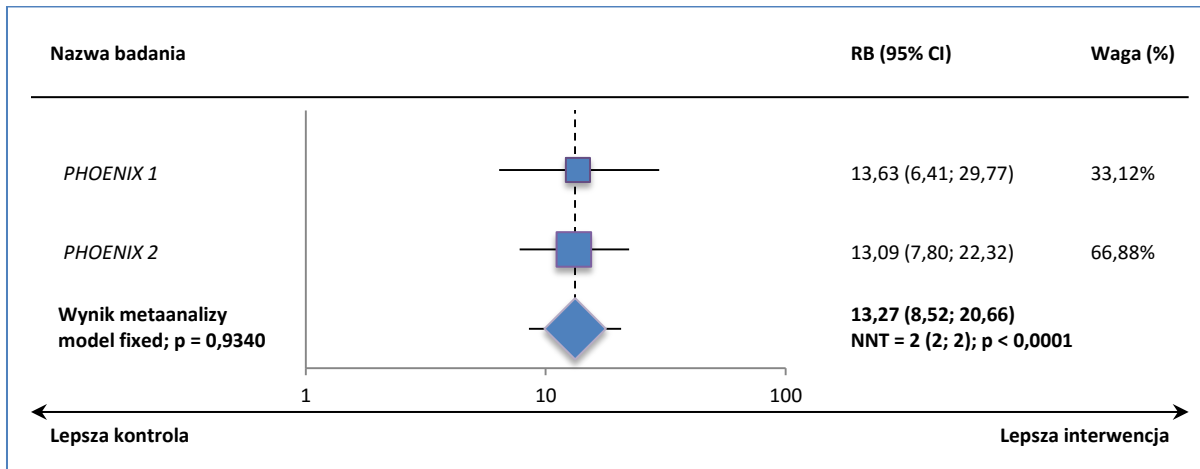
Wykres 21. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

Wyniki dla chorych z wyjściowym PASI wynoszącym ≤ 18 były zbliżone do tych w populacji ogólnej – po 12 tygodniach leczenia (dane dla metaanalizy obu badań), [REDACTED] chorych otrzymujących ustekinumab uzyskało PGA 0 lub 1, w porównaniu do [REDACTED] chorych otrzymujących placebo: RB = 13,27 (95% CI: 8,52; 20,66), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), a obserwowane różnice były znamienne statystycznie (p < 0,0001). [REDACTED]

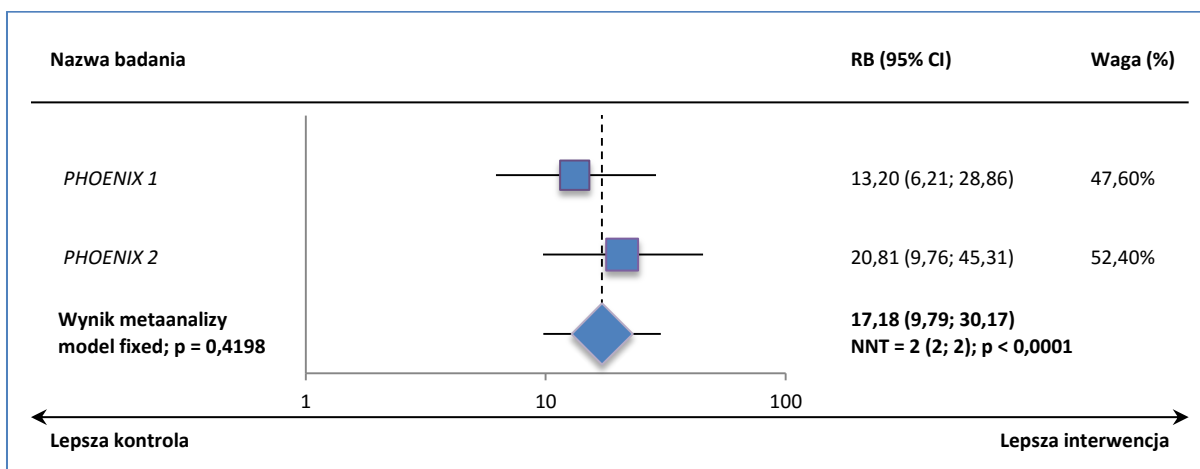
Wykres 22. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

W 12. tygodniu badania wśród chorych z wyjściowym PASI > 18 otrzymujących ustekinumab, PGA 0 lub 1 stwierdzono u [REDACTED] pacjentów, natomiast odsetki te w grupie placebo wyniosły [REDACTED] (dane uśrednione z obu badań). Prawdopodobieństwo uzyskania oceny PGA 0 lub 1 wzrastało ponad 17-krotnie podczas terapii ustekinumabem i wzrost ten był znamieny statystycznie: RB = 17,18 (95% CI: 9,79; 30,17), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001. [REDACTED]

Wykres 23. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



➤ **Długoterminowa obserwacja chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75)**

Wśród chorych uzyskujących PASI ≥ 75 (dane w badaniu *PHOENIX 1*) w 28. tygodniu leczenia, po 76 tygodniach terapii 43,6% otrzymujących ustekinumab 45 mg co 12 tygodni oraz 54,9% otrzymujących ustekinumab 90 mg co 12 tygodni uzyskało PGA 0 lub 1. Odsetki te po 3 latach leczenia wyniosły odpowiednio 42,6% oraz 52,5%. Dodatkowo, autorzy przedstawili również wyniki dla podgrupy chorych z ≥ PASI 75 w 40. tygodniu leczenia – wśród tych chorych, po 3 latach terapii odsetek pacjentów uzyskujących PGA 0 lub 1 wynosił 53% w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg co 12 tygodni, oraz 63% wśród pacjentów otrzymujących ustekinumab 90 mg co 12 tygodni.

**1.5.5.8. Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 4-5)**

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza, czyli pacjentów z wynikiem skali PGA 4 lub 5. W materiałach dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*) dostępne były dane w podgrupach chorych z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu, czyli u chorych z masą ciała ≤ 100 kg otrzymujących 45 mg UST, a u pacjentów > 100 kg – 90 mg UST. Dane dla tego punktu końcowego dostępne były tylko dla 12., 28. i 40. tygodnia. Brak natomiast danych z 76. tygodnia i dalszego okresu terapii.

*Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.*

| Badanie                    | 12 tydzień   |            | 28 tydzień | 40 tydzień |
|----------------------------|--|------------|------------|------------|
|                            | UST  | Placebo    |            |            |
| <b>Populacja ogólna</b>    |  |            |            |            |
| <i>PHOENIX 1</i>           | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                            | RR = 0,06 (0,03; 0,13)<br>NNT = 3 (3; 4)             |            |            |            |
| <i>PHOENIX 2</i>           | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                            | RR = 0,03 (0,01; 0,08)<br>NNT = 4 (3; 4)             |            |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>         | RR = 0,04 (0,02; 0,08)<br>NNH = 4 (3; 4); p < 0,0001 |            | ██████████ | ██████████ |
| <b>Wyjściowe PASI ≤ 18</b> |  |            |            |            |
| <i>PHOENIX 1</i>           | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                            | RR = 0,01 (0,00; 0,11)<br>NNT = 4 (3; 5)             |            |            |            |
| <i>PHOENIX 2</i>           | ██████████   | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|                            | RR = 0,02 (0,00; 0,11)<br>NNT = 5 (4; 6)             |            |            |            |

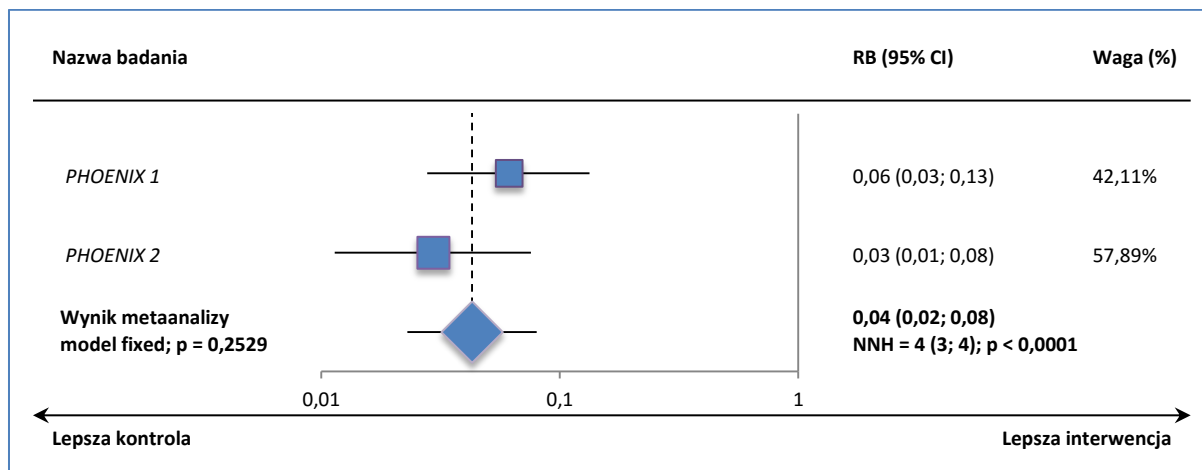
| Badanie                       | 12 tydzień   |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|-------------------------------|--|---------|------------|------------|
|                               | UST  | Placebo |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>            | RR = 0,02 (0,00; 0,08)<br>NNH = 4 (4; 5); p < 0,0001 |         | ■          | ■          |
| <b>Wyjściowe PASI &gt; 18</b> |  |         |            |            |
| PHOENIX 1                     | ■  | ■       | ■          | ■          |
|                               | RR = 0,11 (0,05; 0,23)<br>NNT = 3 (2; 4)             |         |            |            |
| PHOENIX 2                     | ■  | ■       | ■          | ■          |
|                               | RR = 0,03 (0,01; 0,10)<br>NNT = 3 (2; 3)             |         |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>            | RR = 0,06 (0,02; 0,21)<br>NNH = 3 (3; 3); p < 0,0001 |         | ■          | ■          |

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza stwierdzono u ■ chorych z grupy ustekinumabu i ■ w grupie placebo. Oszacowane ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w 12. tygodniu było statystycznie znacznie mniejsze podczas terapii ustekinumabem, w porównaniu do placebo: RR = 0,04 (95% CI: 0,02; 0,08), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). ■

■

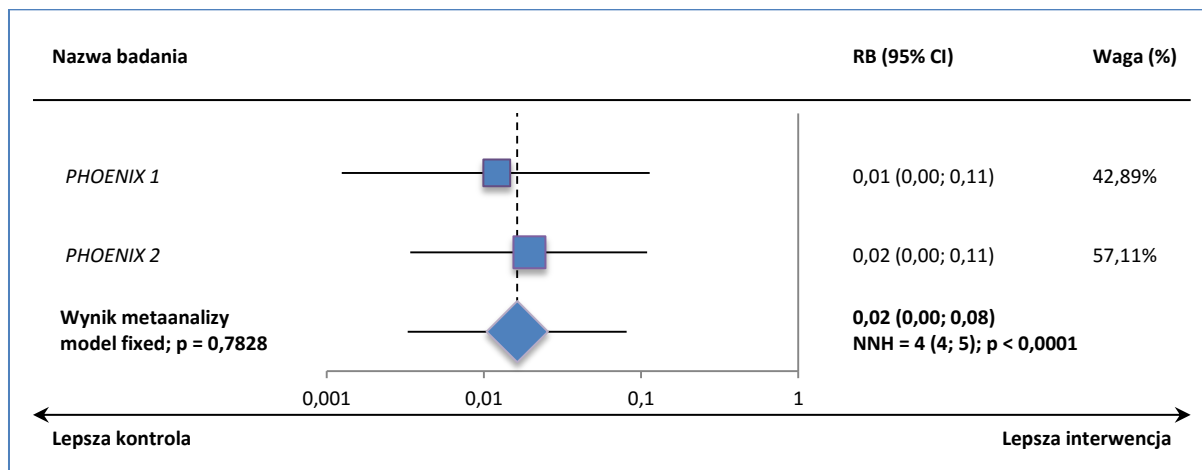
Wykres 24. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

U chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 ryzyko wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA było istotnie statystycznie mniejsze w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo, odpowiednio ██████████, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,08), p < 0,0001. Współczynnik NNH w 12-tygodniowym okresie leczenia wyniósł 4 (95% CI: 4; 5). ██████████

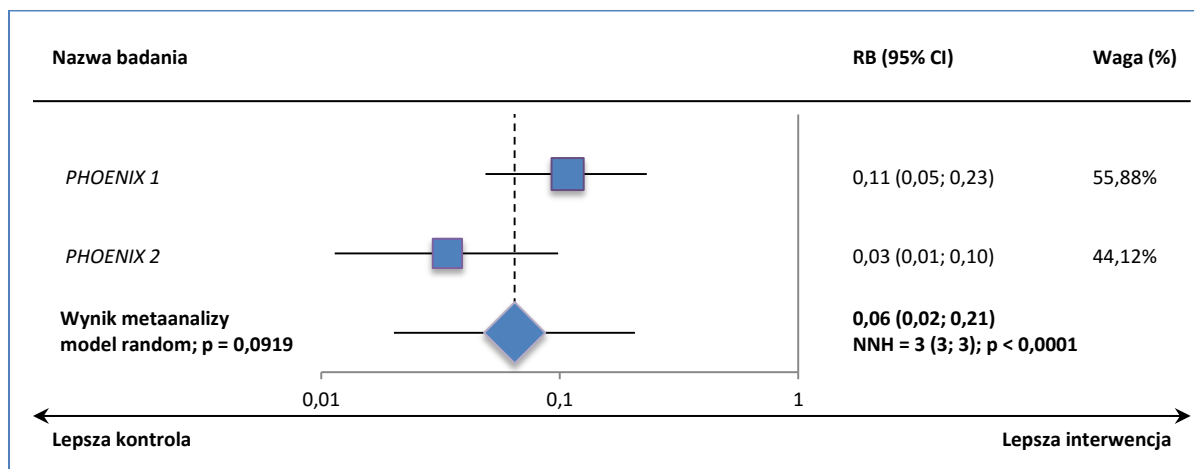
Wykres 25. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

Ryzyko wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby wg wskaźnika PGA w 12. tygodniu terapii było znamienne statystycznie mniejsze w grupie ustekinumabu niż placebo, odpowiednio ██████████, RR = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,21), NNH = 3 (95% CI: 3; 3). ██████████

Wykres 26. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.



### 1.5.5.9. Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta w ocenie z użyciem wskaźnika DLQI (DLQI 0-1)

Dane na temat uzyskania ograniczenia wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość życia chorych (DLQI 0 lub 1) zawiera poniższa tabela. Dla wyników z 12., 28. i 40. tygodnia dostępne są dane w podgrupach z dawkowaniem zgodnym z zalecanym w ChPL (45 mg UST u chorych o masie ciała ≤ 100 kg, 90 mg u chorych > 100 kg), pochodzą z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015). Natomiast dla dłuższego okresu (76 tygodni i 3 lata) dane przedstawiono dla dawek 45 i 90 mg UST, bez względu na masę ciała chorych.

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta w ocenie z użyciem wskaźnika DLQI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                 | 12 tydzień   |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|-------------------------|--|---------|------------|------------|
|                         | UST  | Placebo |            |            |
| <i>Populacja ogólna</i> |  |         |            |            |
| PHOENIX 1               |  |         |            |            |
|                         | RB = 9,15 (5,61; 15,14)<br>NNT = 3 (2; 3)              |         |            |            |
| PHOENIX 2               |  |         | bd.        | bd.        |
|                         | RB = 16,17 (9,71; 27,18)<br>NNT = 2 (2; 3)             |         |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>      | RB = 12,56 (8,74; 18,04)<br>NNT = 2 (2; 3); p < 0,0001 |         |            |            |
| <b>76 tydzień</b>       |  |         |            |            |
| PHOENIX 1               | <u>chorzy z PASI ≥ 75 w 40 tyg.<sup>#</sup>:</u>       |         |            |            |



| Badanie | 12 tydzień |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|---------|------------|---------|------------|------------|
|         | UST        | Placebo |            |            |

- kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 64,0%;
- kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 74,7%;
- wycofanie UST 45: 10,9%;
- wycofanie UST 90: 19,2%

3 lata

 chorzy z PASI  $\geq 75$  w 40 tyg.<sup>#</sup>:

- PHOENIX 1
- kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 64,6%;
  - kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 65,4%;
  - wycofanie UST 45: 3,1%;
  - wycofanie UST 90: 13,9%

| Badanie | 12 tydzień |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|---------|------------|---------|------------|------------|
|         | UST        | Placebo |            |            |

 Wyjściowe PASI  $\leq 18$ 

PHOENIX 1

 RB = 9,74 (4,82; 20,23)  
 NNT = 3 (2; 3)

PHOENIX 2

 RB = 13,00 (7,15; 24,01)  
 NNT = 2 (2; 3)

bd.

bd.

Metaanaliza

 RB = 11,60 (7,23; 18,60)  
 NNT = 2 (2; 3); p < 0,0001

Wyjściowe PASI &gt; 18

PHOENIX 1

 RB = 8,67 (4,49; 17,21)  
 NNT = 3 (2; 3)

PHOENIX 2

 RB = 24,13 (9,56; 62,22)  
 NNT = 2 (2; 3)

bd.

bd.

Metaanaliza

 RB = 13,69 (4,81; 38,92)  
 NNT = 2 (2; 3); p < 0,0001

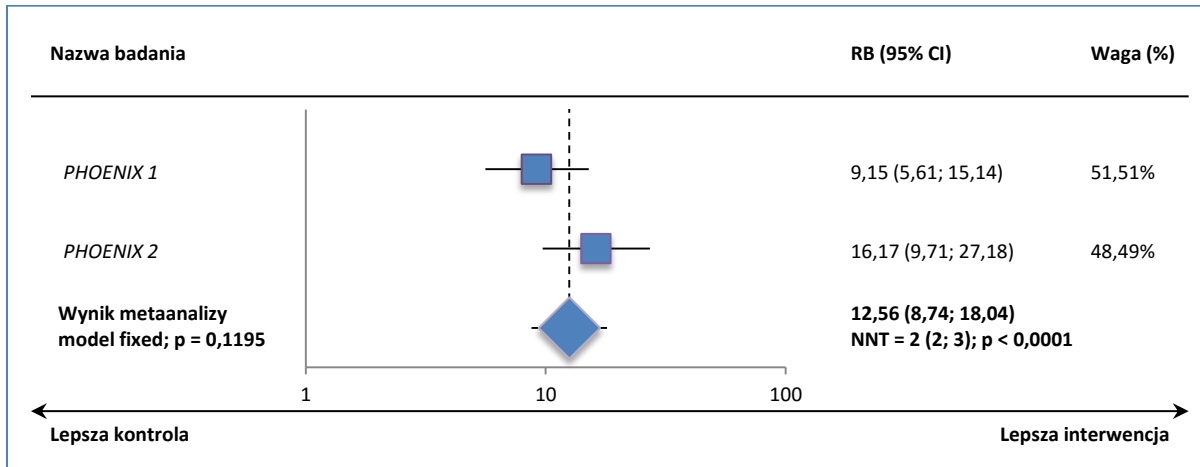
<sup>#</sup> dane z doniesienia Leonardi 2011.

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

Prawdopodobieństwo uzyskania braku wpływu lub minimalnego wpływu choroby na jakość życia było istotnie statystycznie większe u chorych leczonych ustekinumabem w porównaniu do placebo,

RB = 12,56 (95% CI: 8,74; 187,04), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

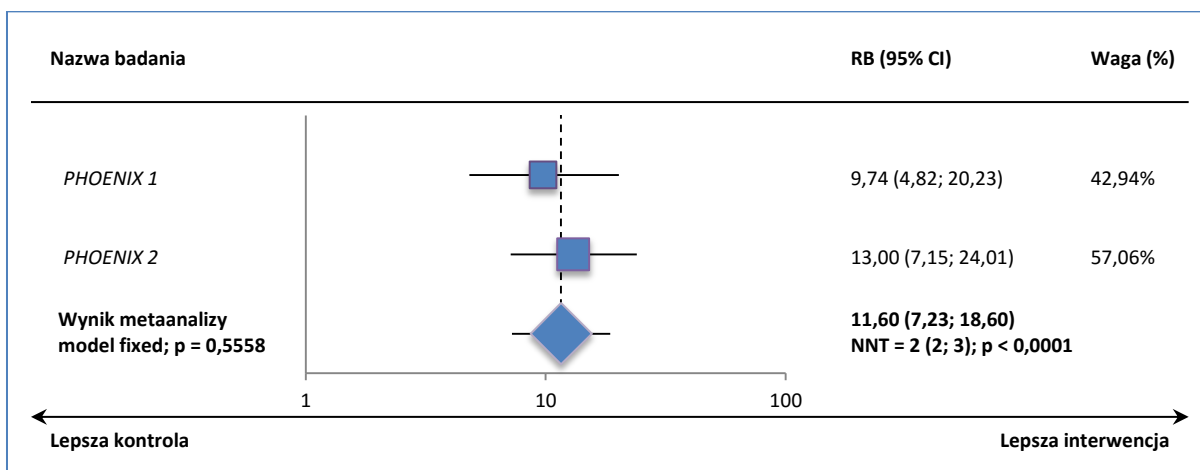
Wykres 27. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

U chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 leczonych ustekinumabem prawdopodobieństwo uzyskania DLQI 0 lub 1 w 12. tygodniu było istotnie statystycznie większe w porównaniu do stosowania placebo, **RB = 11,60 (95% CI: 7,23; 18,60), p < 0,0001, NNT = 2 (95% CI: 2; 3).**

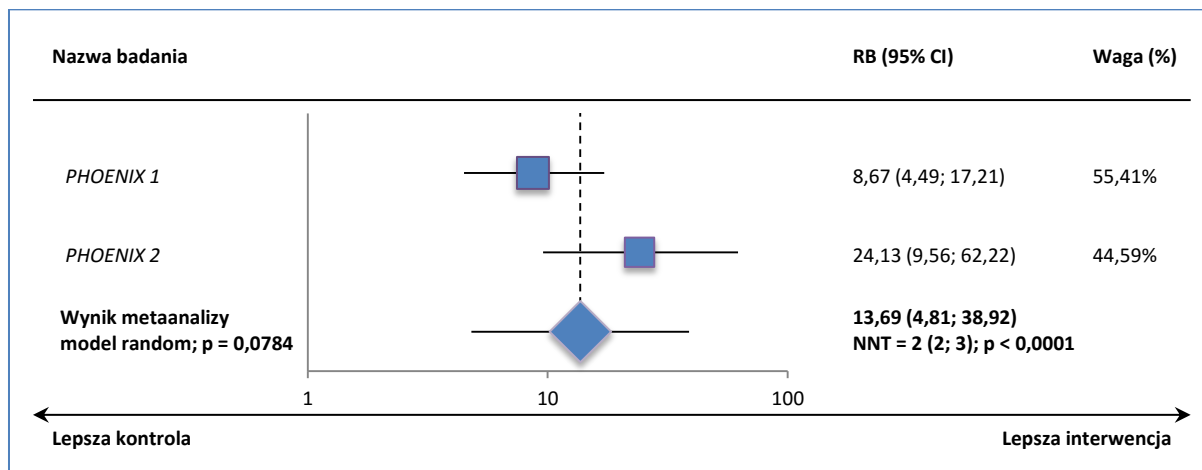
Wykres 28. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- **Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego**

Wśród chorych z wyjściowym PASI > 18 istotnie więcej chorych leczonych ustekinumabem uzyskało w 12. tygodniu brak wpływu lub minimalny wpływ łuszczycy na jakość życia, [ ] w porównaniu do [ ] chorych z grupy placebo. Oszacowana korzyść względna dla tego porównania wyniosła 13,69 (95% CI: 4,81; 38,92),  $p < 0,0001$ , a wskaźnik NNT = 2 (95% CI: 2; 3). [ ]

*Wykres 29. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.*



- **Długoterminowa obserwacja chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75)**

Brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjentów uzyskujących PASI ≥ 75 w 40. tygodniu terapii ustekinumabem stwierdzono u 64,0% chorych kontynuujących ustekinumab 45 mg i 74,7% chorych kontynuujących 90 mg UST do 76. tygodnia. Po 3 latach terapii odsetki te wyniosły odpowiednio 64,6% i 65,4%. Natomiast w obrębie chorych, którzy przegrali stosowanie ustekinumabu w 40. tygodniu obserwowano systematyczne zmniejszenie odsetka pacjentów z DLQI 0 lub 1 z kilkunastu procent w 76. tygodniu do kilku procent po 3 latach.

#### 1.5.5.10. Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI)

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat poprawy jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia prezentowane za pomocą zmian wartości wskaźnika DLQI. Dane z 12., 28. i 40. tygodnia prezentowane są dla chorych z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu, czyli z dawką 45 mg UST u chorych o masie ciała ≤ 100 kg, a dawką 90 mg u chorych > 100 kg (dane te pochodzą

z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, *Janssen 2015*). Natomiast dane z 76. tygodnia i 3 lat prezentowane są ogółem dla chorych otrzymujących 45 mg lub 90 mg ustekinumabu (bez względu na masę ciała). Wyniki terapii ustekinumabem z 12. tygodnia porównano z placebo. Dostępne są również dane z 76. tygodnia i 3 lat obserwacji dotyczące odsetka chorych uzyskujących poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów (poprawa istotna klinicznie).

Tabela 32. Średnia zmiana punktacji wskaźnika DLQI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                                    | 12 tydzień   |         | 28 tydzień   | 40 tydzień |
|--|--|---------|--|------------|
|  | UST  | Placebo |  |            |
| <b>Populacja ogólna</b>                    |  |         |  |            |
| PHOENIX 1                                  | <br>MD = -7,34 (-8,47; -6,21)  |         |  |            |
| PHOENIX 2                                  | <br>MD = -9,38 (-10,27; -8,49)   |         | bd.  | bd.        |
| <b>Metaanaliza</b>                         | <b>WMD = -8,39 (-10,39; -6,39); p &lt; 0,0001</b>  |         | -  | -          |
| <b>76 tydzień</b>                          |  |         |  |            |
| PHOENIX 1                                  | chorzy z PASI $\geq 75$ w 40 tyg. <sup>#</sup> :   |         | Poprawa DLQI o $\geq 5$ pkt:   |            |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: -9,1 (SD: 7,0);</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: -10,0 (SD: 6,1);</li> <li>▪ wycofanie UST 45: -1,4 (SD: 5,8);</li> <li>▪ wycofanie UST 90: -4,2 (SD: 4,7)</li> </ul> |         | chorzy z PASI $\geq 75$ w 40 tyg. <sup>#</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 73,3%;</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 78,5%;</li> <li>▪ wycofanie UST 45: 19,6%;</li> <li>▪ wycofanie UST 90: 20,9%</li> </ul> |            |
| <b>3 lata</b>                              |  |         |  |            |
| PHOENIX 1                                  | chorzy z PASI $\geq 75$ w 40 tyg. <sup>#</sup> :   |         | Poprawa DLQI o $\geq 5$ pkt:   |            |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: -8,6 (SD: 6,9);</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: -9,7 (SD: 6,2);</li> <li>▪ wycofanie UST 45: 0,9 (SD: 2,2);</li> <li>▪ wycofanie UST 90: -2,8 (SD: 0,9)</li> </ul>   |         | chorzy z PASI $\geq 75$ w 40 tyg. <sup>#</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja UST 45 co 12 tyg.: 70,8%;</li> <li>▪ kontynuacja UST 90 co 12 tyg.: 78,2%;</li> <li>▪ wycofanie UST 45: 0,78%;</li> <li>▪ wycofanie UST 90: 1,3%</li> </ul>  |            |
| <b>Wyjściowe PASI <math>\leq 18</math></b> |  |         |  |            |
| PHOENIX 1                                  | <br>MD = -7,32 (-8,79; -5,85)  |         |  |            |
| PHOENIX 2                                  | <br>MD = -8,07 (-9,23; -6,91)  |         | bd.  | bd.        |

| Badanie                      | 12 tydzień                              |         | 28 tydzień | 40 tydzień |
|------------------------------|---|---------|------------|------------|
|                              | UST                                     | Placebo |            |            |
| <u>Metaanaliza</u>           | WMD = -7,78 (-8,69; -6,86); p < 0,0001  |         | -          | -          |
| <b>Wyjściowe PASI &gt;18</b> |   |         |            |            |
| PHOENIX 1                    | MD = -7,43 (-9,12; -5,74)               |         |            |            |
| PHOENIX 2                    | MD = -10,83 (-12,19; -9,47)             |         | bd.        | bd.        |
| <u>Metaanaliza</u>           | WMD = -9,17 (-12,50; -5,84); p < 0,0001 |         | -          | -          |

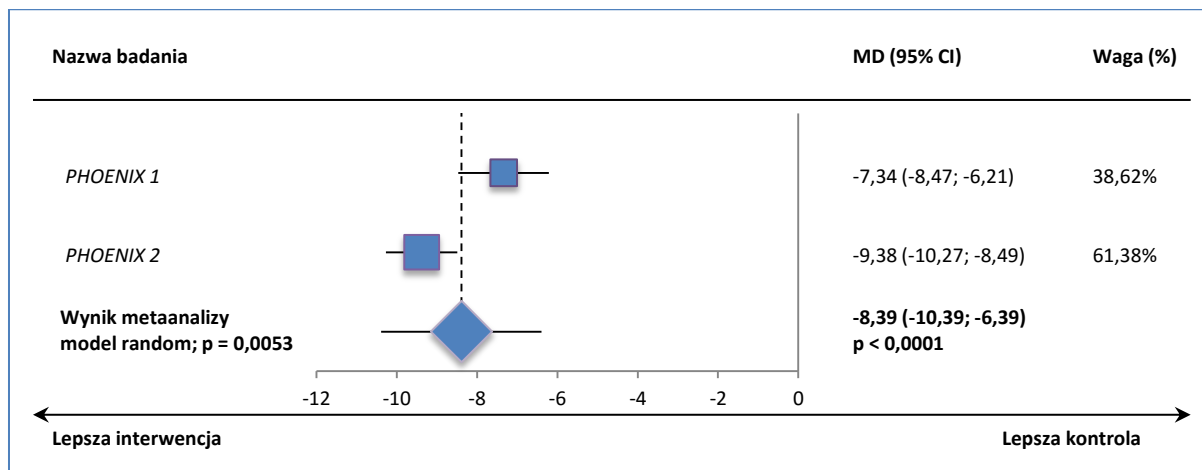
<sup>^</sup> dane odczytane z wykresu;

<sup>#</sup> dane z doniesienia *Leonardi 2011*.

➤ **Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym)**

U chorych leczonych ustekinumabem 12 tygodni zaobserwowano istotnie większą poprawę jakości życia w postaci większej redukcji punktacji wskaźnika DLQI, w porównaniu do podawania placebo, WMD = -8,39 (95% CI: -10,39; -6,39), p < 0,0001.

Wykres 30. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab vs placebo.

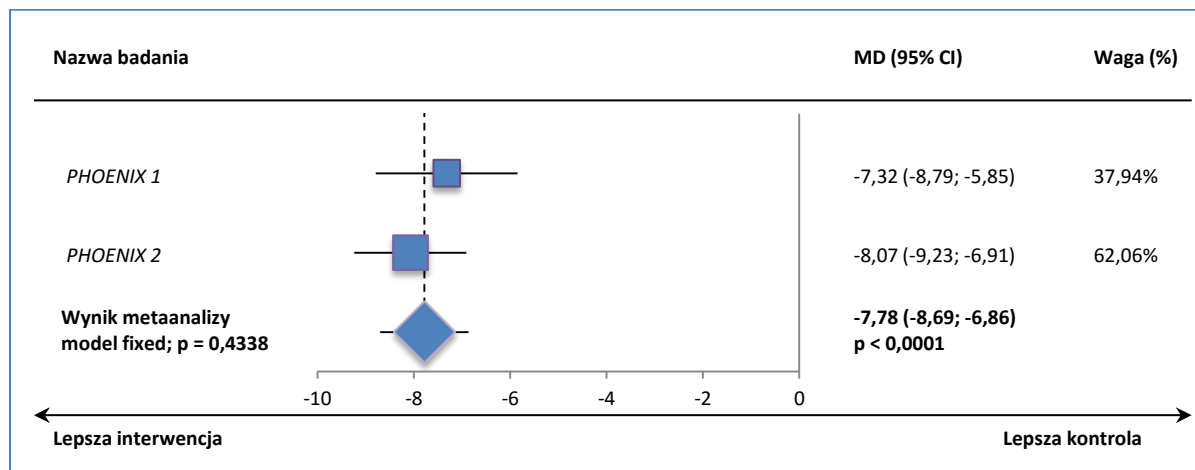


➤ **Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy**

U chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 po 12 tygodniach terapii ustekinumabem wykazano istotnie większą poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do placebo, WMD = -7,78 (95% CI: -8,69; -6,91),

p < 0,0001.

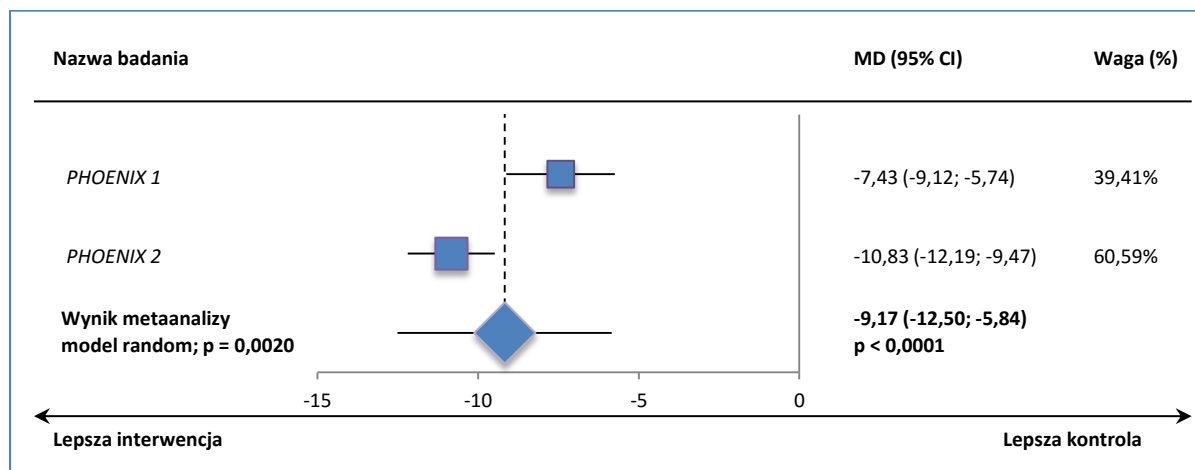
Wykres 31. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab vs placebo.



- Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z zalecanym) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego

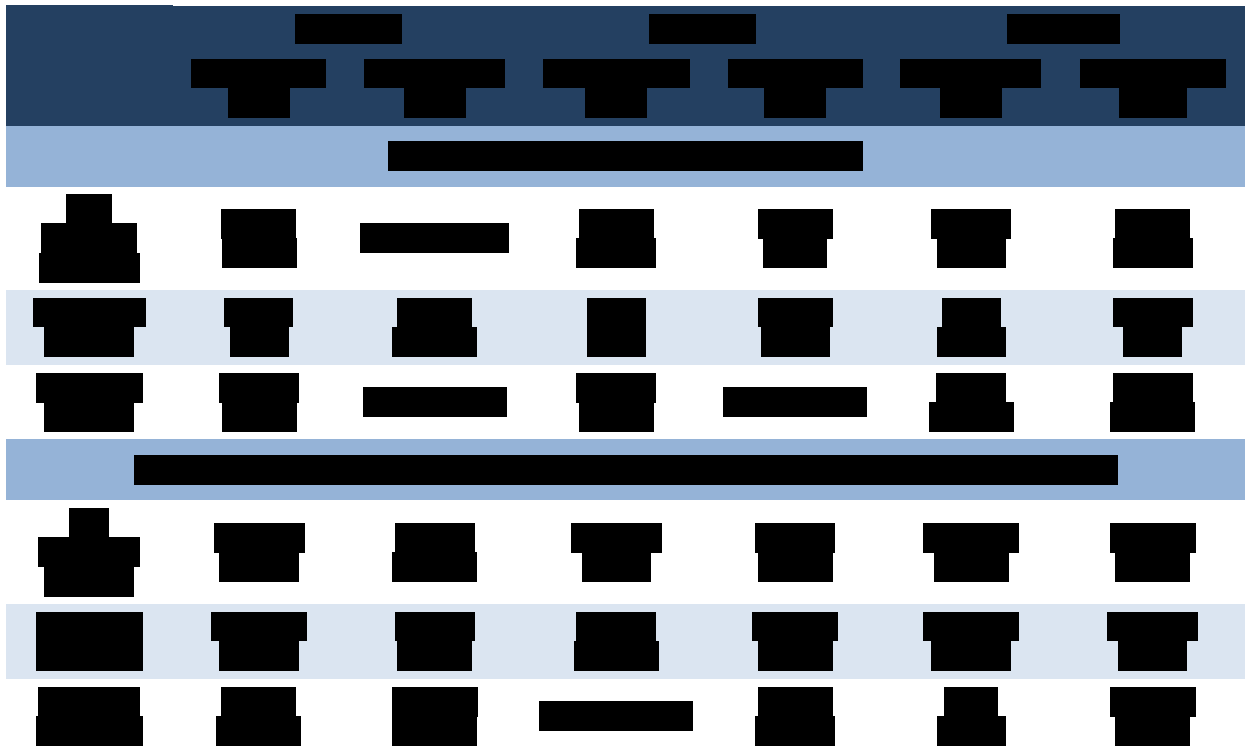
W porównaniu do placebo, stosowanie ustekinumabu wiązało się z istotnie większą poprawą jakości życia w 12 tygodniu terapii, WMD = -9,17 (95% CI: -12,50; -5,84), p < 0,0001.

Wykres 32. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; ustekinumab vs placebo.









Odsetek chorych z adekwatną odpowiedzią na leczenie był wysoki i w populacji ogólnej wyniósł około [redacted] w 12. tygodniu leczenia, zarówno u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg, jak również chorych leczonych ustekinumabem 90 mg. Odsetek ten wzrastał w kolejnych tygodniach leczenia, przy czym wraz z upływem czasu różnice w efektywności obu dawek stawały się większe, wskazując na silniejszy efekt dawki 90 mg. W 40. tygodniu leczenia odsetek chorych uzyskujących adekwatną odpowiedź na leczenie wyniósł [redacted] w grupie ustekinumabu 45 mg oraz [redacted] w grupie ustekinumabu 90 mg. Podobne tendencje odnotowano w przypadku podgrup chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego PASI i w 40. tygodniu terapii około [redacted] (UST 45 mg oraz 90 mg) chorych z podgrupy PASI  $\leq 18$ , oraz około [redacted] pacjentów z wyjściowym PASI  $> 18$  uzyskało adekwatną odpowiedź na leczenie. Większość chorych z adekwatną odpowiedzią stanowili pacjenci z PASI  $\geq 75$ , a chorzy z częściową odpowiedzią (PASI  $\geq 50$  do  $< 75$ ) i poprawą DLQI  $\geq 5$  punktów stanowili jedynie 8%-20% tej grupy.

W badaniu *PHOENIX 2* nie podano informacji o pacjentach z częściową odpowiedzią na leczenie (PASI  $\geq 50$  do  $< 75$ ) i poprawą DLQI  $\geq 5$  punktów, dlatego odsetek chorych z adekwatną odpowiedzią dotyczył tylko pacjentów uzyskujących PASI 75 lub większe. Odsetki tych chorych w poszczególnych punktach czasowych badania *PHOENIX 2* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź PASI  $\geq 75$  w poszczególnych tygodniach badania PHOENIX 2.

|  | 12. tydzień        |                    | 28. tydzień        |                    | 40. tydzień        |                    |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|  | Ustekinumab 45 mg  | Ustekinumab 90 mg  | Ustekinumab 45 mg  | Ustekinumab 90 mg  | Ustekinumab 45 mg  | Ustekinumab 90 mg  |
| <b>Cała oceniana podgrupa</b>              | 273/409<br>(66,7%) | 311/411<br>(75,7%) | 276/397<br>(69,5%) | 314/400<br>(78,5%) | 173/224<br>(77,2%) | 191/230<br>(83,0%) |
| <b>Wyjściowe PASI <math>\leq 18</math></b> | 149/218<br>(68,3%) | 160/212<br>(75,5%) | 108/136<br>(79,4%) | 103/125<br>(82,4%) | 101/128<br>(78,9%) | 102/121<br>(84,3%) |
| <b>Wyjściowe PASI <math>&gt; 18</math></b> | 125/187<br>(66,8%) | 152/195<br>(77,9%) | 71/111<br>(64,0%)  | 88/116<br>(75,9%)  | 72/96<br>(75,0%)   | 89/109<br>(81,7%)  |

W badaniu PHOENIX 2 odsetki chorych z odpowiedzią PASI  $\geq 75$  był zbliżony do tego obserwowanego w badaniu PHOENIX 1 i w całej analizowanej populacji wyniósł 67% oraz 76% w 12. tygodniu leczenia, odpowiednio u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz 90 mg. W trakcie leczenia odsetki te wzrosły do odpowiednio 77% oraz 83% w 40. tygodniu terapii. Podobny trend obserwowano w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego PASI, i w 40. tygodniu obserwacji odsetki pacjentów z PASI  $\geq 75$  wyniosły około 79% i 84% u chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$ , oraz około 75% i 82% u chorych z wyjściowym PASI  $> 18$  (ustekinumab 45 mg vs ustekinumab 90 mg).

Wykorzystując materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny (Janssen 2015a) ustalono procentową poprawę wskaźnika PASI u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (PASI 50-75) uzyskujących jednocześnie klinicznie istotną poprawę DLQI (poprawa o  $\geq 5$  punktów) w poszczególnych etapach badania PHOENIX 1 (w 12., 28. oraz 40. tygodniu badania). Wyniki dla tej podgrupy pacjentów zebrano w tabeli poniżej. Poprawę procentową punktowej wartości PASI przedstawiono zarówno w formie średniej i jej odchylenia standardowego, jak również mediany i zakresu, dla całej ocenianej podgrupy oraz chorych wyróżnionych ze względu na wyjściowe PASI ( $\leq 18$  oraz  $> 18$ ).





W 12. tygodniu badania procentowa poprawa punktacji PASI u chorych, którzy mieli częściową odpowiedź na leczenie, ale uzyskali klinicznie istotną poprawę jakości życia wynosiła około [redacted] u chorych otrzymujących ustekinumab, oraz u około [redacted] chorych z grupy placebo; podobne wyniki obserwowano w podgrupach chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$ . Zarówno w całej ocenianej podgrupie, jak również wśród chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  różnice wobec placebo były znamienne, wskazując na korzyść ustekinumabu w dawce 45 lub 90 mg i wynosiły od około [redacted]. W przypadku podgrupy chorych z wyjściowym PASI  $> 18$  nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W dalszym okresie leczenia (28. oraz 40. tydzień) procentowa poprawa PASI utrzymywała się na podobnym poziomie co w 12. tygodniu; w 40. tygodniu badania odnotowano niewielki wzrost średnich wartości tego parametru do około [redacted] w całej ocenianej podgrupie, oraz do około [redacted] w podgrupie chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$ .

Chorzy którzy na wcześniejszym etapie badania otrzymywali placebo, po wprowadzeniu ustekinumabu uzyskiwali podobną procentową poprawę PASI co chorzy od początku leczenia ustekinumabem.

### 1.5.6. Bezpieczeństwo

W próbach klinicznych *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* do analizy bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w porównaniu z placebo włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla okresu pierwszych 12 tygodni, kiedy obecna była grupa kontrolna (placebo).

W obu badaniach 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. Brak jest danych dla podgrup z prawidłowym dawkowaniem ustekinumabu, czyli dla chorych o masie ciała  $\geq 100$  kg otrzymujących dawkę 45 mg i dla chorych  $> 100$  kg otrzymujących dawkę 90 mg.

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników w podgrupach chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  i  $> 18$ .

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

*Tabela 36. Średni czas trwania obserwacji w badaniach włączonych do oceny 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    |

#### 1.5.6.1. Zgony

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące odsetka zgonów w badaniu *PHOENIX 2*. Autorzy drugiego z badań, *PHOENIX 1*, nie podali informacji o tym punkcie końcowym.

*Tabela 37. Liczba i odsetek zgonów; ustekinumab vs placebo.*

| Badanie          | dawka | Interwencja |   |      | Placebo |   |    | RR (95% CI)* |
|------------------|-------|-------------|---|------|---------|---|----|--------------|
|                  |       | N           | n | %    | N       | n | %  |              |
| <i>PHOENIX 2</i> | 45 mg | 409         | 0 | 0%   | 410     | 0 | 0% | -            |
|                  | 90 mg | 411         | 1 | 0,2% |         |   |    |              |

\* 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).

### 1.5.6.2. Działania niepożądane ogółem

Autorzy badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2 podali dane dotyczące chorych, u których wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane (AEs, z ang. *adverse events*) w okresie obserwacji 12 tygodni. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło 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% | <b>1,20 (1,01; 1,41); NNH = 11 (6; 136)</b> |
|           | 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% |         |     |       | 0,96 (0,84; 1,11); NS                       |

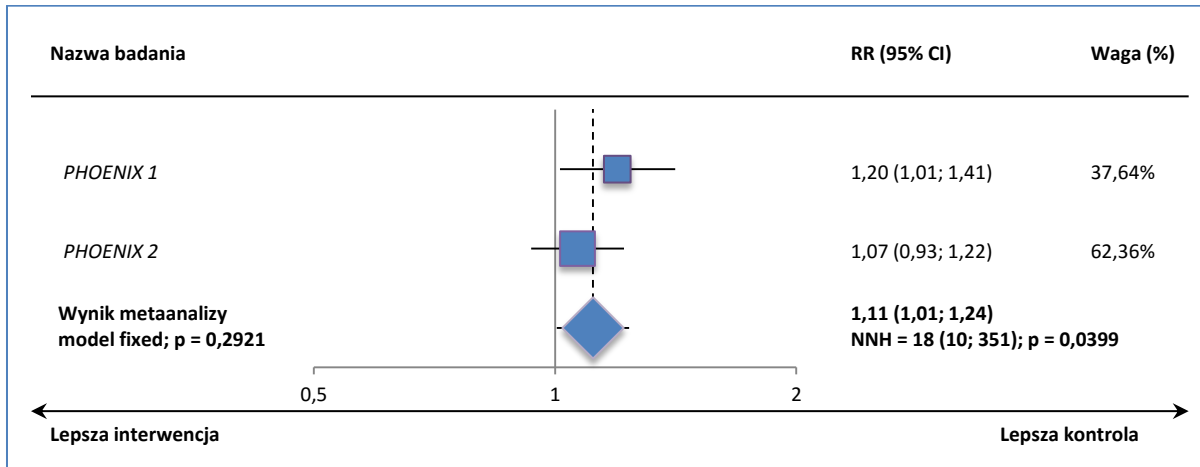
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach częstość występowania działań niepożądanych była podobna pomiędzy analizowanymi grupami, jedynie w przypadku próby PHOENIX 1 zaobserwowano nieco większą częstość ich występowania w grupie ustekinumabu 45 mg 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, 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.

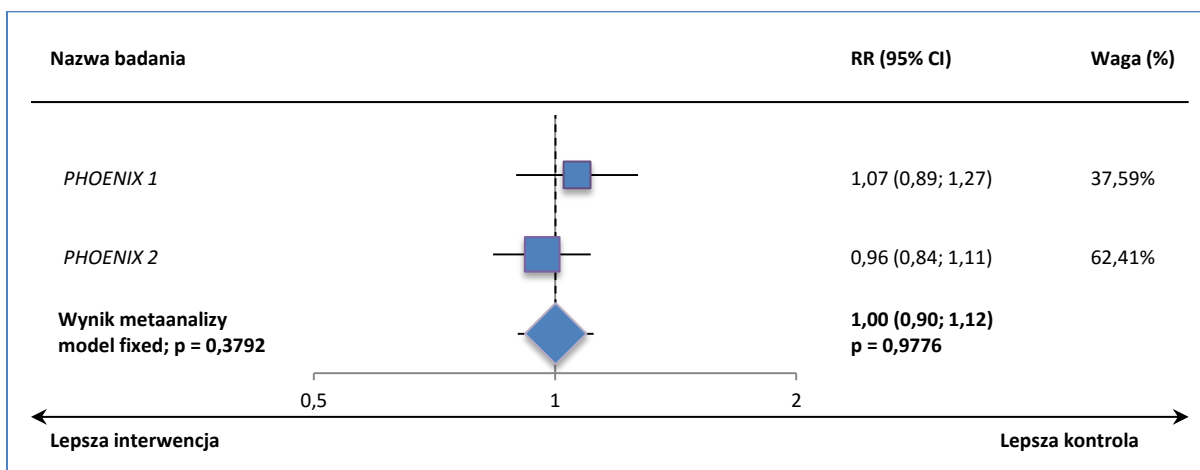
Wykres 33. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wynosiło 1,11 (95% CI: 1,01; 1,24), co oznacza, że ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg stanowi 111% tego ryzyka w grupie placebo, wynik był znamieny statystycznie,  $p = 0,0399$ . Podając 18 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej ustekinumabu w dawce 45 mg zamiast placebo należy oczekiwać 1 dodatkowego przypadku działania niepożądanego, NNT = 18 (95% CI: 10; 351).

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów, otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane.

Wykres 34. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy uwzględnionych badań wynosiło 1,00 (95% CI: 0,90; 1,12);  $p = 0,9776$ , co oznacza, że ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożąda-

nego w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg było podobne do tego w grupie placebo (różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie).

### 1.5.6.3. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W obydwu analizowanych próbach oceniano częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego wycofania pacjentów z dalszego uczestnictwa u badaniu. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab vs placebo.

| Badanie   | Ustekinumab |     |   | 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%    |     | 0,67 (0,20; 2,17); NS |              |  |
| PHOENIX 2 | 45 mg       | 409 | 1 | 0,2%    | 410 | 8                     | 2,0%         | <b>0,13 (0,02; 0,77); NNT = 59 (28; 278)</b> |
|           | 90 mg       | 411 | 6 | 1,5%    |     | 0,75 (0,27; 2,05); NS |              |  |

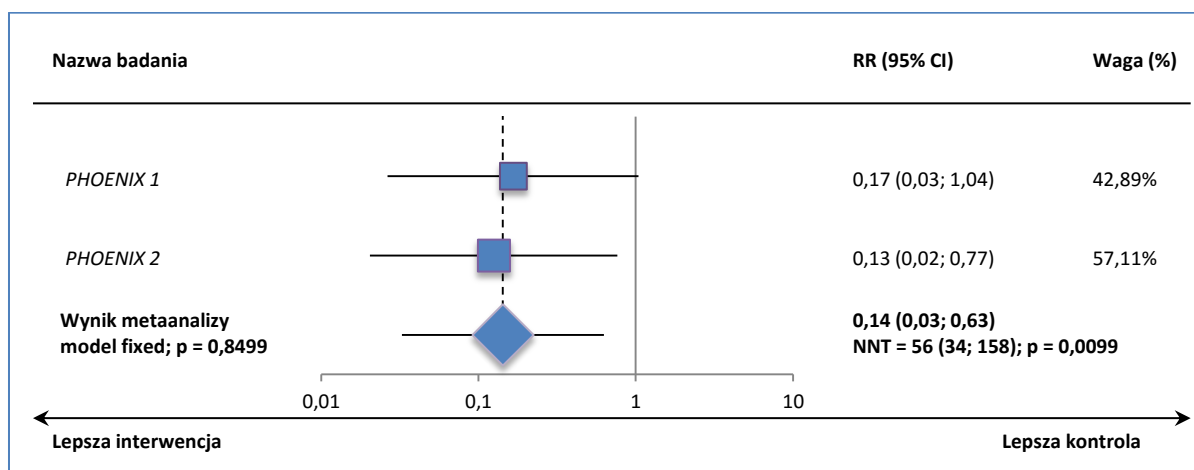
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W większości porównań odsetek chorych wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych był mniejszy w grupie ustekinumabu w porównaniu z grupą kontrolną, ale jedynie w próbie PHOENIX 2 różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wskazywała na mniejsze o prawie 90% ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w porównaniu grupy 45 mg ustekinumabu vs placebo, 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.



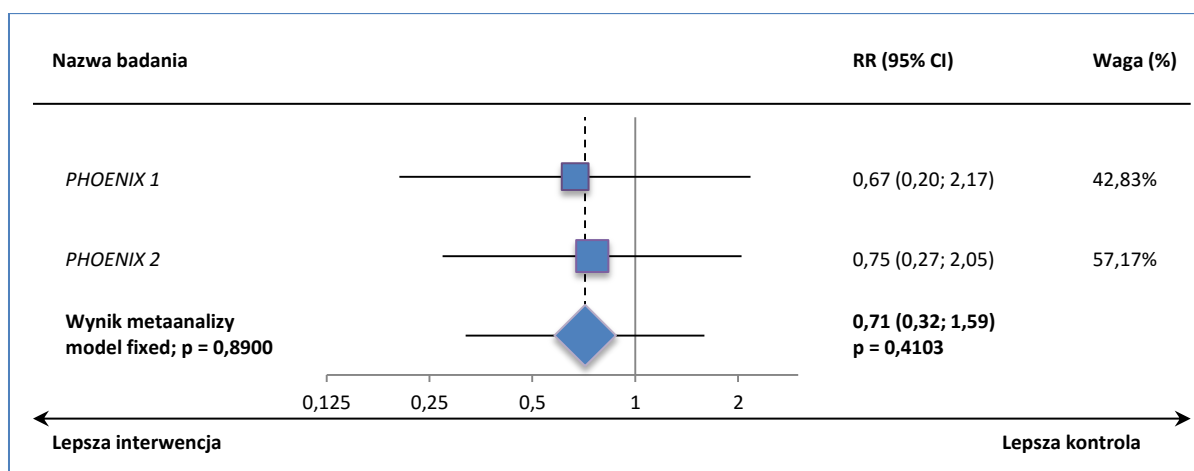
Wykres 35. Metaanaliza łącznej liczby chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza wykazała, że ryzyko wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg, jest mniejsze i stanowi 14% tego ryzyka w grupie placebo, RR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,63), p = 0,0099. Wynik jest znamieny statystycznie. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wycofania pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych należy leczyć ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo 56 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, NNT = 56 (95% CI: 34; 158).

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 36. Metaanaliza łącznej liczby chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie 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 71% tego ryzyka w grupie placebo, RR = 0,71 (95% CI: 0,32; 1,59); p = 0,4103. Wynik nie jest istotny statystycznie.

#### 1.5.6.4. Poważne działania niepożądane

W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* poważne działania niepożądane (SAEs, z ang. *serious adverse events*) definiowano 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.

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 pępasię), hospitalizację w celu wszczęcia 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.

W poniższej tabeli przedstawione zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły łącznie poważne działania niepożądane.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ustekinumab vs placebo.

| Badanie          | Ustekinumab |     |   | Placebo |     |   | RR (95% CI)* |                       |
|------------------|-------------|-----|---|---------|-----|---|--------------|-----------------------|
|                  | dawka       | 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%    |     |   |              |                       |

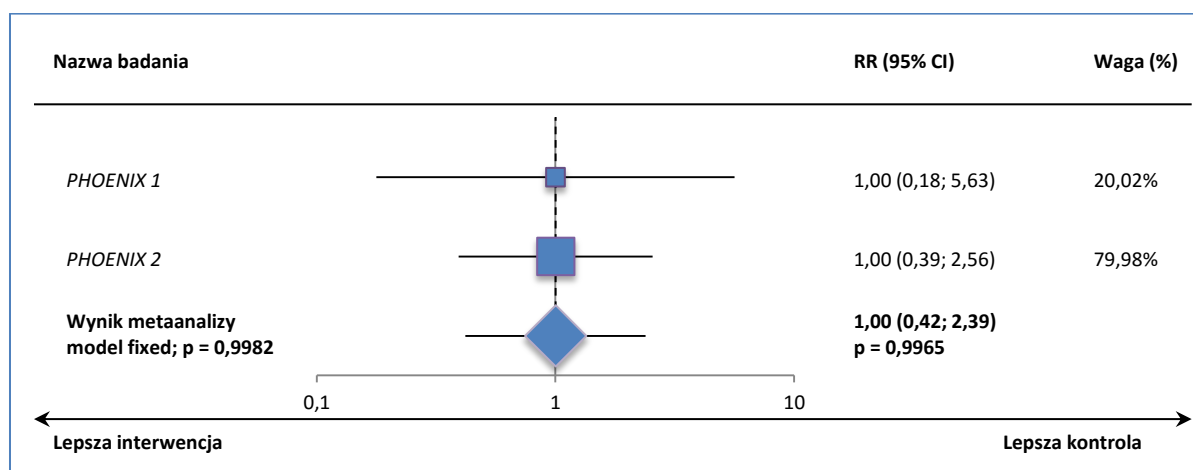
| Badanie   | Ustekinumab |     |   |      | Placebo |   |      | RR (95% CI)*          |
|-----------|-------------|-----|---|------|---------|---|------|-----------------------|
|           | dawka       | N   | n | %    | N       | n | %    |                       |
| PHOENIX 2 | 45 mg       | 409 | 8 | 2,0% | 410     | 8 | 2,0% | 1,00 (0,39; 2,56); NS |
|           | 90 mg       | 411 | 5 | 1,2% |         |   |      |                       |

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w analizowanych badaniach była niewielka (0,8-2,0%) 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.

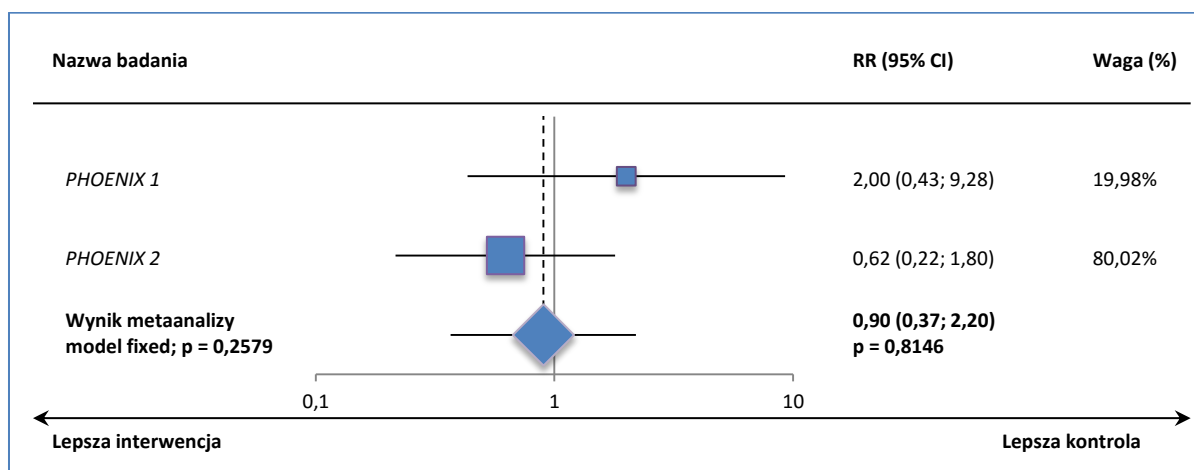
Wykres 37. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg w porównaniu z grupami placebo, RR = 1,00 (95% CI: 0,42; 2,39); p = 0,9965.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 38. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły 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 0,90 (95% CI: 0,37; 2,20), więc chorzy otrzymujący ustekinumab charakteryzowali się mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, choć różnica wobec grupy kontrolnej okazała się nieznamienna statystycznie,  $p = 0,8146$ .

#### 1.5.6.5. Ból stawów

Ten punkt końcowy oceniano w obu włączonych badaniach. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano ból stawów w trakcie trwania badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; ustekinumab vs placebo.

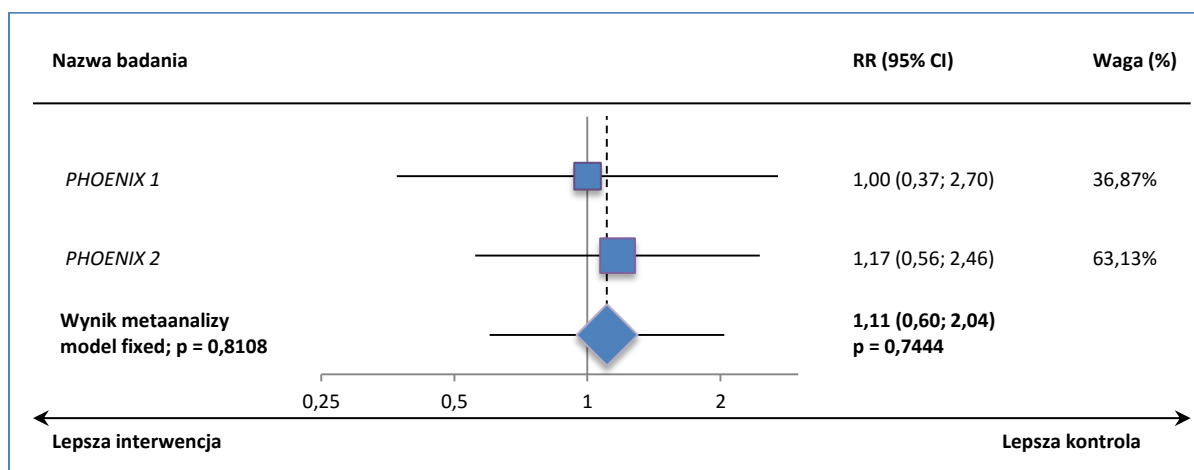
| Badanie   | Ustekinumab |     |    |      | Placebo |    |      | RR (95% CI)*          |
|-----------|-------------|-----|----|------|---------|----|------|-----------------------|
|           | dawka       | N   | n  | %    | N       | n  | %    |                       |
| PHOENIX 1 | 45 mg       | 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 nieistotne statystycznie.

Odsetki chorych, u których wystąpił ból stawów były podobne w grupach otrzymujących ustekinumab oraz kontrolnych; nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub placebo, u których wystąpił ból stawów.

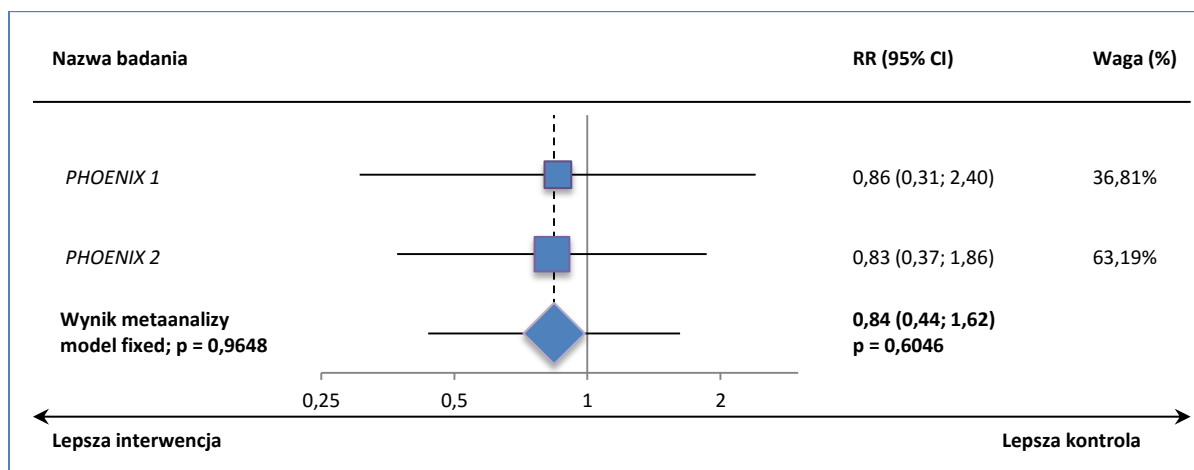
Wykres 39. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból stawów; ustekinumab 45 mg vs placebo.



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 był znamieny statystycznie.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg lub placebo, u których zaobserwowano bóle stawów, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 40. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból 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 bólu stawów w grupie leczonej ustekinumabem w dawce 90 mg stanowi 84% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej.

### 1.5.6.6. Kaszel

Powyższy punkt końcowy oceniano w badaniu *PHOENIX 2*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; ustekinumab vs placebo.

| Badanie          | Ustekinumab |     |   | Placebo |     |   | RR (95% CI)* |                       |
|------------------|-------------|-----|---|---------|-----|---|--------------|-----------------------|
|                  | dawka       | N   | n | %       | N   | n |              | %                     |
| <i>PHOENIX 2</i> | 45 mg       | 409 | 3 | 0,7%    | 410 | 7 | 1,7%         | 0,43 (0,12; 1,51); NS |
|                  | 90 mg       | 411 | 4 | 1,0%    |     |   |              |                       |

\* 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.

### 1.5.6.7. Ból głowy

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania bólu głowy u chorych w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*.

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; ustekinumab vs placebo.

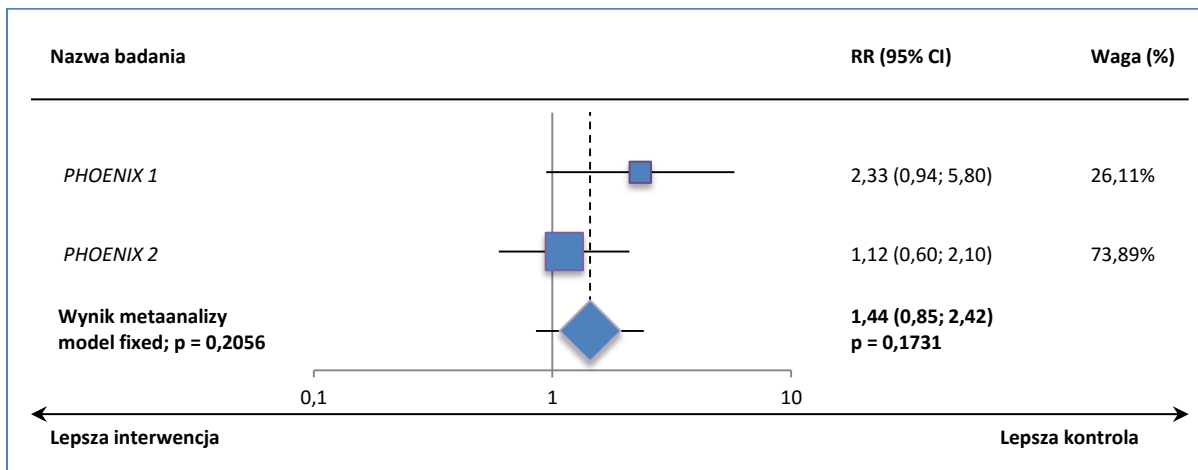
| Badanie          | Ustekinumab |     |    | Placebo |     |    | RR (95% CI)* |                       |
|------------------|-------------|-----|----|---------|-----|----|--------------|-----------------------|
|                  | dawka       | N   | n  | %       | N   | n  |              | %                     |
| <i>PHOENIX 1</i> | 45 mg       | 255 | 14 | 5,5%    | 255 | 6  | 2,4%         | 2,33 (0,94; 5,80); NS |
|                  | 90 mg       | 255 | 13 | 5,1%    |     |    |              |                       |
| <i>PHOENIX 2</i> | 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 ból głowy w trakcie trwania badania.

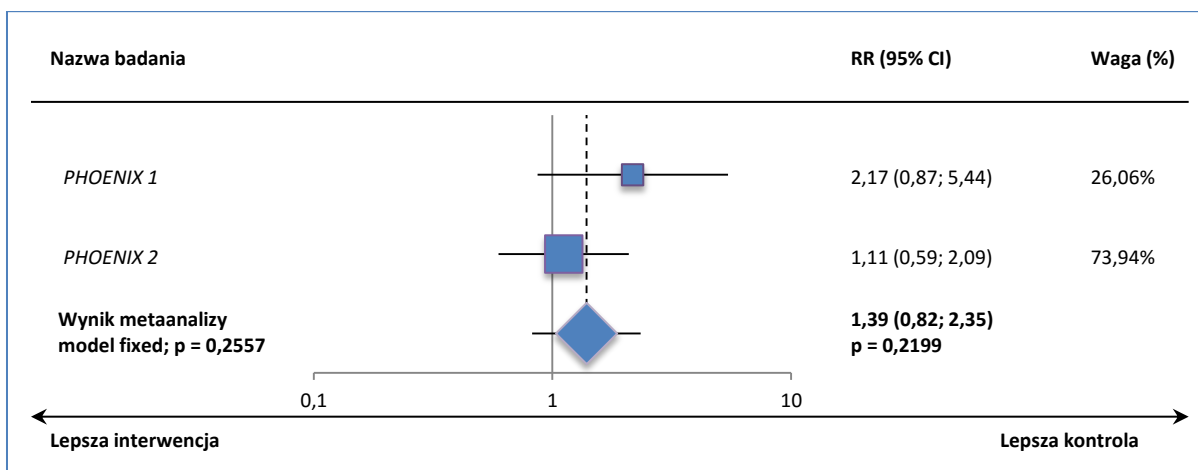
Wykres 41. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból głowy; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia 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 wystąpił ból głowy w trakcie trwania badania.

Wykres 42. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból 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.

### 1.5.6.8. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Powyższy punkt końcowy oceniano w obu włączonych badaniach. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab vs placebo.

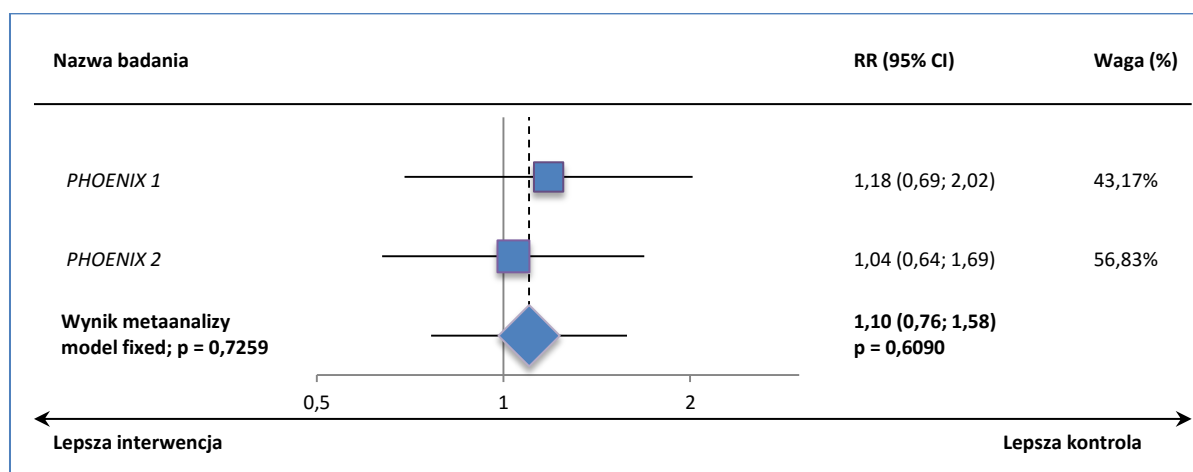
| Badanie   | Ustekinumab |     |    | Placebo |     |    | RR (95% CI)* |                       |
|-----------|-------------|-----|----|---------|-----|----|--------------|-----------------------|
|           | dawka       | N   | n  | %       | N   | n  |              | %                     |
| PHOENIX 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%    |     |    |              |                       |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych z zapaleniem śluzówki nosa i gardła był nieco większy w grupach ustekinumabu niż w grupach kontrolnych, jednak w żadnym z przeprowadzonych porównań różnice pomiędzy grupami nie 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 43. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab 45 mg vs placebo.

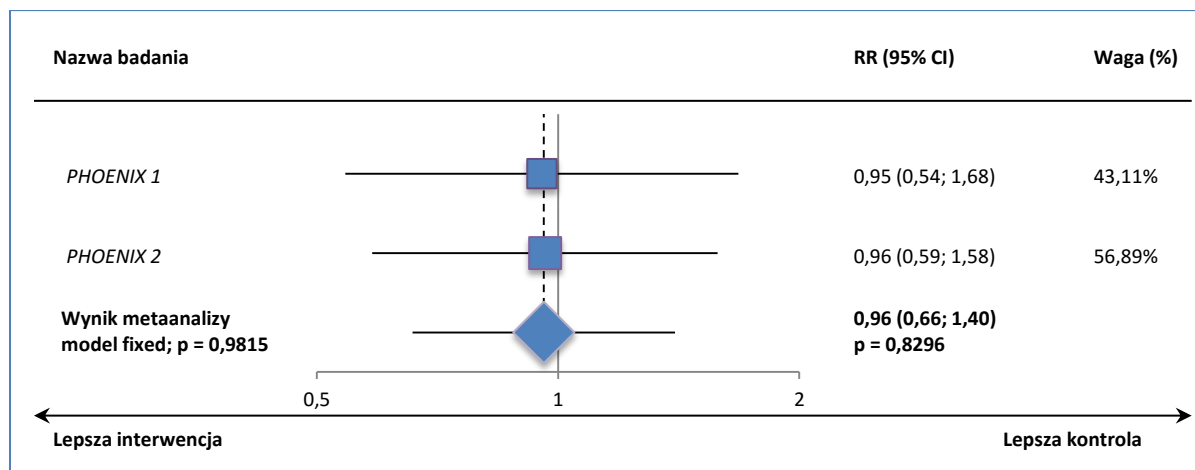


Metaanaliza analizowanych badań wykazała, że ryzyko wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg było większe i stanowiło 110% tego ryzyka w grupie placebo, RR = 1,10 (95% CI: 0,76; 1,58), p = 0,6090. Wynik nie był statystycznie istotny.



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 44. Metaanaliza łącznej liczby chorych, 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 0,96 (95% CI: 0,66; 1,40),  $p = 0,8296$ , co świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła u chorych otrzymujących ustekinumab lub placebo; wynik nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej.

#### 1.5.6.9. Zakażenie górnych dróg oddechowych

Autorzy badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2 oceniali częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych. Dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab vs placebo.

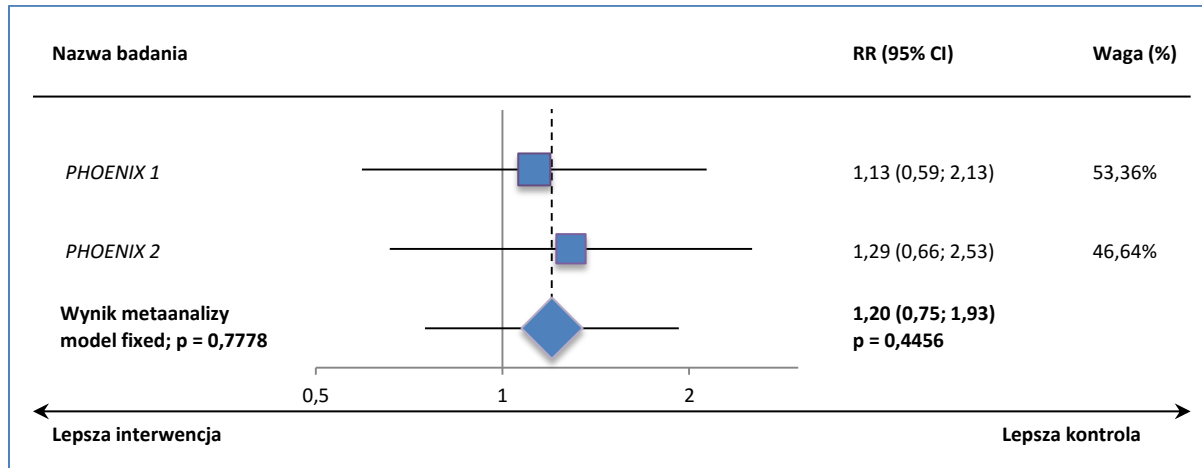
| Badanie   | dawka | Ustekinumab |    |      | Placebo |                       |      | RR (95% CI)*          |
|-----------|-------|-------------|----|------|---------|-----------------------|------|-----------------------|
|           |       | N           | n  | %    | N       | n                     | %    |                       |
| 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 |      |                       |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W obu próbach odsetki chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych były zbliżone w grupach zawierających ustekinumab do tych w grupach kontrolnych i nie stwierdzono pomiędzy tymi grupami znamiennych statystycznie różnic.

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.

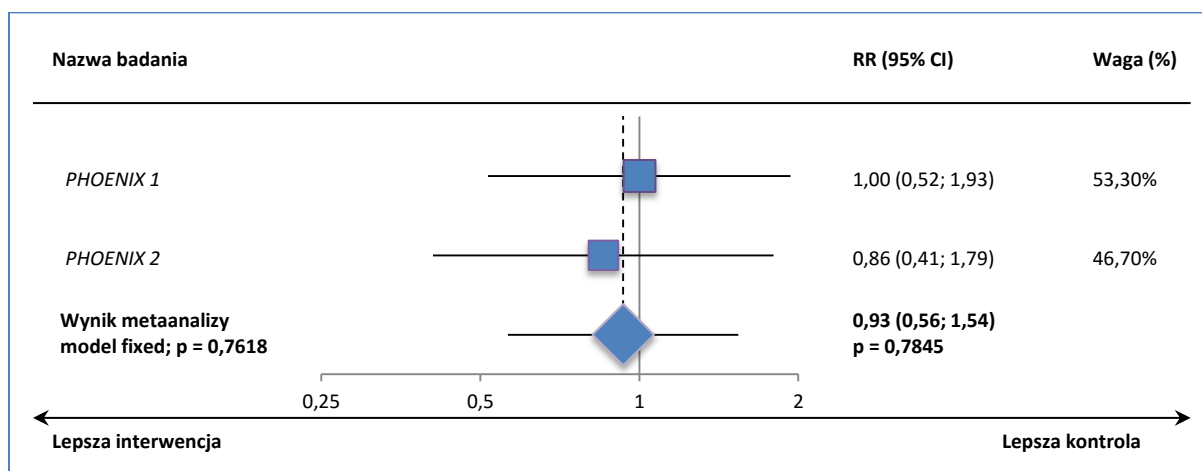
Wykres 45. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych w grupie ustekinumabu 45 mg stanowiło 120% tego ryzyka w grupie placebo, RR = 1,20 (95% CI: 0,75; 1,93), p = 0,4456. 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 46. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy dwóch analizowanych prób klinicznych wyniosło 0,93 (95% CI: 0,56; 1,54); p = 0,7845, co oznacza, że ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg od-

dechowych po podaniu ustekinumabu w dawce 90 mg jest mniejsze i stanowi 93% tego ryzyka w przypadku placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

#### 1.5.6.10. Zakażenia ogółem

W poniższej tabeli przedstawione zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia w czasie trwania badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*.

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab vs placebo.

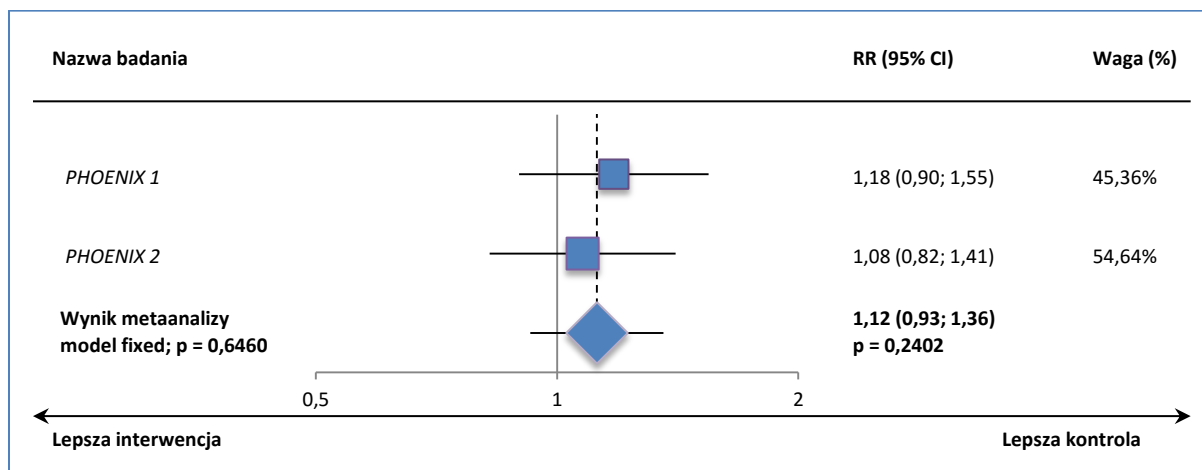
| Badanie          | Ustekinumab |     |    | Placebo |     |    | RR (95% CI)* |                       |
|------------------|-------------|-----|----|---------|-----|----|--------------|-----------------------|
|                  | dawka       | N   | n  | %       | N   | n  |              | %                     |
| <i>PHOENIX 1</i> | 45 mg       | 255 | 80 | 31,4%   | 255 | 68 | 26,7%        | 1,18 (0,90; 1,55); NS |
|                  | 90 mg       | 255 | 66 | 25,9%   |     |    |              |                       |
| <i>PHOENIX 2</i> | 45 mg       | 409 | 88 | 21,5%   | 410 | 82 | 20,0%        | 1,08 (0,82; 1,41); NS |
|                  | 90 mg       | 411 | 92 | 22,4%   |     |    |              |                       |

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W grupach chorych otrzymujących ustekinumab obserwowano nieco większą częstość występowania zakażeń, niż u pacjentów w grupach kontrolnych, jednak nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy 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.

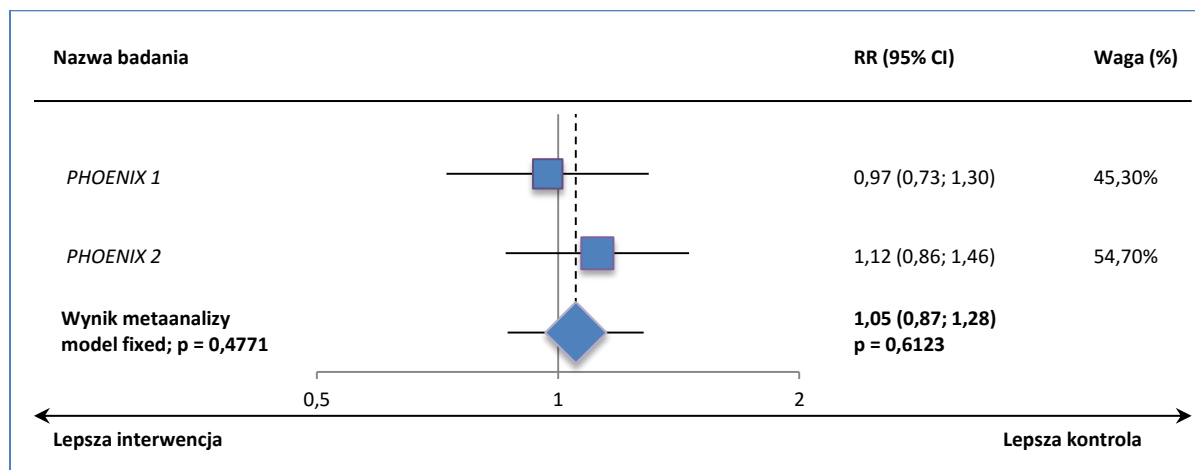
Wykres 47. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



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 1,12 (95% CI: 0,93; 1,36),  $p = 0,2402$ . 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 48. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wyników uwzględnionych prób klinicznych wynosi 1,05 (95% CI: 0,87; 1,28);  $p = 0,6123$ , co oznacza, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek infekcji było większe w przypadku grupy otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg i stanowi 105% tego ryzyka w grupie otrzymującej placebo. Wynik jednak nie był znamieny statystycznie.

#### 1.5.6.11. Poważne zakażenia

W badaniach PHOENIX 1 i PHOENIX 2 oceniano częstość występowania poważnych infekcji w trakcie leczenia ustekinumabem lub placebo. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy podano w poniższej tabeli.

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie   | Ustekinumab |     |   |      | Placebo |   |      | RR (95% CI)*          |
|-----------|-------------|-----|---|------|---------|---|------|-----------------------|
|           | dawka       | 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% |         |   |      |                       |
| 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% |         |   |      |                       |

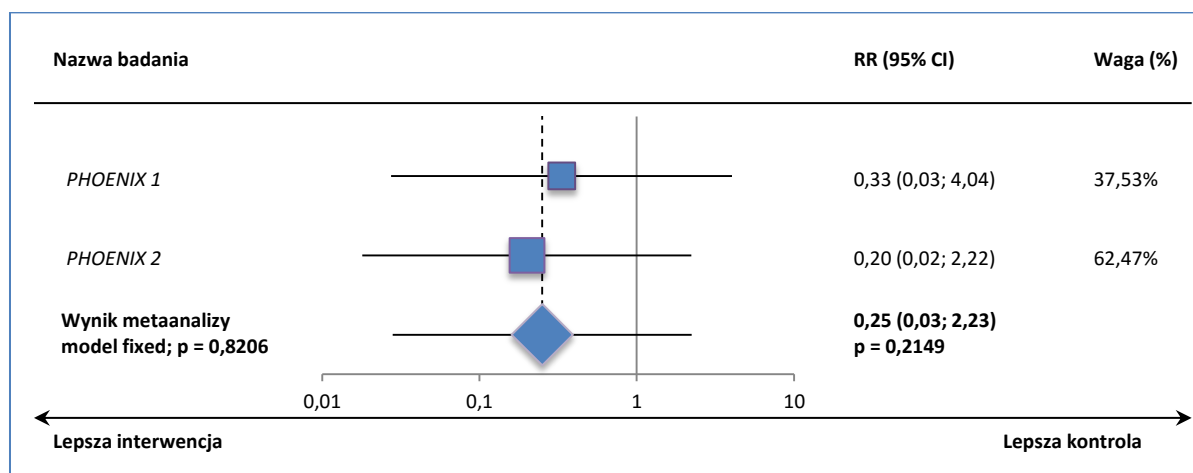
\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Poważne zakażenia obserwowano rzadko w opisywanych badaniach ( $u < 2\%$  chorych) i nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami leczonymi ustekinumabem a grupami 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.

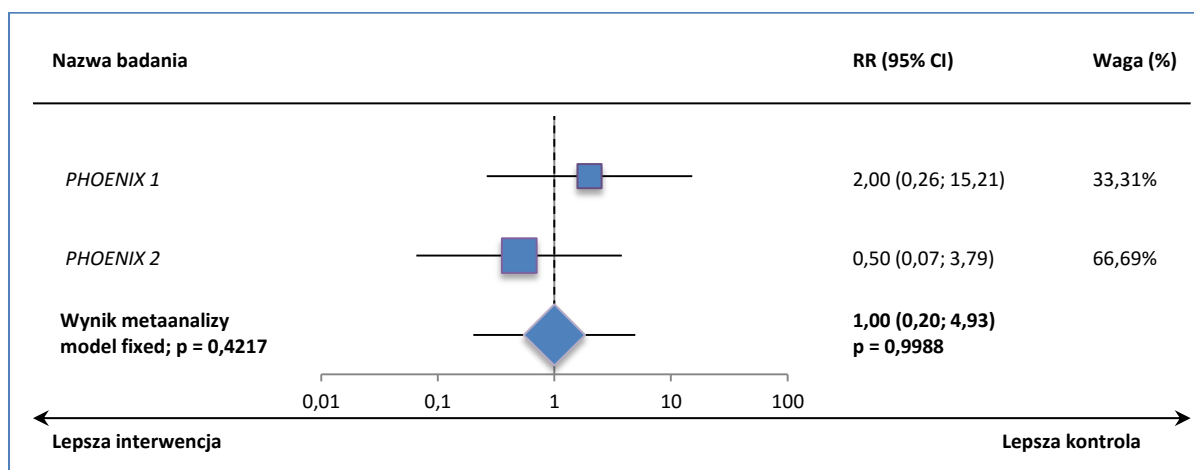
Wykres 49. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wyniosło 0,25 (95% CI: 0,03; 2,23);  $p = 0,2149$ , 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 50. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wynosiło 1,00 (95% CI: 0,20; 4,93); p = 0,9988, co oznacza, że ryzyko wystąpienia poważnych infekcji w grupie ustekinumabu 90 mg było podobne do tego w grupie placebo.

#### 1.5.6.12. Nowotwory skóry

Informacje dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w obu badaniach włączonych do analizy. W próbie PHOENIX 1 nie stwierdzono żadnego przypadku nowotworu, natomiast dane dotyczące częstości występowania nowotworów w badaniu PHOENIX 2 zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których zdiagnozowano nowotwór skóry; ustekinumab vs placebo.

| Badanie   | Ustekinumab |     |   | 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%    |     |   |              |                       |

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Autorzy badania PHOENIX 2 odnotowali dwa przypadki nowotworów 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.

### 1.5.6.13. Nowotwory nie dotyczące skóry

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące nowotworów nie dotyczących skóry, które odnotowano u chorych w badaniu *PHOENIX 2*. Autorzy drugiej próby, *PHOENIX 1*, nie odnotowali żadnego przypadku nowotworu tego typu w okresie 12 tygodni obserwacji.

Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których zdiagnozowano nowotwór nie dotyczący skóry; ustekinumab vs placebo.

| Badanie          | Ustekinumab |     |   | Placebo |     |   | RR (95% CI)* |                       |
|------------------|-------------|-----|---|---------|-----|---|--------------|-----------------------|
|                  | dawka       | 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%    |     |   |              |                       |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PHOENIX 2* w grupach ustekinumabu nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu nie dotyczącego skóry w porównaniu do 1 przypadku tego działania niepożądanego w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

### 1.5.6.14. Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniach *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2* zdarzenia sercowo-naczyniowe definiowano jako jakikolwiek poważny przypadek nagłej śmierci sercowej, zawału serca lub udaru. Dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych tego typu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowe; ustekinumab vs placebo.

| Badanie          | Ustekinumab |     |   | Placebo |     |   | RR (95% CI)* |                        |
|------------------|-------------|-----|---|---------|-----|---|--------------|------------------------|
|                  | dawka       | N   | n | %       | N   | n |              | %                      |
| <i>PHOENIX 1</i> | 45 mg       | 255 | 1 | 0,4%    | 255 | 0 | 0,0%         | 3,00 (0,25; 36,42); NS |
|                  | 90 mg       | 255 | 0 | 0,0%    |     |   |              |                        |
| <i>PHOENIX 2</i> | 45 mg       | 409 | 0 | 0,0%    | 410 | 0 | 0,0%         | NS                     |
|                  | 90 mg       | 411 | 1 | 0,2%    |     |   |              |                        |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

W analizowanych badaniach odnotowano pojedyncze przypadki zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do ich braku w grupach placebo; różnica pomiędzy grupami nie była znamienna. W próbie *PHOENIX 2* odnotowano 1 przypadek nagłej śmierci sercowej (niezwiązanej z chorobą niedokrwienną) u pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową –

w grupie ustekinumabu 90 mg. Natomiast w badaniu *PHOENIX 1* wystąpił udar u pacjenta z grupy ustekinumabu 45 mg.

### 1.5.6.15. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

#### 1.5.6.15.1. 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 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień w okolicy wkłucia; badanie *PHOENIX 2*; ustekinumab vs placebo.

| Badanie          | Ustekinumab |     |   | Placebo |     |   | RR (95% CI)* |                        |
|------------------|-------------|-----|---|---------|-----|---|--------------|------------------------|
|                  | dawka       | 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) i 5,99 (95% CI: 0,95; 37,77) Oznacza to około 6-krotnie większe ryzyko wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia w przypadku obu grup ustekinumabu w porównaniu do placebo. W żadnym przypadku wynik nie jest statystycznie istotny.

#### 1.5.6.15.2. Częstość reakcji w przeliczeniu na liczbę wkłuć

W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* podano również dane na temat ogólnej częstości reakcji w miejscu wkłucia w grupach ustekinumabu (bez względu na dawkę) i placebo. Autorzy badań nadmienili, że reakcje te były łagodne (za 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 52. Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku; ustekinumab vs placebo.

| Badanie          | Ustekinumab |     |       | Placebo |     |       | RR (95% CI)^                                   |
|------------------|-------------|-----|-------|---------|-----|-------|--|
|                  | N*          | N** | %     | N*      | N** | %     |  |
| <i>PHOENIX 1</i> | 4 559       | 32  | 0,7%^ | 16 063  | 37  | 0,2%^ | <b>3,05 (1,91; 4,86); NNT = 213 (131; 400)</b> |
| <i>PHOENIX 2</i> | 5 632       | 56  | 1,0%  | 14 919  | 67  | 0,4%  | <b>2,21 (1,56; 3,15); NNT = 184 (117; 347)</b> |

\* całkowita liczba wkłuć

\*\* liczba wkłuć, po których zaobserwowano reakcję skórną w miejscu iniekcji

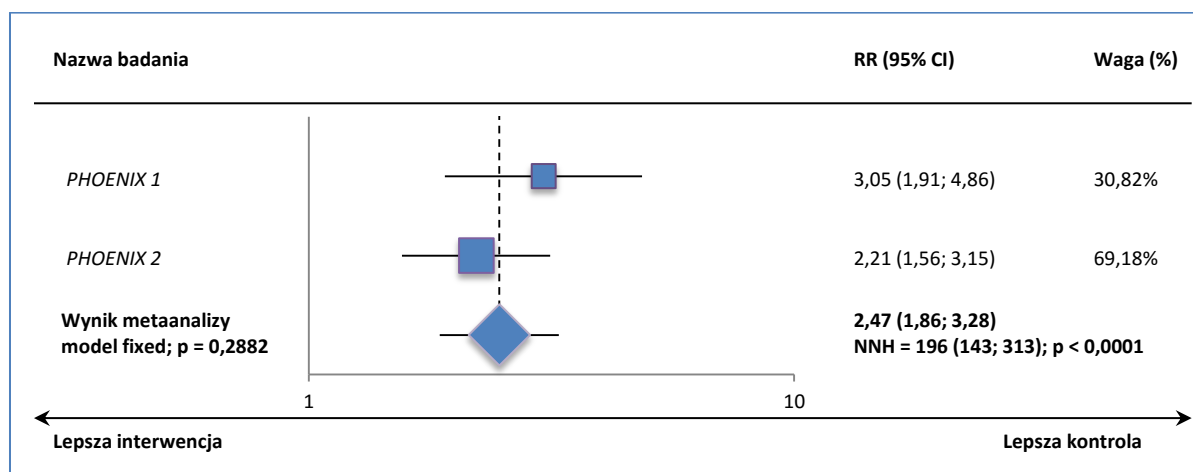
^ obliczono na podstawie dostępnych danych.



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 51. Metaanaliza łącznej liczby wstrzyknięć, po których zaobserwowano reakcję w miejscu wkłucia; ustekinumab vs placebo.



Obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wynosi 2,47 (95% CI: 1,86; 3,28),  $p < 0,0001$ , 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. Podanie 196 zastrzyków z ustekinumabem zamiast placebo pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy może prowadzić do wystąpienia jednej dodatkowej reakcji w miejscu wkłucia, NNH = 196 (95% CI: 143; 313).

#### 1.5.6.16. Normalizacja stężenia białka CRP w 12. tygodniu terapii

Na powyższy punkt końcowy zwrócili uwagę autorzy badania *PHOENIX 1*. Ocenę redukcji poziomu białka C-reaktywnego wykonywano u pacjentów, u których wyjściowo te wartości odbiegały od normy (tj. u około 30% pacjentów włączonych do badania). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia poziom białka CRP uległ normalizacji.

Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja średniego poziomu białka CRP w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie   | Ustekinumab |    |    | Placebo |    |    | RB (95% CI)* |                          |
|-----------|-------------|----|----|---------|----|----|--------------|--------------------------|
|           | dawka       | N  | n  | %       | N  | n  |              | %                        |
| PHOENIX 1 | 45 mg       | 77 | 28 | 36,4%   | 77 | 17 | 22,1%        | 1,647 (0,997; 2,761); NS |
|           | 90 mg       | 76 | 31 | 40,8%   |    |    |              |                          |

\* 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 większe 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).

#### **1.5.6.17. 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<sub>1c</sub>, a także poziom neutrofilów i D-dimerów.

#### **1.5.6.18. 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 (w dawce 45 lub 90 mg), 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 o oprócz jednego wystąpiła poprawa 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.

### 1.5.6.19. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dalszych faz badań PHOENIX 1 i 2

W obu włączonych badaniach z randomizacją przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu po zakończeniu fazy z kontrolą placebo (porównanie ustekinumabu vs placebo w okresie pierwszych 12 tygodni). Analizę wyników tej oceny przedstawiono w kolejnych tabelach poniżej.

**Badanie PHOENIX 1.** W próbie PHOENIX 1 autorzy przedstawili wyniki z 2 fazy badania obejmującej okres od 12. do 40. tygodnia obserwacji oraz z 3 fazy – przebiegającej od 40. do 76. tygodnia, w trakcie której chorzy uzyskujący długoterminową odpowiedź (wystąpienie PASI 75 w 28. i 40. tygodniu) zostali poddani randomizacji w 40. tygodniu – do kontynuowania dotychczasowego schematu terapii lub do przerwania terapii. Dane dotyczące obu faz badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w całym okresie obserwacji w badaniu PHOENIX 1 (publikacja Leonardi 2008).

| Punkt końcowy                                 | FAZA II<br>Przejście z placebo na UST, kontynuacja aktywnej terapii<br>(12-40 tygodni) |                        |                                     |                                     | FAZA III<br>Losowe przerwanie leczenia <sup>^</sup><br>(40-76 tygodni) |                                   |
|---|--|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------------|
|   | UST 45 mg<br>(N = 255)   | UST 90 mg<br>(N = 251) | Placebo →<br>UST 45 mg<br>(N = 123) | Placebo →<br>UST 90 mg<br>(N = 120) | Terapia ciągła<br>(N = 161) <sup>^</sup>                               | Terapia<br>przerwana<br>(N = 160) |
| <b>Średni okres obserwacji<br/>[tyg.]</b>     | <b>27,2</b>  | <b>27,5</b>            | <b>28,0</b>                         | <b>28,2</b>                         | <b>36,0</b>  | <b>35,6</b>                       |
| <b>Odsetek pacjentów<br/>z ≥ 1 AE</b>         | 146 (57,3%)  | 161 (64,1%)            | 79 (64,2%)                          | 69 (57,5%)                          | 108 (67,1%)  | 121 (75,6%)                       |
| <b>Zakażenie górnych dróg<br/>oddechowych</b> | 19 (7,5%)  | 28 (11,2%)             | 9 (7,3%)                            | 9 (7,5%)                            | 22 (13,7%)   | 21 (13,1%)                        |
| <b>Zapalenie nosa i gardła</b>                | 25 (9,8%)  | 22 (8,8%)              | 18 (14,6%)                          | 13 (10,8%)                          | 16 (9,9%)  | 17 (10,6%)                        |
| <b>Bóle stawów</b>                            | 11 (4,3%)  | 8 (3,2%)               | 5 (4,1%)                            | 4 (3,3%)                            | 3 (1,9%)   | 12 (7,5%)                         |
| <b>Bóle głowy</b>                             | 10 (3,9%)  | 8 (3,2%)               | 6 (4,9%)                            | 1 (0,8%)                            | 6 (3,7%)   | 4 (2,5%)                          |
| <b>Wycofanie z badania<br/>z powodu AEs</b>   | 7 (2,7%)   | 5 (2,0%)               | 2 (1,6%)                            | 1 (0,8%)                            | 3 (1,9%)   | 3 (1,9%)                          |
| <b>Poważne AEs</b>                            | 8 (3,1%)   | 4 (1,6%)               | 2 (1,6%)                            | 2 (1,7%)                            | 1 (0,6%)   | 7 (4,4%)                          |
| <b>Zakażenia</b>                              | 79 (31,0%)   | 106 (42,2%)            | 46 (37,4%)                          | 44 (36,7%)                          | 71 (44,1%)   | 76 (47,5%)                        |
| <b>Poważne zakażenia</b>                      | 1 (0,4%)   | 1 (0,4%)               | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)   | 2 (1,3%)                          |
| <b>Nowotwór skóry</b>                         | 1 (0,4%)   | 0 (0,0%)               | 1 (0,8%)                            | 0 (0,0%)                            | 2 (1,2%)   | 0 (0,0%)                          |
| <b>Nowotwór niedotyczący<br/>skóry</b>        | 2 (0,8%)   | 0 (0,0%)               | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)   | 1 (0,6%)                          |
| <b>Zdarzenia sercowo-<br/>naczyniowe</b>      | 1 (0,4%)   | 0 (0,0%)               | 1 (0,8%)                            | 1 (0,8%)                            | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)                          |

<sup>^</sup> randomizacja przeprowadzona do kontynuowania lub przerwania leczenia u chorych z długoterminową odpowiedzią na leczenie w obrębie wyjściowych grup ustekinumabu, zdefiniowaną jako poprawa PASI 75 w 28. i 40. tygodniu.

- **Okres leczenia 12-40 tygodni – kontynuacja wyjściowego leczenia lub zmiana placebo na ustekinumab**

Częstości i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych wśród pacjentów w 2 fazie badania *PHOENIX 1* były podobne w obrębie grup leczenia, a także porównywalne do częstości zdarzeń niepożądanych obserwowanych w fazie porównania z placebo (pierwsze 12 tygodni). Nie zanotowano wpływu większej dawki ustekinumabu na częstość działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do wycofania pacjenta z badania.

- **Okres leczenia 40-76 tygodni – losowa kontynuacja leczenia lub przerwanie leczenia u chorych z długotrwałą odpowiedzią (PASI 75 w 28. i 40. tygodniu)**

Terapia ustekinumabem kontynuowana dłużej niż 40 tygodni charakteryzowała się podobnym profilem bezpieczeństwa pod względem rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych do tego, który obserwowano w krótszym okresie leczenia (zarówno w fazie z kontrolą placebo, jak i w 2 fazie badania *PHOENIX 1*). Ogółem działania niepożądane odnotowano u około 76% osób przydzielonych losowo do dłuższego okresu leczenia (40-76 tygodni) i najczęściej były to zakażenia (48%). Ponadto zaznaczono, że ogółem u pacjentów kontynuujących, jak i przerywających leczenie nie odnotowano żadnego przypadku zakażenia prątkowego, infekcji wywołanej pałeczkami *Salmonella*, a także chłoniaka i choroby demielinizacyjnej.

U pacjentów leczonych dłużej niż 40 tygodni częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona do chorych wycofanych z leczenia w 40. tygodniu. Co więcej u pacjentów przerywających dalszą terapię częściej raportowano ból stawów, niż u chorych kontynuujących leczenie, odpowiednio u 7,5% i 1,9%.

Dodatkowo w 3. fazie badania *PHOENIX 1* (w okresie do 76 tygodni leczenia) spośród 746 chorych z dostępnymi próbkami analizy, u 38 (5,1%) wykryto przeciwciała przeciwko ustekinumabowi, co jednak nie miało związku z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia leku. U żadnego chorego wystąpienie przeciwciał nie było związane z reakcjami w miejscu podania ustekinumabu.

### **Badanie *PHOENIX 2***

Autorzy badania przedstawili wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu z okresu leczenia od 12 do 28 tygodni (2 faza z aktywnym leczeniem, *cross-over* pacjentów z placebo na ustekinumabu), oraz z okresu 28-52 tygodni terapii (3 faza z intensyfikacją dawkowania leku). Dane liczbowe dotyczące tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PHOENIX 2 (publikacja Papp 2008).

| Punkt końcowy                                 | FAZA II<br>Przejście z placebo na UST, kontynuacja aktywnej terapii<br>(12-28 tygodni) |                        |                                     |                                     | FAZA III<br>Losowa intensyfikacja dawkowania <sup>^</sup><br>(28-52 tygodnie) |   |
|---|--|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|
|   | UST 45 mg<br>(N = 407)   | UST 90 mg<br>(N = 409) | Placebo →<br>UST 45 mg<br>(N = 197) | Placebo →<br>UST 90 mg<br>(N = 195) | Dawkowanie co<br>8 tygodni<br>(N = 77) <sup>#</sup>                           | Dawkowanie<br>co 12 tygodni<br>(N = 81) <sup>##</sup> |
| <b>Średni okres obserwacji<br/>[tyg.]</b>     | <b>16,0</b>  | <b>16,0</b>            | <b>16,2</b>                         | <b>16,2</b>                         | <b>24,0</b>   | <b>24,0</b>   |
| <b>Odsetek pacjentów<br/>z ≥ 1 AE</b>         | 226 (55,5%)  | 246 (60,1%)            | 116 (58,9%)                         | 114 (58,5%)                         | 56 (72,7%)  | 51 (63,0%)  |
| <b>Bóle stawów</b>                            | 9 (2,2%)   | 13 (3,2%)              | 2 (1,0%)                            | 2 (1,0%)                            | 4 (5,2%)  | 3 (3,7%)  |
| <b>Kaszel</b>                                 | 7 (1,7%)   | 5 (1,2%)               | 4 (2,0%)                            | 4 (2,1%)                            | 4 (5,2%)  | 1 (1,2%)  |
| <b>Bóle głowy</b>                             | 10 (2,5%)  | 14 (3,4%)              | 6 (3,0%)                            | 8 (4,1%)                            | 4 (5,2%)  | 3 (3,7%)  |
| <b>Rumień w miejscu<br/>wstrzyknięcia</b>     | 5 (1,2%)   | 8 (2,0%)               | 1 (0,5%)                            | 1 (0,5%)                            | 5 (6,5%)  | 2 (2,5%)  |
| <b>Zapalenie nosa i gardła</b>                | 39 (9,6%)  | 53 (13,0%)             | 29 (14,7%)                          | 17 (8,7%)                           | 10 (13,0%)  | 14 (17,3%)  |
| <b>Zapalenie górnych dróg<br/>oddechowych</b> | 39 (9,6%)  | 31 (7,6%)              | 17 (8,6%)                           | 19 (9,7%)                           | 8 (10,4%)   | 7 (8,6%)  |
| <b>Wycofanie z badania<br/>z powodu AEs</b>   | 2 (0,5%)   | 3 (0,7%)               | 4 (2,0%)                            | 1 (0,5%)                            | 1 (1,3%)  | 0 (0,0%)  |
| <b>Poważne AEs</b>                            | 8 (2,0%)   | 4 (1,0%)               | 6 (3,0%)                            | 2 (1,0%)                            | 2 (2,6%)  | 6 (7,4%)  |
| <b>Zakażenia</b>                              | 131 (32,2%)  | 155 (37,9%)            | 78 (39,6%)                          | 58 (29,7%)                          | 29 (37,7%)  | 33 (40,7%)  |
| <b>Poważne zakażenia</b>                      | 1 (0,2%)   | 1 (0,2%)               | 1 (0,5%)                            | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)  | 1 (1,2%)  |
| <b>Nowotwór skóry</b>                         | 1 (0,2%)   | 3 (0,7%)               | 1 (0,5%)                            | 0 (0,0%)                            | 1 (1,3%)  | 0 (0,0%)  |
| <b>Nowotwór nietotyczny<br/>skóry</b>         | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)               | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)                            | 1 (1,3%)  | 0 (0,0%)  |
| <b>Zdarzenia sercowo-<br/>naczyniowe</b>      | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)               | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)                            | 0 (0,0%)  | 0 (0,0%)  |

<sup>^</sup> randomizacja do częstości podawania ustekinumabu – co 8 lub co 12 tygodni u chorych uzyskujących częściową odpowiedź (PASI 50 do < 75) w 28. tygodniu w wyjściowych grupach ustekinumabu;

<sup>#</sup> chorzy z częściową odpowiedzią (PASI 50 do < 75) w 28. tygodniu kontynuujący leczenie z intensyfikacją częstości podawania ustekinumabu (co 8 tygodni zamiast zalecanych 12 tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami leku), powyżej 40 tygodnia;

<sup>##</sup> chorzy z częściową odpowiedzią (PASI 50 do < 75) w 28. tygodniu otrzymujący leczenie po 40 tygodniu.

- **Okres obserwacji 12-28 tygodni – kontynuacja wyjściowego schematu leczenia lub przejście z placebo na ustekinumab**

Ustekinumab był ogólnie dobrze tolerowany w obu grupach aktywnego leczenia. Częstość i rodzaj działań niepożądanych obserwowanych w 2 fazie badania PHOENIX 2 były podobne do tych obserwowanych w trakcie fazy porównania z placebo (pierwsze 12 tygodni leczenia). Zauważono jednak, że całkowita częstość działań niepożądanych różniła się w kolejnych fazach badania, wykazując zależ-

ność od czasu trwania okresu obserwacji. Autorzy odnotowali jeden zgon w dłuższym okresie obserwacji 12-28 tygodni w grupie przechodzącej z placebo na ustekinumab 45 mg spowodowany zatruciem alkoholowym i zachłyśnięciem.

- **Okres obserwacji 28-52 tygodnie – losowa intensyfikacja dawkowania u chorych z częściową odpowiedzią (PASI 50 do < 75 w 28. tygodniu)**

Większość rozpatrywanych działań niepożądanych występowała u podobnego odsetka chorych przydzielonych w wyniku randomizacji do ustekinumabu stosowanego co 8 lub co 12 tygodni. Jednak intensywniejszy schemat stosowania leku (co 8 tygodni), w porównaniu do zalecanego postępowania terapeutycznego (kolejne dawki ustekinumabu podawane co 12 tygodni), odznaczał się nieco większą częstością występowania ogółem działań niepożądanych (odpowiednio 72,7% vs 63,0%), oraz rumienia w miejscu iniekcji (6,5% vs 2,5%). Z kolei u pacjentów otrzymujących leczenie w 12-tygodniowych interwałach czasu nieco częściej obserwowano poważne działania niepożądane, 7,4% wobec 2,6% w grupie osób leczonych co 8 tygodni, oraz poważnych infekcji, odpowiednio 1,2% vs 0%, a także zapalenie nosa i gardła, 17,3% vs 13,0%.

W trakcie fazy intensyfikacji dawkowania (do 52 tygodnia obserwacji) nie zaobserwowano natomiast wpływu większej dawki leku na częstości występowania działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do wycofania pacjenta z badania.

Ponadto nie odnotowano żadnego przypadku reakcji anafilaktycznej, objawów podobnych do choroby posurowiczej, gruźlicy, chłoniaka lub choroby demielinizacyjnej. U 65 (5,4%) spośród 1202 pacjentów poddanych analizie wykryto przeciwciała skierowane przeciwko ustekinumabowi na koniec 52-tygodniowego okresu obserwacji.

#### **1.5.6.20. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa w badaniu PHOENIX 1**

W badaniu *PHOENIX 1* przeprowadzono długoterminową ocenę bezpieczeństwa, która obejmowała okres obserwacji do 3 lat (publikacja *Kimball 2012*). Natomiast aktualizację tej oceny z okresu obserwacji do 5 lat przedstawiono w publikacji *Kimball 2013*. Dodatkowo w przypadku 3-letniego okresu obserwacji włączono 3 doniesienia konferencyjne *Gordon 2011*, *Kimball 2010* i *Bissonnette 2010*. W pierwszym z doniesień przedstawiono ocenę bezpieczeństwa w obrębie chorych odpowiadających na leczenie, w drugim – w podgrupach wyróżnionych ze względu na adekwatność dawki leku do masy ciała (tzn. włączono chorych otrzymujących 90 mg ustekinumabu w przypadku masy > 100 kg, oraz chorych otrzymujących 45 mg leku przy masie 100 kg i mniej), a trzecim – przedstawiono dodatkowe wyniki oceny parametrów laboratoryjnych.

### Okres obserwacji – do 3 lat

Ustekinumab był generalnie dobrze tolerowany, a profil bezpieczeństwa leku był zbliżony do tego, który obserwowano w krótszym okresie leczenia – do 76. tygodnia. Większość obserwowanych działań niepożądanych była łagodna i nie wymagała zakończenia leczenia. Odsetek chorych zgłaszających przynajmniej jedno działanie niepożądane 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%. Poważne (*serious*) AEs stwierdzono u 9% chorych otrzymujących ustekinumab (odpowiednio 7,9% i 10,1%). Odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia wynosił około 76% (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 (0,4%) zgony.

Wśród pacjentów z ustekinumabem wprowadzonym ponownie (po wcześniejszym wycofaniu leku) 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 okresie od 76. tygodnia do 3. roku obserwacji przeciwciała przeciwko ustekinumabowi odnotowano u jednego chorego więcej w porównaniu z okresem do 76 tygodni leczenia. W dłuższym okresie obserwacji przeciwciała wykształciło zatem 39 (5,2%) chorych spośród 746 poddanych analizie; ich wystąpienie nie miało związku z reakcjami w miejscu podania ustekinumabu. Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa dla populacji chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę ustekinumabu w 3-letnim okresie obserwacji zawiera poniższa tabela.

Tabela 56. Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w okresie do 3 lat obserwacji w badaniu PHOENIX 1 (publikacja Kimball 2012).

| Punkt końcowy                         | Ustekinumab 45 mg<br>(N = 378 <sup>^</sup> ) | Ustekinumab 90 mg<br>(N = 375 <sup>^</sup> )<br>n (%) | łącznie<br>ustekinumab<br>(N = 753 <sup>*</sup> ) |
|---------------------------------------|--|---|---|
| <b>Średni okres obserwacji [tyg.]</b> | <b>127,6</b>                                 | <b>130,3</b>  | <b>128,9*</b>                                     |
| Ogółem AEs                            | 348 (92,1%)                                  | 341 (90,9%)   | 689 (91,5%)*                                      |



| Punkt końcowy                     | Ustekinumab 45 mg<br>(N = 378 <sup>^</sup> ) | Ustekinumab 90 mg<br>(N = 375 <sup>^</sup> ) | łącznie<br>ustekinumab<br>(N = 753 <sup>*</sup> ) |              |
|-----------------------------------|--|--|---|--------------|
|                                   | n (%)  |  |   |              |
| Poważne działania niepożądane     | 30 (7,9%)                                    | 38 (10,1%)                                   | 68 (9,0%)*  |              |
| Przerwanie leczenia z powodu AEs  | 26 (6,9%)                                    | 24 (6,4%)                                    | 50 (6,7%)*  |              |
| Najczęstsze AEs <sup>§</sup>      | zapalenie śluzówki nosa i gardła             | 112 (29,6%)                                  | 113 (30,1%)                                       | 225 (29,9%)* |
|                                   | zapalenie górnych dróg oddechowych           | 107 (28,3%)                                  | 99 (26,4%)  | 206 (27,4%)* |
|                                   | wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych  | 22 (5,8%)                                    | 22 (5,9%)   | 44 (5,8%)*   |
|                                   | ból pleców                                   | 36 (9,5%)                                    | 45 (12,0%)  | 81 (10,8%)*  |
|                                   | ból stawów                                   | 48 (12,7%)                                   | 42 (11,2%)  | 90 (12,0%)*  |
|                                   | zapalenie zatok                              | 45 (11,9%)                                   | 40 (10,7%)  | 85 (11,3%)*  |
|                                   | ból głowy                                    | 44 (11,6%)                                   | 32 (8,5%)   | 76 (10,1%)*  |
|                                   | grypa  | 35 (9,3%)                                    | 32 (8,5%)   | 67 (8,9%)*   |
|                                   | nieżyt żołądka i jelit                       | 32 (8,5%)                                    | 31 (8,3%)   | 63 (8,4%)*   |
|                                   | zapalenie oskrzeli                           | 28 (7,4%)                                    | 31 (8,3%)   | 59 (7,8%)*   |
|                                   | nadciśnienie tętnicze                        | 28 (7,4%)                                    | 29 (7,7%)   | 57 (7,6%)*   |
|                                   | biegunka                                     | 19 (5,0%)                                    | 24 (6,4%)   | 43 (5,7%)*   |
|                                   | ból gardła                                   | 14 (3,7%)                                    | 22 (5,9%)   | 36 (4,8%)*   |
|                                   | kaszel                                       | 23 (6,1%)                                    | 21 (5,6%)   | 44 (5,8%)*   |
|                                   | rumień w miejscu iniekcji                    | 15 (4,0%)                                    | 20 (5,3%)   | 35 (4,6%)*   |
|                                   | ból kończyn                                  | 11 (2,9%)                                    | 19 (5,1%)   | 30 (4,0%)*   |
|                                   | kontaktowe zapalenie skóry                   | 19 (5,0%)                                    | 15 (4,0%)   | 34 (4,5%)*   |
|                                   | zmęczenie                                    | 19 (5,0%)                                    | 14 (3,7%)   | 33 (4,4%)*   |
|                                   | artropatia łuszczycowa                       | 19 (5,0%)                                    | 9 (2,4%)  | 28 (3,7%)*   |
|                                   | Istotne klinicznie AEs                       | infekcje                                     | 286 (75,7%)                                       | 289 (77,1%)  |
| poważne infekcje                  |  | 4 (1,1%)                                     | 11 (2,9%)   | 15 (19,9%)*  |
| nowotwory skóry inne niż czerniak |  | 7 (1,9%)                                     | 2 (0,5%)  | 9 (1,2%)*    |
| inne nowotwory <sup>§§</sup>      |  | 8 (2,1%)                                     | 1 (0,3%)  | 9 (1,2%)*    |
| MACE                              | 4 (1,1%)                                     | 2 (0,5%)                                     | 6 (0,8%)*   |              |
| Zgony                             | 0 (0%)                                       | 3 <sup>#</sup> (0,8%*)                       | 3 (0,4%*)   |              |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;



- <sup>^</sup> w tym chorzy zmieniający placebo na ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg;  
<sup>s</sup> występujące u  $\geq 5\%$  chorych w którejkolwiek grupie;  
<sup>ss</sup> w tym rak gruczołu krokowego (n = 4), rak z komórek przejściowych (n = 1), rak jelita grubego (n = 1), rak tarczycy (n = 1), czerniak z płamy soczewicowatej (n = 1), rak piersi (n = 1);  
<sup>#</sup> zgony odnotowane w 3. roku obserwacji, z powodu: schyłkowej niewydolności wątroby, niewydolności oddechowej, obustronnego zapalenia płuc i zapalenia jelita grubego u pacjenta z chorobą alkoholową w wywiadzie (n = 1), powikłań perforacji jelita grubego z powodu urazu (ang. *traumatic bowel perforation*) (n = 1) i samobójstwa (n = 1).

Ponadto w okresie 3 lat obserwacji autorzy badania *PHOENIX 1* nie zaobserwowali klinicznie istotnych zmian w ocenianych parametrach laboratoryjnych. W doniesieniu *Bissonnette 2010* dodatkowo zaznaczono, że odsetki chorych z wyraźnie zwiększoną aktywnością ALT wynosiły 0,4% i 0,8% odpowiednio w grupach ustekinumabu oraz placebo (dla aktywności AST odsetki te wyniosły 0,4% oraz 0,8% w okresie obserwacji do 12 tygodnia). W żadnej z analizowanych grup (ustekinumab lub placebo) nie odnotowano przypadków zwiększonego stężenia kreatyniny. Szczegółowe dane liczbowe przedstawia tabela poniżej.

*Tabela 57. Zmiany parametrów laboratoryjnych w kolejnych latach leczenia ustekinumabem w badaniu PHOENIX 1 (doniesienie Bissonnette 2010).*

| 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            |

Również w doniesieniu *Gordon 2011* zaznaczono, że długoterminowe leczenie ustekinumabem było dobrze tolerowane. Po ponownej randomizacji (wykonanej u pacjentów ze zdefiniowaną częściową odpowiedzią na leczenie wg PASI w 40. tygodniu obserwacji, do kontynuacji vs przerwania leczenia), 87% oraz 83% chorych kontynuujących stosowanie ustekinumabu odpowiednio w dawce 45 mg oraz 90 mg, 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 (odpowiednio dawką leku 45 mg oraz 90 mg). 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 częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 89,2% w grupie chorych kontynuujących leczenie ustekinumabem (w dawce 45 lub 90 mg), 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 dla poważnych działań niepożądanych – odpowiednio 2,4% oraz 9,9% w grupach kontynuujących leczenie oraz przerywających terapię.

### **Okres obserwacji – do 5 lat**

W okresie obserwacji do 5 lat profil bezpieczeństwa ustekinumabu nie uległ zmianie w porównaniu do krótszych okresów leczenia, analizowanych w trakcie wcześniejszych faz badania *PHOENIX 1*. Większość ocenianych punktów końcowych wykazywała stabilny trend częstości występowania w kolejnych latach obserwacji, z wyjątkiem działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, które w miarę długości okresu obserwacji występowały coraz rzadziej w przeliczeniu na 100 pacjento-lat. Ogółem nie zaobserwowano, aby dłuższe stosowanie ustekinumabu (do 5 lat) w dawce 45 lub 90 mg prowadziło do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w tym działań o istotnym klinicznie znaczeniu takich jak poważne zakażenia (4,0%), nowotwory (1,9% i 2,0% odpowiednio w przypadku nowotworów skóry innych niż czerniak lub innych nowotworów) lub poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (1,3%). Nie odnotowano także wpływu dawki leku na toksyczność terapii – większość działań niepożądanych występowała z podobną częstością w grupach 45 lub 90 mg ustekinumabu. Łącznie w okresie do 5 lat obserwacji odsetek zgonów wyniósł 0,7% i był mniejszy w grupie chorych otrzymujących 45 mg w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących 90 mg ustekinumabu, odpowiednio 0,3% i 1,1%.

Ponadto w badaniu *PHOENIX 1* nie odnotowano przypadków aktywnej gruźlicy lub innych istotnych infekcji (między innymi atypowego zakażenia mykobakteriami, ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego czy zakażeń pałeczkami *Salmonella*), podobnie jak reakcji anafilaktycznych oraz reakcji przypominających chorobę posurowiczą. W publikacji *Kimball 2013* podano również, że stwierdzono żadnego nowego przypadku zakażenia oportunistycznego, poza jednym (rozsiane zakażenie *herpes zoster*), który wystąpił w trakcie wcześniejszych etapów badania.

U żadnego chorego pozostającego w obserwacji przez 3 do 5 lat nie odnotowano przeciwciał przeciwko ustekinumabowi. Ogółem w trakcie badania *PHOENIX 1* odsetek pacjentów, u których wystąpiła immunooporność na stosowany lek wynosił 5,2% (wszystkie przypadki występowania przeciwciał przeciwko ustekinumabowi odnotowano do 3. roku obserwacji).

Szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w okresie do 5 lat badania PHOENIX 1 zamieszczono w tabeli poniżej. Dane przedstawiono jako liczbę i odsetek pacjentów z określonym AE, a także jako liczbę przypadków AEs w przeliczeniu na 100 pacjento-lat.

Tabela 58. Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w okresie do 5 lat obserwacji w badaniu PHOENIX 1 (publikacja Kimball 2013).

| Punkt końcowy   | Ustekinumab 45 mg<br>(N = 378) | Ustekinumab 90 mg<br>(N = 375) | łącznie<br>(N = 753)     |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| <i>Średni okres obserwacji</i>  |                                |                                |                          |
| <i>tygodnie</i>   | 211,8                          | 216,9                          | 214,4                    |
| <i>pacjento-lata</i>  | 1539,9                         | 1564,2                         | 3104,2                   |
| <b>Liczba (%) chorych z określonym działaniem niepożądanym</b>                                |                                |                                |                          |
| Poważne zakażenia   | bd.                            | bd.                            | 30 (4,0%*)               |
| <i>Liczba przypadków</i>  | 13 (41%*)                      | 19 (59%*)                      | 32 (100%)                |
| Nowotwory skóry inne niż czerniak <sup>§</sup>  | 10 (2,6%*)                     | 4 (1,1%*)                      | 14 (1,9%*)               |
| Inne nowotwory  | 9 (2,4%*)                      | 6 (1,6%*)                      | 15 (2,0%*)               |
| MACE  | bd.                            | bd.                            | 10 <sup>§§</sup> (1,3%*) |
| <i>Liczba przypadków</i>  | 8 (80%*)                       | 2 (20%*)                       | 10 (100%)                |
| Zgony <sup>#</sup>  | 1 (0,3%*)                      | 4 (1,1%*)                      | 5 (0,7%*)                |
| <b>Skumulowana liczba przypadków działań niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjento-lat</b> |                                |                                |                          |
| Działania niepożądane ogółem  | 220,92                         | 209,05                         | 214,94                   |
| Przerwanie leczenia z powodu AEs  | 2,03                           | 2,26                           | 2,13                     |
| Poważne działania niepożądane   | 5,26                           | 5,43                           | 5,35                     |
| Zakażenia (w ocenie badacza)  | 83,71                          | 81,64                          | 82,66                    |
| Zakażenia wymagające leczenia   | 28,44                          | 30,37                          | 29,41                    |
| Poważne zakażenia   | 0,84                           | 1,21                           | 1,03                     |
| Nowotwór złośliwy   | 1,24                           | 0,64                           | 0,93                     |
| Nowotwory skóry inne niż czerniak   | 0,65                           | 0,26                           | 0,45                     |
| Inne nowotwory <sup>###</sup>   | 0,59                           | 0,38                           | 0,48                     |
| MACE (w ocenie niezależnej grupy kardiologów <sup>^</sup> )                                   | 0,52                           | 0,13                           | 0,32                     |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> stosunek przypadków raka podstawonokomórkowego do płaskonabłonkowego wynosił 13:1;

<sup>§§</sup> u wszystkich chorych występowały przynajmniej 3 znane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych;

<sup>#</sup> przyczyny zgonów: ustekinumab 45 mg: bezdech senny o podłożu chorób sercowo-naczyniowych (n = 1); ustekinumab 90 mg: powikłania obustronnego zapalenia płuc, perforacja jelita z powodu urazu (ang. *trauma*), samobójstwo i złamanie odcinka szyjnego kręgosłupa z powodu upadku;

<sup>###</sup> w tym rak gruczołu krokowego (n = 5), czerniak (n = 3), nowotwory występujące w pojedynczych przypadkach: rak piersi, rak jelita grubego, chłoniak, przerzutowy rak trzustki, rak szyi i głowy, rak tarczycy, rak z komórek przejściowych;

<sup>^</sup> z utrzymaniem zaślepienia.

### 1.5.6.21. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa w badaniu PHOENIX 2

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w badaniu *PHOENIX 2* dotyczyła okresu obserwacji do 5 lat, podobnie jak w badaniu *PHOENIX 1*. Wyniki przedstawiono dla grup chorych otrzymujących lek w dawce 45 lub 90 mg, oraz dla pacjentów, u których w całym okresie obserwacji stosowano ten sam schemat terapii (tj. ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg, co 12 tygodni) – okreśłani mianem *non-adjusters*, lub pacjentów, u których zastosowano intensyfikację częstości podawania leku (co 8 tygodni, okreśłani jako *adjusters*) – zgodnie z protokołem u chorych z odpowiedzią PASI 50 do < 75 w 28. lub 40. tygodniu (ograniczenie stanowi większa częstość podawania leku – co 8 tygodni wobec zalecanych 12 tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami leku), albo na podstawie decyzji badacza w późniejszym okresie, między 52. a 244. tygodniem.

Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w okresie do 5 lat obserwacji w badaniu PHOENIX 2 (publikacja Langley 2014).

| Punkt końcowy   | Ustekinumab 45 mg (N = 606 <sup>^</sup> ) | Ustekinumab 90 mg (N = 809 <sup>^</sup> ) | łącznie (N = 1212) | Brak intensyfikacji leczenia <sup>1</sup> (N = 544) | Intensyfikacja leczenia <sup>2/#</sup> (N = 568) | łącznie (N = 1122) |      |
|---|---|---|--------------------|---|--|--------------------|------|
| <i>Średni okres obserwacji</i>  | <i>tygodnie</i>                           | 167                                       | 198                | 216   | 227  | 239                | 233  |
|   | <i>pacjento-lata</i>                      | 1952                                      | 3085               | 5037  | 2373   | 2612               | 4986 |
| <b>Liczba przypadków działań niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjento-lat</b> |   |   |                    |   |  |                    |      |
| Działania niepożądane   | 222                                       | 195                                       | 206                | 187   | 216  | 202                |      |
| Przerwanie leczenia z AEs   | 2,17                                      | 2,58                                      | 2,43               | 2,51  | 1,66   | 2,06               |      |
| Poważne działania niepożądane   | 7,99                                      | 6,87                                      | 7,31               | 6,57  | 7,43   | 7,02               |      |
| Zakażenia ogółem  | 85,6                                      | 75,9                                      | 79,7               | 73,9  | 83,4   | 78,9               |      |
| ▪ zakażenia wymagające leczenia   | 26,0                                      | 23,6                                      | 24,5               | 22,5  | 25,9   | 24,3               |      |
| ▪ poważne zakażenia <sup>###</sup>  | 1,08                                      | 0,88                                      | 0,95               | 0,84  | 0,96   | 0,90               |      |
| Nowotwory ogółem  | 1,08                                      | 1,07                                      | 1,08               | 1,27  | 0,65   | 0,95               |      |
| ▪ nowotwory skóry inne niż czerniak   | 0,57                                      | 0,32                                      | 0,42               | 0,38  | 0,19   | 0,28               |      |
| ▪ inne nowotwory  | 0,51                                      | 0,75                                      | 0,66               | 0,89  | 0,46   | 0,66               |      |
| MACE  | 0,56                                      | 0,42                                      | 0,48               | 0,38  | 0,54   | 0,46               |      |

<sup>^</sup> chorzy, którym zwiększono dawkę ustekinumabu z 45 do 90 mg, w analizie zostali uwzględnieni zgodnie z dawką leku otrzymywaną w momencie wystąpienia zdarzenia (tj. w grupie 45 lub 90 mg leku);

<sup>1</sup> chorzy kontynuujący wyjściowy schemat leczenia po 28. tygodniu, bez zmiany dawki i częstości podawania leku (ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg, co 12 tygodni – grupa *non-adjusters*);

<sup>2</sup> chorzy, u których zgodnie z protokołem zintensyfikowano wyjściową częstość stosowania leku na podstawie wystąpienia odpowiedzi PASI 50 do < 75 w 28. lub 40. tygodniu (podgrupa częściowo zgodna z docelową ograniczenie stanowi częstość podawania leku – co 8 tygodni wobec zalecanych 12 tygodni), lub którzy na podstawie decyzji mieli dostosowanie schematu leczenia (częstość podawania lub dawkowania) w późniejszym okresie, między 52. i 244. tygodniem badania (grupa *adjusters*);

<sup>#</sup> w analizie uwzględniono wszystkie zdarzenia występujące w trakcie badania, zarówno przed, jak i po dostosowaniu dawkowania;

<sup>###</sup> do najczęstszych poważnych zakażeń zaliczono: zapalenie uchyłków (n = 7), zapalenie tkanki tłuszczowej (n = 5), zapalenie pęcherzyka żółciowego (n = 3).

Wyniki z okresu 5 lat obserwacji potwierdzają profil bezpieczeństwa ustekinumabu odnotowany w okresie 1 roku obserwacji (opisany w głównej publikacji *Papp 2008*). Ogółem skumulowana częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 206 przypadków/100 pacjento-lat, a najczęściej obserwowano zakażenia – 79,7 przypadków w przeliczeniu na 100 pacjento-lat. Ponadto w 5. roku obserwacji nie zaobserwowano różnicy między ustekinumabem podawanym w dawce 45 lub 90 mg pod względem częstości występowania ogółem działań niepożądanych i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

W okresie 264 tygodni obserwacji nie odnotowano przypadków aktywnej gruźlicy lub innych zakażeń o znaczeniu klinicznym (takich jak atypowe zakażenie mykobakteriami, ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, zakażenie pałeczką *Salmonella*). Nie stwierdzono również przypadków reakcji anafilaktycznych lub reakcji podobnych do choroby posurowiczej związanych ze stosowaniem ustekinumabu.

W okresie obserwacji do 5 lat nie odnotowano żadnych nowych przypadków wystąpienia przeciwciał przeciwko ustekinumabowi oprócz tych, które stwierdzono w trakcie wcześniejszych faz badania *PHOENIX 2* – do 52. tygodnia obserwacji (w trakcie której przeciwciała stwierdzono u 65/1202 [5,4%] chorych). Obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi nie była związane z reakcjami w miejscu podania leku.

## 1.6. Badania kliniczne bez randomizacji – efektywność praktyczna

### 1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 2 badania kliniczne oceniające stosowanie ustekinumabu w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego: *Puig 2015* i *Talamonti 2014*. Obydwa badania były retrospektywnymi próbami jednośrodkowymi o średniej jakości – ocena 5 punktów na 8 możliwych w skali NICE.

W odnalezionych badaniach oceniano długoterminowe leczenie ustekinumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – 156 tygodni w próbie *Puig 2015* i 104 tygodnie w próbie *Talamonti 2014*. Populację stanowili pacjenci z wyjściowym PASI > 10, populacja ta reprezentuje łączną grupę chorych w proponowanym programie lekowym, którzy będą mogli otrzymać leczenie przez okres do 104 tygodni. Uzyskane rezultaty leczenia w obu badaniach mogą stanowić zatem podstawę odpowiedniej oceny rozpatrywanego rozszerzenia okresu terapii ustekinumabem o dodatkowy rok od obowiązujących 48 tygodni.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 60. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.

| Badanie               | Rodzaj badania  | Punktacja NICE/ Klasyfikacja AOTM | Okres obserwacji  | Liczba chorych | Liczba ośrodków | Sponsor |
|-----------------------|---|-----------------------------------|---|----------------|-----------------|---------|
| <i>Puig 2015</i>      | retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej | 5/ IVC                            | 156 tygodni <sup>§</sup> ;<br>okres zbierania danych: 02.2009 do 03.2013 r.   | 67             | 1 (Hiszpania)   | bd.     |
| <i>Talamonti 2014</i> | retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej | 5/ IVC                            | 104 tygodnie <sup>§§</sup> ;<br>okres zbierania danych: 01.2010 do 07.2011 r. | 71             | 1 (Włochy)      | bd.     |

<sup>§</sup> średni okres obserwacji wynosił 20,2 (zakres: 8-36) miesiąca (około 113 pacjento-lat);

<sup>§§</sup> średni okres leczenia wynosił 98 (zakres: 40-104) tygodni.

W żadnym z analizowanych badań nie podano informacji na temat utraty chorych z obserwacji (obserwacja retrospektywna). Zaplanowany pełny okres leczenia (3 lata w próbie *Puig 2015* i 2 lata w badaniu *Talamonti 2014*) ukończyło odpowiednio 32,8% i 85,9% chorych. Tylko w próbie *Talamonti 2014* podano informacje o przyczynach przerwania leczenia, z których najczęstszą była utrata odpowiedzi na leczenie podczas badania (około 10%). Szczegółowe informacje o przepływie chorych zawiera poniższa tabela.

Tabela 61. Przepływ chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.

| Badanie               | Włączenie | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa | ogółem                      | Przerwanie leczenia |                                      |                        | Ukończenie zaplanowanego okresu terapii | Utrata z obserwacji |
|-----------------------|-----------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------------|---|---------------------|
|                       |           |                                     |                             | AEs                 | utrata odp. na leczenie <sup>#</sup> | inne                   |   |                     |
| <i>Puig 2015</i>      | 67        | 67 (100%)                           | bd.                         | 0 (0%)              | bd.                                  | bd.                    | 22 (32,8%) <sup>\$\$</sup>              | bd.                 |
| <i>Talamonti 2014</i> | 71        | 71 (100%)                           | 10<br>(14,1%*) <sup>^</sup> | 0 (0%)              | 7 (9,9%*)                            | 3 (4,2%)* <sup>§</sup> | 61 (85,9%*)                             | bd.                 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# zdefiniowana jako PASI 50 w badaniu *Talamonti 2014*;

<sup>^</sup> 3 chorych przerwało terapię w okresie między 24. a 52. tygodniem, a 7 po 52. tygodniu;

<sup>§</sup> w tym nieprzestrzeganie terminów wizyt kontrolnych i dobrowolne przerwanie terapii (n = 2), pogorszenie objawów łuszczycowego zapalenia stawów (n = 1);

<sup>\$\$</sup> 65 (97,0%) chorych ukończyło 36 tygodni leczenia, a 49 (73,1%) i 41 (61,2%) odpowiednio 1 i 2 lata terapii.

## 1.6.2. Charakterystyka ocenianej populacji – kryteria selekcji oraz wyjściowa charakterystyka

### 1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu analizowanych badań włączono chorych z łuszczycą plackowatą (w *Puig 2015* sprecyzowano, że choroba musiała występować przewlekłe) w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI  $\geq$  10 lub BSA  $\geq$  10%), którzy rozpoczęli leczenie ustekinumabem w określonym przedziale czasu w pojedynczych zakładach dermatologii w Hiszpanii (*Puig 2015*) lub Włoszech (*Talamonti 2014*).

Rozpoczęcie leczenia ustekinumabem było zależne od wystąpienia u chorych wcześniejszego niepowodzenia, przeciwwskazań lub nietolerancji terapii ogólnoustrojowych (np. metotreksat, cyklosporyna), fototerapii lub innego leczenia biologicznego. W badaniu *Talamonti 2014* określono, że u pacjentów musiały zostać zastosowane co najmniej 2 schematy uprzedniego leczenia.

Szczegółowe informacje o zastosowanych kryteriach włączenia i wykluczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.

| Kryteria selekcji          | <i>Puig 2015</i>   | <i>Talamonti 2014</i>   |
|----------------------------|--|---|
| <b>Jednostka chorobowa</b> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła łuszczycza plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego<sup>#</sup></li> <li>• PASI <math>\geq</math> 10 lub BSA <math>\geq</math> 10%<sup>#</sup></li> <li>• okres leczenia ustekinumabem <math>\geq</math> 28 tygodni i &lt; 3 lata w Zakładzie Dermatologii Szpitala św. Krzyża i św. Pawła w Barcelonie (w okresie: 02.2009 do 03.2013 r.)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul> | <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycza plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI <math>\geq</math> 10<sup>##</sup> lub BSA <math>\geq</math> 10%)</li> <li>• rozpoczęcie leczenia ustekinumabem w standardowym schemacie dawkowania w Zakładzie Dermatologii Uniwersytetu Tor Vergata w Rzymie (w okresie: 01.2010 do 07.2011 r.)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul> |



| Kryteria selekcji            | <i>Puig 2015</i>   | <i>Talamonti 2014</i>   |
|------------------------------|--|---|
| <b>Wcześniejsze leczenie</b> | <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancja wcześniejszego leczenia cyklosporyną, metotreksatem, fototerapii lub innej terapii biologicznej<sup>#</sup></li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancja <math>\geq 2</math> schematów leczenia z użyciem konwencjonalnych leków (w tym ogólnoustrojowych: metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) lub fototerapii (ultrafiolet B, psolaren plus ultrafiolet A), na podstawie włoskich wytycznych dotyczących przepisywania leczenia biologicznego</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul> |
| <b>Pozostałe</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramach skryningu chorych poddawano ocenę pod kątem obecności zakażenia gruźlicą oraz wirusami HBV, HCV i HIV, a przed rozpoczęciem leczenia wykonywano morfologię krwi i ocenę parametrów biochemicznych</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramach skryningu chorych poddawano ocenę pod kątem obecności zakażenia gruźlicą i wirusami HAV, HBV, HCV i HIV; wykonywano także ocenę określonych parametrów laboratoryjnych i życiowych; w przypadku kobiet wymagano wykonania testu ciążowego</li> </ul>  |

<sup>#</sup> określono jako kryteria kwalifikacji do leczenia ustekinumabem;

<sup>##</sup> 8 chorych z wyjściowym PASI < 10 zostało włączonych do badania, ponieważ mieli zajęte łuszczycą odślonięte miejsca ciała takiej jak twarz lub dłonie, co wpływało w sposób negatywny na ich jakość życia z powodu stygmatyzacji (DLQI > 10), nie wykazywali również odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

### 1.6.2.1. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach *Puig 2015* i *Talamonti 2014* oceniano zbliżone liczebnie populacje chorych, odpowiednio 67 i 71 pacjentów, które w większości stanowili mężczyźni (około 63% i 72%). W obu próbach uczestniczyli chorzy średnio w wieku około 48-49 lat, ze średnim BMI wskazującym na nadwagę (wiadomo przy tym, że odpowiednio u 27% i 20% chorych stwierdzono otyłość). Oprócz wspomnianej otyłości, w próbie *Puig 2015* najczęstszymi chorobami współistniejącymi było nadciśnienie tętnicze (18%), hiperlipemia (11%) i depresja (11%). W badaniu *Puig 2015* najczęściej stwierdzano łuszczycowe zapalenie stawów (u około 12% chorych)

W obu badaniach średnia wyjściowa ocena PASI chorych wynosiła około 16 punktów, pomimo wcześniejszej terapii łuszczycy. W przypadku wcześniejszej terapii choroby autorzy badania *Puig 2015* podali, że wszyscy pacjenci (100%) otrzymali przynajmniej 1 schemat leczenia systemowego. Około 60% pacjentów ocenianych w tej próbie miało niepowodzenie stosowania co najmniej 1 leku biologicznego, u 9% chorych występowały przeciwwskazania do terapii tymi lekami, podczas gdy u pozostałych 31% ustekinumab był pierwszym stosowanym lekiem biologicznym. W badaniu *Talamonti 2014* odsetek pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leki biologiczne wynosił około 79%. Szczegółowe dane dotyczące wyjściowych charakterystyk chorych w opisywanych badaniach zawiera tabela poniżej.



Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań Puig 2015 i Talamonti 2014.

| Parametr wyjściowy                                       | Puig 2015  | Talamonti 2014                          |
|--|--|---|
| Liczba chorych   | 67   | 71                                      |
| Liczba mężczyzn (%)                                      | 42 (62,7%*)                                      | 51 (71,8%*)                             |
| Średni wiek (SD) [lata]                                  | 49 (bd.) (zakres: 18-81)                         | 47,6 (12,7) (zakres: 21-78)             |
| Średni wiek w momencie wystąpienia łuszczycy (SD) [lata] | bd.  | 24,2 (13,4) (zakres: 1-65)              |
| Średni czas trwania łuszczycy (SD) [lata]                | bd.  | 24,6 (12,3) (zakres: 5-64)              |
| Średnia masa ciała (SD) [kg]                             | 80,0;<br>mediana (zakres): 78,0 (47-130)         | 78,2 (14,7) (zakres: 50-120)            |
| Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]                    | 28,2;<br>mediana (zakres): 26,3 (17,9-45)        | 26,2 (bd.) (zakres: 14,4-41,2)          |
| Średnia punktacja PASI (SD)                              | 15,7 (bd.) (zakres: 7-34)                        | 15,9 (8,8) (zakres: 8 <sup>#</sup> -59) |
| ≥ 1 schemat leczenia systemowego, n (%)                  | 67 (100,0%)                                      | bd.                                     |
| Niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem biologicznym            | 40 (59,7%) <sup>##</sup>                         | 56 (78,9%)                              |
| Rodzaj stosowanego anty-TNF, n (%)                       | adalimumab                                       | 26 (38,8%)                              |
|  | efalimumab                                       | 11 (16,4%)                              |
|  | etanercept                                       | 28 (41,8%)                              |
|  | infliksymab                                      | 9 (13,4%)                               |
| Chorzy z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) (%)     | 18 (26,9%)                                       | 14 (19,7%*) <sup>§</sup>                |
| Choroby współistniejące, n (%)                           | Łuszczycowe zapalenie stawów                     | 8 (11,9%)                               |
|  | Nadciśnienie tętnicze                            | bd.                                     |
|  | Hiperlipidemia                                   | bd.                                     |
|  | Depresja   | bd.                                     |
|  | Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy | bd.                                     |
|  | Zawał serca w wywiadzie                          | 3 (4,5%*)                               |
|  | Zastoinowa niewydolność serca                    | 6 (9,0%*)                               |
|  | Cukrzyca   | 10 (14,9%*)                             |
|  | Nadwrażliwość                                    | 12 (17,9%*)                             |
|  | POChP  | 5 (7,5%*)                               |
|  | Przewlekła niewydolność nerek                    | 2 (3,0%*)                               |
|  | Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby   | 7 (10,4%*)                              |

| Parametr wyjściowy                                | Puig 2015   | Talamonti 2014 |
|---|-------------|----------------|
| Przewlekłe zakażenie HCV                          | 4 (6,0%*)   | bd.            |
| Nadużywanie alkoholu w wywiadzie                  | 4 (6,0%*)   | bd.            |
| Konieczność chemoprophylaktyki zakażenia gruźlicą | 4 (6,0%*)   | bd.            |
| Inne  | 7 (10,4%)*^ | bd.            |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wiadomo, że do badania włączono 8 chorych z PASI < 10,0, z obniżoną jakością życia (DLQI > 10) z powodu zmian łuszczycowych występujących w obrębie odsłoniętych części ciała (takich jak twarz lub dłonie);

## u pozostałych 6 (9,0%) chorych występowały przeciwwskazania do terapii lekami biologicznymi, a u 21 (31,3%) ustekinumab stosowano jako pierwszy lek biologiczny (w sytuacji braku niepowodzenia terapii innymi lekami tego typu lub przeciwwskazań);

§ w badaniu otyłość przedstawiono jako jedną z chorób współistniejących;

^ w tym po 1 przypadku: hiperurykemia, dny moczanowej, czerwienicy, hemochromatozy, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, przerostu tarczycy i gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu.

### 1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obu włączonych badaniach ocenianą interwencją stanowił ustekinumab podawany podskórnie w dawce 45 lub 90 mg w zależności od masy ciała chorego na początku badania i w 4. tygodniu, a następnie co 12 tygodni (leczenie podtrzymujące). Leczenie kontynuowano maksymalnie przez 3 lata (156 tygodni w badaniu *Puig 2015*) lub przez 2 lata (104 tygodnie) w badaniu *Talamonti 2014*.

Autorzy badania *Puig 2015* zaznaczyli, że z powodu braku lub utraty odpowiedzi na leczenie u 10/67 (14,9%) chorych konieczne było skrócenie okresu czasu pomiędzy kolejnymi dawkami ustekinumabu do 8 lub 10 tygodni (bez zmiany dawkowania – 45 mg u 6/10 [60%] i 90 mg u 4/10 [40%] chorych), dodatkowo wiadomo, że u 8/10 (80%) spośród tych chorych rozpoczęto stosowanie innych leków w terapii łuszczycy. Ogółem w badaniu tym dodatkowe leki ogólnoustrojowe wprowadzono łącznie u 18/67 (26,7%) pacjentów. Szczegóły dotyczące procedur medycznych stosowanych w obu próbach zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.

| Badanie               | Interwencja   | Leczenie dodatkowe  |
|-----------------------|---|---|
| <i>Puig 2015</i>      | ustekinumab 45 lub 90 mg w zależności od masy ciała <sup>#</sup> , podskórnie na początku badania i w 4. tygodniu, następnie co 12 tygodni <sup>§</sup> , przez 156 tygodni | <ul style="list-style-type: none"> <li>leki ogólnoustrojowe: 18/67 (26,7%*)<sup>§§</sup></li> <li>antybiotykoterapia z powodu zakażenia: 9/67 (13,4%*)</li> <li>terapia wielokrotnych brodawek i świądu: 2/67 (3,0%*)</li> <li>poważne zabiegi chirurgiczne: 2/67 (3,0%*)</li> <li>angioplastyka naczyń wieńcowych: 1/67 (1,5%*)</li> </ul> |
| <i>Talamonti 2014</i> | ustekinumab 45 lub 90 mg w zależności od masy ciała <sup>#</sup> , podskórnie w 0. i 4. tygodniu, następnie co  | <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia zapalenia gardła, nieżyty nosa i półpaśca: 10/71 (14,1%*)</li> </ul>   |

| Badanie | Interwencja                    | Leczenie dodatkowe                         |
|---------|--------------------------------|--|
|         | 12 tygodni, przez 104 tygodnie | • metotreksat (15 mg/tydz.): 1/71 (1,4%*)^ |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# odpowiednio dla masy ciała ≤ 100 kg i > 100 kg;

§ u 6 i 4 chorych okres pomiędzy kolejnymi dawkami skrócono odpowiednio do 10 i 8 tygodni, z powodu utraty u nich odpowiedzi na leczenie przed rozpoczęciem okresu terapii podtrzymującej; dodatkowo odpowiednio u 5 i 3 chorych wprowadzono inne leki w terapii łuszczycy; u żadnego chorego nie zwiększono wyjściowej dawki ustekinumabu (45 lub 90 mg odpowiednio u 6 i 4 chorych);

§§ wiadomo, że z powodu braku lub utraty odpowiedzi (PASI 75 lub bezwzględna punktacja PASI < 5) u 17/67 (25,4%) chorych stosowano metotreksat (7,5-15 mg/tydz.) w monoterapii PASI 75 lub w skojarzeniu z acytretyną lub cyklosporyną;

^ chory wykazywał odpowiedź na ustekinumab podawany w dawce 45 mg (PASI 4) po 28 tygodniach leczenia (z działaniami niepożądanymi w postaci bólu stawów, obrzęku nadgarstków i stawów śródstopno-paliczkowych); dodana terapia metotreksatem (do 40. tygodnia) okazała się nieskuteczna; ostatecznie chory przerwał przyjmowanie obu leków.

#### 1.6.4. Skuteczność kliniczna

Na ocenę skuteczności klinicznej w badaniach bez randomizacji składały się głównie odsetki chorych uzyskujących określoną poprawę wskaźnika PASI w danym punkcie czasowym badania, a także średnia procentowa poprawa tego wskaźnika. W obu badaniach chorych oceniono w 28., 52. oraz 104. tygodniu leczenia; dodatkowo chorych oceniano w 4., 12. oraz 76. tygodniu badania *Talamonti 2014* oraz 16., 36. i 156. tygodniu badania *Puig 2015*. Ponadto, w badaniach przedstawiono wyniki wyróżnione na podstawie wcześniejszej ekspozycji na leki anty-TNF (chorzy otrzymujący bądź nie otrzymujący takiego leczenia), oraz dla populacji ogólnej (w przypadku próby *Talamonti 2014* dane dla populacji ogólnej w ocenie średniej wartości PASI odtworzono z danych w prezentowanych podgrupach, gdyż autorzy badania nie przedstawili oceny tego punktu końcowego w populacji ogólnej). Aby zachować przejrzystość raportu, w tabelach przedstawiono jedynie wyniki dla populacji ogólnej oraz chorych otrzymujących wcześniej leki anty-TNF. Chorzy w analizowanych badaniach otrzymywali ustekinumab dopasowany do ich masy ciała – 45 mg w przypadku masy ciała wynoszącej ≤ 100 kg, oraz 90 mg gdy masa ciała była większa niż 100 kg. W próbie *Talamonti 2014* wyniki przedstawiono w populacji zgodnej z otrzymanym leczeniem, a także w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *Intention To Treat*), gdzie dane imputowano ostatnim dostępnym wynikiem (technika LOCF, ang. *Last Observation Carried Forward*). Ponieważ w próbie *Puig 2015* dla większości wyników zastosowano pierwsze z tych podejść, aby umożliwić porównanie wyników między badaniami, z próby *Talamonti 2014* przedstawiono tylko wyniki w populacji zgodnej z otrzymanym leczeniem. Wyniki w populacji ITT były niemal identyczne i nie zmieniały w żaden sposób wynikającego z nich wniosko- wania, w związku z czym nie przedstawiono ich w niniejszej analizie.

##### 1.6.4.1. Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 50)

Ocena odsetka chorych uzyskujących przynajmniej 50% poprawę punktacji wskaźnika PASI (PASI 50) została wykonana w obu analizowanych badaniach bez randomizacji, *Puig 2015* oraz *Talamonti 2014*,

a jej wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono dane zarówno dla populacji ogólnej, jak i dla chorych otrzymujących wcześniej leczenie anty-TNF.

*Tabela 65. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji.*

| Okres obserwacji                   | Puig 2015        |                                   | Talamonti 2014   |                                   |
|------------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                                    | Populacja ogólna | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF | Populacja ogólna | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF |
| 4 tydzień                          | -                | -                                 | 57/71 (80,3%)    | 46/56 (82,1%)                     |
| 12 tydzień                         | -                | -                                 | 71/71 (100,0%)   | 56/56 (100,0%)                    |
| 16 tydzień                         | 57/67 (85,1%)    | 31/40 (77,5%)                     | -                | -                                 |
| 28 tydzień                         | 53/67 (79,1%)    | 28/40 (70,0%)                     | 69/71 (97,2%)    | 54/56 (96,4%)                     |
| 36 tydzień                         | 58/65 (89,2%)    | 33/38 (86,8%)                     | -                | -                                 |
| 52 tydzień<br>(1 rok obserwacji)   | 47/49 (95,9%)    | 26/27 (96,3%)                     | 67/68 (98,5%)    | 53/56 (94,6%)                     |
| 76 tydzień                         | -                | -                                 | 62/62 (100%)     | 51/54 (94,6%)                     |
| 104 tydzień<br>(2 lata obserwacji) | 36/41 (87,8%)    | 16/20 (80,0%)                     | 61/61 (98,4%)    | 50/51 (98,0%)                     |
| 156 tydzień<br>(3 lata obserwacji) | 20/23 (87,0%)    | 7/9 (77,8%)                       | -                | -                                 |

W analizowanych badaniach odsetek chorych uzyskujących PASI 50 w populacji ogólnej był wysoki już po kilku tygodniach od wprowadzenia ustekinumabu i utrzymywał się na wysokim poziomie w dalszym etapie leczenia. W 28. tygodniu obserwacji odsetki chorych uzyskujących PASI 50 wynosiły około 79% w badaniu *Puig 2015* oraz 97% w próbie *Talamonti 2014*, jednak po 52. tygodniach terapii różnice te uległy zatarciu i odsetki chorych uzyskujących opisywaną odpowiedź wyniosły w tych badaniach odpowiednio około 96% oraz 99%. Odpowiedź ta utrzymywała się w dalszych latach i w 104. tygodniu wyniosła odpowiednio 88% oraz 98%, a po 3 latach około 87% (badanie *Puig 2015*). Wyniki w populacji uprzednio otrzymującej leki anty-TNF był ogólnie zbliżony do tych obserwowanych w populacji ogólnej, choć w badaniu *Puig 2015* obserwowane odsetki były nieco niższe niż w populacji ogólnej.

#### **1.6.4.2. Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 75)**

Poniżej w tabeli zamieszczono dane odnośnie chorych uzyskujących poprawę PASI 75 w obu analizowanych badaniach bez randomizacji (*Puig 2015* oraz *Talamonti 2014*). Wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne tygodnie obserwacji, w populacji ogólnej oraz populacji chorych otrzymujących leczenie anty-TNF przed włączeniem do badania.

Tabela 66. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji.

| Okres obserwacji                   | Puig 2015        |                                   | Talamonti 2014   |                                   |
|------------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                                    | Populacja ogólna | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF | Populacja ogólna | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF |
| 4 tydzień                          | -                | -                                 | 15/71 (21,1%)    | 10/56 (17,9%)                     |
| 12 tydzień                         | -                | -                                 | 62/71 (87,3%)    | 46/56 (82,1%)                     |
| 16 tydzień                         | 45/67 (67,2%)    | 23/40 (57,5%)                     | -                | -                                 |
| 28 tydzień                         | 43/67 (64,2%)    | 22/40 (55,0%)                     | 64/71 (90,1%)    | 50/56 (89,3%)                     |
| 36 tydzień                         | 55/65 (84,6%)    | 30/38 (78,9%)                     | -                | -                                 |
| 52 tydzień<br>(1 rok obserwacji)   | 40/49 (81,6%)    | 19/27 (70,4%)                     | 61/68 (89,7%)    | 48/56 (85,7%)                     |
| 76 tydzień                         | -                | -                                 | 60/62 (96,8%)    | 48/54 (88,9%)                     |
| 104 tydzień<br>(2 lata obserwacji) | 34/41 (82,9%)    | 14/20 (70,0%)                     | 60/61 (98,4%)    | 48/51 (94,1%)                     |
| 156 tydzień<br>(3 lata obserwacji) | 17/23 (73,9%)    | 7/9 (77,8%)                       | -                | -                                 |

W populacji ogólnej, odsetek chorych z PASI 75 rósł w początkowych tygodniach badania, już w 12 tygodniu wynosząc ponad 87% (badanie *Talamonti 2014*). W 28. tygodniu obserwacji odsetki chorych uzyskujących taką odpowiedź PASI wynosiły około 64% w próbie *Puig 2015* oraz około 90% w próbie *Talamonti 2014*, natomiast po 52 tygodniach leczenia odsetki te w obu badaniach były zbliżone i wyniosły odpowiednio około 82% oraz 90%. W dalszym okresie leczenia odsetek ten utrzymywał się na podobnym poziomie w próbie *Puig 2015* (około 83% w 104. tygodniu badania), a nawet obserwowano jego niewielki wzrost (do około 98% w 104. tygodniu badania) w próbie *Talamonti 2014*. Po 3 latach leczenia odnotowano z kolei niewielki spadek częstości odpowiedzi PASI 75 – w tym punkcie czasowym taką odpowiedź uzyskało około 74% chorych badania *Puig 2015*. Wyniki badania *Talamonti 2014* dla chorych z populacji uprzednio leczonej środkami anty-TNF były zbliżone do tych obserwowanych w populacji ogólnej, natomiast w przypadku próby *Puig 2015* generalnie obserwowano nieco mniejszą efektywność ustekinumabu w tej podgrupie chorych w poszczególnych punktach czasowych.

#### 1.6.4.3. **Przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 90)**

Przynajmniej 90% poprawa wyniku wskaźnika PASI (PASI 90) oceniona została w obu analizowanych badaniach (*Puig 2015*, *Talamonti 2014*) i wyniki przedstawiono w populacji ogólnej oraz wśród chorych uprzednio leczonych preparatami anty-TNF, w poszczególnych okresach czasowych tych badań. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji.

| Okres obserwacji                   | Puig 2015        |                                   | Talamonti 2014   |                                   |
|------------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|
|                                    | Populacja ogólna | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF | Populacja ogólna | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF |
| 4 tydzień                          | -                | -                                 | 6/71 (8,5%)      | 2/56 (3,6%)                       |
| 12 tydzień                         | -                | -                                 | 49/71 (69,0%)    | 36/56 (64,3%)                     |
| 16 tydzień                         | 37/67 (55,2%)    | 21/40 (52,5%)                     | -                | -                                 |
| 28 tydzień                         | 39/67 (58,2%)    | 21/40 (52,5%)                     | 54/71 (76,1%)    | 43/56 (76,8%)                     |
| 36 tydzień                         | 46/65 (70,8%)    | 13/38 (34,2%)                     | -                | -                                 |
| 52 tydzień<br>(1 rok obserwacji)   | 38/49 (77,5%)    | 18/27 (66,7%)                     | 55/68 (80,9%)    | 43/56 (76,8%)                     |
| 76 tydzień                         | -                | -                                 | 55/62 (88,7%)    | 43/54 (79,6%)                     |
| 104 tydzień<br>(2 lata obserwacji) | 26/41 (63,4%)    | 8/20 (40,0%)                      | 55/61 (90,2%)    | 43/51 (84,3%)                     |
| 156 tydzień<br>(3 lata obserwacji) | 15/23 (65,2%)    | 4/9 (44,4%)                       | -                | -                                 |

Do 28. tygodnia około 58% chorych z populacji ogólnej badania *Puig 2015* oraz około 76% chorych z populacji ogólnej badania *Talamonti 2014* uzyskało odpowiedź PASI 90 przy czym odpowiedź ta utrzymywała się na mniej więcej tym samym poziomie do 52. tygodnia, w którym odsetki te wyniosły odpowiednio około 78% oraz 81% (zaznaczyć należy, że w badaniu *Puig 2015* wzrost odsetka nie wynikał ze wzrostu liczby chorych z PASI 90, a raczej z utraty pacjentów – liczba chorych w 28. oraz 52. tygodniu uzyskujących PASI 90 była niemal identyczna). Po 104 tygodniach leczenia odpowiedź PASI 90 utrzymał wysoki odsetek chorych – około 63% w badaniu *Puig 2015* oraz około 90% w badaniu *Talamonti 2014*. Po trzech latach obserwacji odsetek ten nadal utrzymywał się na wysokim poziomie i wyniósł około 65% w badaniu *Puig 2015*. Wyniki badania *Talamonti 2014* dla chorych z populacji uprzednio leczonej środkami anty-TNF były zbliżone do tych obserwowanych w populacji ogólnej, natomiast w przypadku próby *Puig 2015* generalnie obserwowano nieco mniejszą efektywność ustekinumabu w tej podgrupie chorych w poszczególnych punktach czasowych.

#### 1.6.4.4. Średnia wartość wskaźnika PASI

Dane odnośnie średniej wartości wskaźnika PASI w analizowanych badaniach (*Puig 2015* oraz *Talamonti 2014*) przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne punkty czasowe, oraz w populacji ogólnej i podgrupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie anty-TNF.

Tabela 68. Średnia wartość wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji.

| Okres obserwacji                   | Puig 2015                  |                                   | Talamonti 2014              |                                   |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
|                                    | Populacja ogólna           | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF | Populacja ogólna            | Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF |
| Wyjściowa średnia wartość PASI     | 15,80 (SD: 6,30)<br>N = 67 | 15,20 (SD: 6,20)<br>N = 40        | 15,90 (SD: 8,80)*<br>N = 71 | 16,60 (SD: 9,50)<br>N = 56        |
| 4 tydzień                          | -                          | -                                 | 6,54 (SD: 4,26)*<br>N = 71  | 6,90 (SD: 4,30)<br>N = 56         |
| 12 tydzień                         | -                          | -                                 | 1,76 (SD: 2,37)*<br>N = 71  | 2,00 (SD: 2,50)<br>N = 56         |
| 16 tydzień                         | 3,00 (SD: 4,30)<br>N = 67  | 3,80 (SD: 4,70)<br>N = 40         | -                           | -                                 |
| 28 tydzień                         | 4,10 (SD: 5,80)<br>N = 67  | 5,20 (SD: 6,50)<br>N = 40         | 1,65 (SD: 3,24)*<br>N = 71  | 2,00 (SD: 3,60)<br>N = 56         |
| 36 tydzień                         | 2,00 (SD: 4,50)<br>N = 65  | 2,70 (SD: 5,40)<br>N = 38         | -                           | -                                 |
| 52 tydzień<br>(1 rok obserwacji)   | 1,30 (SD: 2,70)<br>N = 49  | 2,10 (SD: 3,20)<br>N = 27         | 1,80 (SD: 3,71)*<br>N = 70  | 2,10 (SD: 3,60)<br>N = 56         |
| 76 tydzień                         | -                          | -                                 | 1,70 (SD: 3,74)*<br>N = 67  | 1,40 (SD: 2,90)<br>N = 54         |
| 104 tydzień<br>(2 lata obserwacji) | 2,70 (SD: 4,70)<br>N = 41  | 4,30 (SD: 5,40)<br>N = 20         | 0,50 (SD: 0,98)*<br>N = 61  | 0,90 (SD: 2,20)<br>N = 51         |
| 156 tydzień<br>(3 lata obserwacji) | 1,80 (SD: 3,00)<br>N = 23  | 3,10 (SD: 3,80)<br>N = 9          | -                           | -                                 |

\* wyniki obliczone dla populacji ogólnej na podstawie danych przedstawionych w publikacji dla podgrup otrzymujących lek w dawce 45 mg oraz 90 mg (wyników dla tego punktu końcowego w populacji ogólnej nie przedstawiono bezpośrednio).

Średnia wyjściowa wartość wskaźnika PASI była bardzo zbliżona pomiędzy analizowanymi badaniami i w populacji ogólnej wyniosła 15,80 (SD: 6,30) w próbie *Puig 2015* oraz 15,90 (SD: 8,80) w próbie *Talamonti 2014*. W kolejnych tygodniach odnotowywano zmniejszenie (poprawę) średniej wartości wskaźnika PASI: w 28. tygodniu badania wyniosła ona 4,10 (SD: 5,80) oraz 1,79 (SD: 3,27) odpowiednio w tych badaniach, natomiast w 104. tygodniu leczenia wartości te uległy dalszej poprawie i wyniosły odpowiednio 2,70 (SD: 4,70) oraz 0,80 (SD: 2,01). Po 3 latach leczenia, średnia wartość wskaźnika PASI wyniosła 1,80 (SD: 3,00) w badaniu *Puig 2015*. Wyniki w populacji uprzednio leczonej lekami anty-TNF były zbliżone do tych obserwowanych w populacji ogólnej w ramach badania *Talamonti 2014*, z kolei w próbie *Puig 2015* chorzy z tej podgrupy uzyskiwali nieco mniejszą poprawę PASI, co przekładało się na większe średnie wartości wskaźnika PASI w poszczególnych punktach czasowych ocenianych w tym badaniu.

#### 1.6.4.5. Całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI (PASI 100)

Informacje o całkowitej poprawie punktacji wskaźnika PASI zamieszczono tylko w jednej publikacji, *Talamonti 2014*, dla populacji ogólnej tego badania. Dane te umieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji.

| Punkt czasowy oceny | Talamonti 2014<br>Populacja ogólna |
|---------------------|------------------------------------|
| 104 tydzień         | 45*/61 (73,8%)                     |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po 104 tygodniach leczenia ustekinumabem w ramach badania *Talamonti 2014*, całkowitą poprawę punktacji wskaźnika PASI odnotowano u 45 chorych (73,8%).

#### 1.6.4.6. Prawdopodobieństwo utrzymania terapii ustekinumabem (ang. drug survival)

Ten punkt końcowy został oceniony tylko w jednym analizowanym badaniu, *Puig 2015*. W próbie tej czas, w którym pacjenci pozostawali na terapii ustekinumabem wynosił średnio 30,5 miesięcy (mediana 36; 95% CI: 28,4; 43,5). Wieloczynnikowa analiza regresji (metoda Cox'a) wykazała, że uzyskanie odpowiedzi PASI 75 było jedynym znamienym statystycznie czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo utrzymania terapii ustekinumabem: HR = 4,926 (95% CI: 1,866; 12,987). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Prawdopodobieństwo utrzymania terapii ustekinumabem (ang. drug survival); badania bez randomizacji.

| Badanie          | Czas utrzymania terapii ustekinumabem   |
|------------------|---|
| <i>Puig 2015</i> | Średnia: 30,5 miesięcy<br>Mediana: 36 miesięcy<br>95% CI: 28,4 do 43,5 miesiąca<br>Prawdopodobieństwo utrzymania terapii PASI 75 vs brak PASI 75:<br>HR = 4,926 (95% CI: 1,866; 12,987) |



### 1.6.5. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniach *Puig 2015* i *Talamonti 2014* przeprowadzono w obrębie odpowiednio 67 i 71 pacjentów z łuszczycą plackowatą (łącznie: 138 chorych).

W czasie trwania obserwacji w badaniu *Puig 2015* nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, jednakże iniekcje ustekinumabu były wstrzymywane na okres 2 tygodni jeśli konieczna była interwencja chirurgiczna. Spośród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, żaden nie doświadczył zaostrzenia objawów. Jedynie u 1/67 (1,5%) pacjenta bez wcześniejszych zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, skutecznie leczonego ustekinumabem przez okres 2 lat, wystąpiło zapalenie segmentu ruchowego kręgosłupa D3-D4 oraz zapalenie stawów (trzech dystalnych stawów międzypaliczkowych oraz prawej kostki), które leczono za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych (przypadek niezwiązany z nawrotem łuszczycy). W badaniu *Talamonti 2014* ustekinumab był dobrze tolerowany i nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęstszym ostrym (*acute*) działaniem niepożądanym była astenia, raportowana u 7/71 (10%) chorych, obserwowana najczęściej w ciągu 12 godzin po podaniu ustekinumabu, ale niepowodująca zmniejszenia częstości podawania leku. Ponadto u 3/71 (4%) pacjentów raportowano nadmierne pocenie się po rozpoczęciu terapii ustekinumabem.

Podczas leczenia ustekinumabem w badaniu *Puig 2015* odnotowano u 9/67 (13,4%) chorych przypadki zakażeń: zapalenia oskrzeli, zapalenia gardła i migdałków, zakażenia *Bordetella pertussis*, grypy z nadkażeniem, niewyrównanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), zakażenia układu moczowego wywołanego *Klebsiella pneumoniae*, ropnia zęba, zapalenia brzegu powiek i ostrej (*acute*) zanokcicy. W każdym z przypadków objawy ustąpiły po zastosowaniu antybiotykoterapii i nie było konieczności hospitalizacji chorych. Również w próbie *Talamonti 2014* odnotowano nieliczne przypadki łagodnych zakażeń – u 10/72 (13,9%) pacjentów, w tym: 3 przypadki zapalenia gardła, 5 nieżyty nosa oraz 2 przypadki zakażenia wirusem półpaśca, które leczono odpowiednią terapią (żaden nie zagrażał życiu pacjentów lub nie wymagał hospitalizacji).

W próbie *Puig 2015* odnotowano także pojedyncze przypadki wielokrotnych brodawek na rękach oraz świerzbu (w każdym z nich wdrożono odpowiednie leczenie). U 2/67 (3,0%) pacjentów przeprowadzono poważne zabiegi chirurgiczne (usunięcie łąkotki a następnie naprawa uszkodzonego stożka rotatorów, umieszczenie protezy stawu biodrowego). Ponadto u 1/67 (1,5%) doszło do urazowego oderwania lewej tętnicy oka a inny pacjent (1,5%), z wcześniejszym rozpoznaniem choroby wieńcowej, został poddany zabiegowi angioplastyki naczyń wieńcowych w czasie trwania badania.

U jednego chorego zdiagnozowano i usunięto gruczolakorak okrężnicy, a następnie, za zgodą onkologa, podawano mu ustekinumab.

W trakcie obserwacji w badaniu *Talamonti 2014* nie odnotowano żadnych przypadków gruźlicy, nowotworów, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów. Nie stwierdzono także istotnych zmian w parametrach życiowych ani hematologicznych u pacjentów. Z kolei w badaniu *Puig 2015* odnotowano 1/67 (1,5%) zgon 76-letniej chorej z łuszczycą oporną na leczenie (wyjściowe PASI 19) oraz licznymi chorobami współistniejącymi (cukrzycą, POChP, przebyłym ostrym zawałem mięśnia sercowego i zastoinową niewydolnością serca). Przyczyną zgonu była niewyrównana POChP oraz zastoinowa niewydolność serca, występujące odpowiednio po 14 i 30 miesiącach nieprzerwanego leczenia ustekinumabem.

Autorzy badania *Puig 2015* podali również informacje, że skumulowane częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych na 100 pacjento-lat dla grup leczonych ustekinumabem w dawce 45mg lub 90 mg wyniosła odpowiednio 0,80 i 1,32 dla poważnych zakażeń, 0,70 i 0,53 dla nowotworów skóry innych niż czerniak, 0,63 i 0,61 dla pozostałych nowotworów oraz 0,56 i 0,46 dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## 1.7. Ustekinumab vs infliksymab (porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa)

### 1.7.1. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

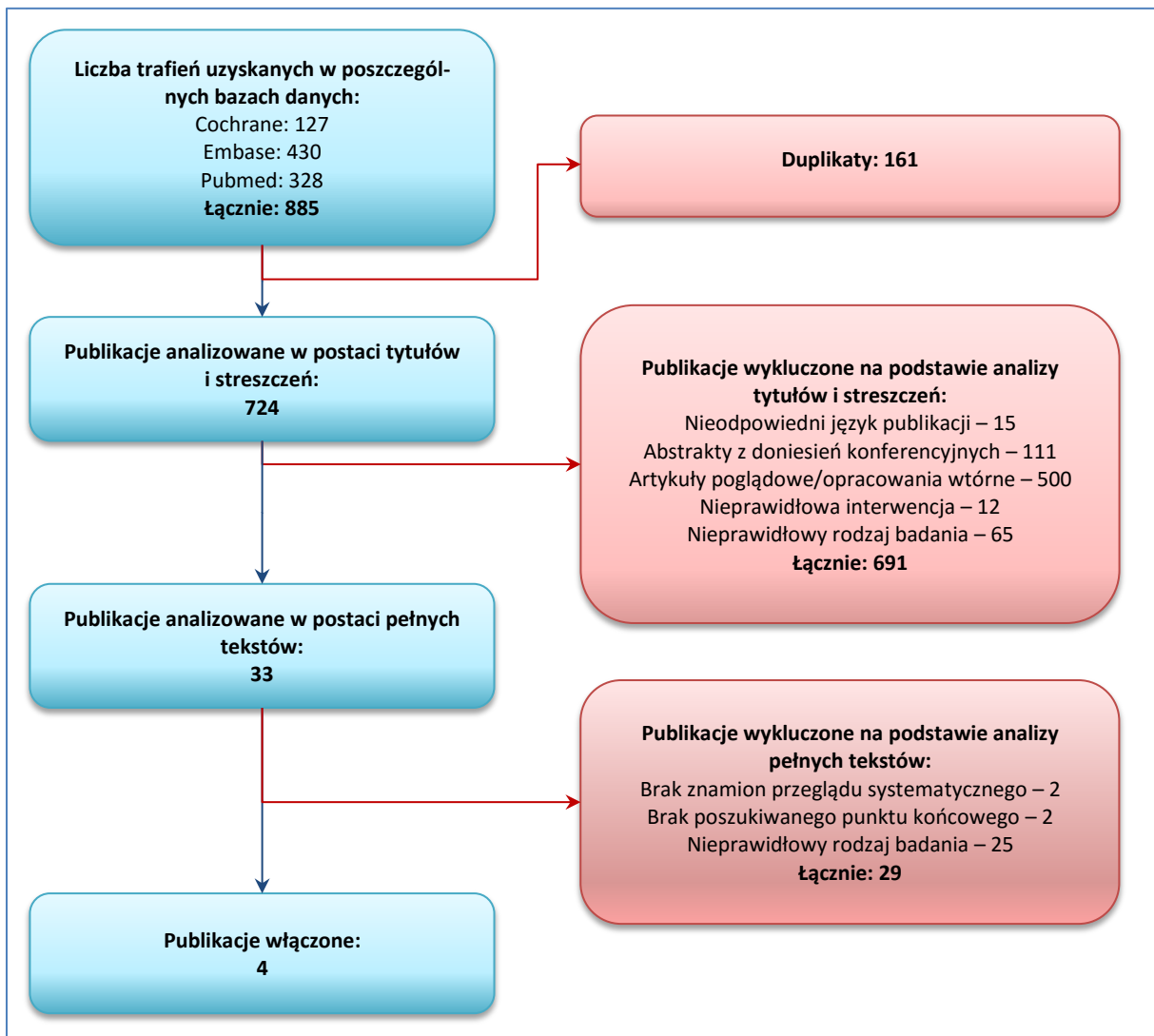
Celem przeprowadzenia porównania terapii ustekinumabem z infliksymabem wykonano dodatkowe wyszukiwanie badań wtórnych. Poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu w porównaniu do infliksymabu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (przedstawionej w rozdziale 3.8.6.2. wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend) uzyskano łącznie 885 trafień dla wszystkich baz danych (Pubmed 328, Embase 430, Cochrane 127). Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. Spośród uzyskanych trafień 161 było duplikatami. Przegląd tytułów i streszczeń umożliwił wykluczenie z dalszej oceny 691 publikacji. Zidentyfikowano 15 artykułów opublikowanych w języku innym niż uwzględniane w niniejszym raporcie, 111 pozycji stanowiły doniesienia konferencyjne, a 500 prac było opracowaniami wtórnymi nie spełniającymi kryteriów selekcji dotyczących przeglądu systematycznego (opracowanie nie będące przeglądem systematycznym lub przegląd systematyczny dotyczący innego leku lub choroby). Ponadto wykluczono 65 publikacji opisujących badania o metodyce niezgodnej z kryteriami włączenia (np. badania pierwotne, przeglądy systematyczne badań ekonomicznych lub służące do pozyskania danych do analiz efektywności kosztowej). W celu odnalezienia najbardziej aktualnych przeglądów włączano wyłącznie publikacje, które ukazały się w 2011 r. lub później.

Pozostałe 33 publikacje zakwalifikowano do analizy w pełnym tekście. Wykluczono 29 publikacji: w 25 z nich nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem z infliksymabem u chorych na łuszczycę plackowatą, 2 z nich nie były przeglądami systematycznymi, a 2 z nich opisywały badania o metodyce niezgodnej z kryteriami włączenia.

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 (rozdział 3.8.5. ), podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy.

Wykres 52. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania wtórnych badań klinicznych.



Ostatecznie włączono cztery przeglądy systematyczne z metaanalizami danych: *Baker 2012*, *Lin 2012*, *Schmitt 2014*, *Szepietowski 2011*, które prezentowały wyniki porównania pośredniego terapii ustekinumabem z infliksymabem.

Autorzy wszystkich włączonych opracowań w swoich analizach korzystali z wyników badań klinicznych z randomizacją porównujących ustekinumab z placebo – *PHOENIX 1* (*Leonardi 2008*) i *PHOENIX 2* (*Papp 2008*) oraz infliksymab z placebo – *SPIRIT* (*Gottlieb 2004*), *EXPRESS I* (*Reich 2005*) i *EXPRESS II* (*Menter 2007*). Ponadto do próby *Schmitt 2014* włączono badanie *Yang 2012*, do *Baker 2012*, *Lin 2012* i *Szepietowski 2011* próbę *Chaudhari 2001*, a do *Lin 2012*, *Schmitt 2014* i *Szepietowski 2011* badanie *Torii 2010* oceniające terapię infliksymabem. Wszystkie wymienione badania zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim wykonanym przez autorów niniejszego raportu.

Do próby *Schmitt 2014* włączono również wyniki badań RCT z kontrolą placebo oceniających ustekinumab: *Gottlieb 2009*, *Tsai 2011* (badanie *PEARL*) oraz *Igarashi 2012*. Badania *Tsai 2011* oraz *Igarashi 2012* zostały wykluczone przez autorów niniejszego raportu na etapie analizy pełnych tekstów w ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań RCT włączanych do porównania pośredniego – nie odnaleziono w nich wyników w podgrupie chorych otrzymujących prawidłowe dawkowanie ustekinumabu (czyli 45 mg/kg u chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg lub 90 mg u chorych  $> 100$  kg). Z kolei w publikacji *Gottlieb 2009* zaprezentowano wyniki oceny ustekinumabu w populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, w związku z czym w ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań RCT włączanych do porównania pośredniego została ona wykluczona na etapie analizy tytułów i streszczeń ze względu na niewłaściwą populację. Natomiast autorzy publikacji *Baker 2012* do swoich analiz włączyli badanie *Krueger 2007*, które przez autorów niniejszego raportu oceniane było w ramach analizy pełnych tekstów badań pierwotnych włączonych do analiz głównych (porównania bezpośredniego z placebo) i które zostało z nich wykluczone z uwagi na brak wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18.

W przeglądzie *Schmitt 2014* wykorzystano również wyniki badania *Antoni 2009 (IMPACT)*. Próba ta miała na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii infliksymabem w zakresie manifestacji skórnych i stawowych u chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, w związku z czym w ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań RCT włączanych do porównania pośredniego została ona wykluczona na etapie analizy tytułów i streszczeń ze względu na niewłaściwą populację.

Z kolei autorzy przeglądu *Baker 2012* w swoich analizach posłużyli się również danymi z badań *Feldman 2005* i *Feldman 2008*, które autorzy niniejszego raportu wykluczyli na etapie analizy pełnych tekstów (w ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań RCT włączanych do porównania pośredniego) ze względu na brak wyników dla poszukiwanego punktu końcowego (obie próby dotyczyły oceny jakości życia chorych po zastosowaniu terapii infliksymabem).

Ponadto do przeglądów *Lin 2012* i *Schmitt 2014* włączono wyniki badania *Griffiths 2010 (ACCEPT)*, a do publikacji *Schmitt 2014* również z badania *Barker 2011 (RESTORE1)*. Pierwsze z nich oceniało ustekinumab w porównaniu do terapii etanerceptem, natomiast drugie oceniało infliksymab w porównaniu z metotreksatem. Komparatory te nie umożliwiały przeprowadzenia porównania pośredniego ustekinumab vs infliksymab, a same badania przez autorów niniejszego raportu zostały wykluczone na etapie analizy publikacji pełnotekstowych w ramach wyszukiwania badań RCT do porównania pośredniego.

Wszystkie odnalezione badania wtórne przedstawiały wyniki oceny skuteczności terapii lekami biologicznymi u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej oraz metaanalizy danych prezentujące porównanie skuteczności m.in. terapii ustekinumabem i infliksymabem. Autorzy dwóch publikacji na podstawie otrzymanych wyników wnioskowali, że terapia ustekinumabem wiąże się z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia PASI 75 niż leczenie adalimumabem, etanerceptem (*Lin 2012, Szepietowski 2011*) i alefaceptem (*Lin 2012*). Według autorów tych przeglądów ustekinumab plasował się na 2. pozycji rankingu skuteczności w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania PASI 75, za infliksymabem (*Lin 2012, Szepietowski 2011*).

Z kolei autorzy publikacji *Schmitt 2014* podsumowali, iż infliksymab, adalimumab oraz ustekinumab stanowią obecnie najskuteczniejsze opcje terapeutyczne dla chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać łuszczycy.

Porównanie skuteczności ustekinumabu z infliksymabem wskazywało na mniejszą skuteczność ustekinumabu, jednak ocena istotności statystycznej wyników wskazywała na rozbieżne wnioski w poszczególnych przeglądach. W przeglądzie *Lin 2012* wykazano, że stosowanie ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą szansą (OR) uzyskania PASI 75 w porównaniu do infliksymabu, OR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,82). W przeprowadzonym porównaniu pośrednim w niniejszym raporcie nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy przeglądu *Lin 2012* włączyli nieco inne badania (uwzględnili badanie *ACCEPT* z danymi dla ramienia ustekinumabu, a nie uwzględnili badania *Yang 2012* z danymi dla infliksymabu), wykorzystywali dane dla obu dawek ustekinumabu (45 i 90 mg) bez dopasowania na masę ciała chorych, prezentowali medianę OR (w niniejszym raporcie podano wartość średnią), co mogło przyczynić się do różnic w ocenie istotności statystycznej względem wyników niniejszego raportu. Z kolei w przeglądzie *Schmitt 2014* przedstawiono wyniki różnicy ryzyka (RD), która w tym przypadku oznacza o ile jest większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 dla jednej interwencji wobec drugiej interwencji. Dla dawki 45 mg ustekinumabu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksymabu, RD = 0,124 (95% CI: 0,071; 0,178), natomiast porównanie infliksymabu z ustekinumabem w większej dawce (90 mg) nie wykazało znamiennej statystycznie różnicy, RD = 0,080 (95% CI: -0,014; 0,174). Ponieważ nie wykonano porównania dla ustekinumabu w dawkowaniu zgodnym z masą ciała, nie da się stwierdzić czy różnice pomiędzy interwencjami byłyby statystycznie istotne, gdyby po stronie ustekinumabu wykorzystać dane z dawkowaniem zgodnym z masą ciała. Natomiast w przeglądzie *Szepietowski 2011*, podobnie jak w niniejszym raporcie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem w prawdopodobieństwie uzyskania PASI 75, RB = 0,90 (95% CI: 0,78; 1,03). Należy zaznaczyć, że w przeglądzie tym obliczenia wykonano taką metodą statystyczną jaką wykorzystano w ni-

niejszym raporcie (jedyną różnicę stanowiły uwzględnione badania – włączono próbę *ACCEPT*, a nie włączono próby *Yang 2012*, która nie była jeszcze wówczas opublikowana).

W przeglądzie *Baker 2012* przedstawiono wyniki metaanalizy danych oceniającej prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w zakresie PGA (ocenianego w skali statycznej) oraz jakości życia (ocenianego w skali DLQI). Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku PGA podczas terapii ustekinumabem było o 53% niższe niż w trakcie leczenia infliksymabem, OR = 0,47 (95% CI: 0,13; 1,47), ale wynik był nieistotny statystycznie. Również porównanie zmian kwestionariusza DLQI nie wykazały istotnych różnic pomiędzy lekami, MD = 0,90 (95% CI: -0,98, 2,62).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych.

Tabela 71. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną ustekinumabu w porównaniu do infliksymabu u chorych na łuszczycę plackowatą.

| Nazwa przeglądu   | Cel badania   | Źródło finansowania   | Metodyka badania   | Włączone badania   | Najważniejsze wyniki  | Wnioski   |
|-------------------|---|---|--|--|---|---|
| <b>Baker 2012</b> | Przeгляд systematyczny i metaanaliza, ocena skuteczności terapii lekami biologicznymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. | Badanie było częściowo finansowane ze środków Pfizer Inc.<br>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukiwano bazy danych MEDLINE i Cochrane Central Register of Controlled Trials (1996-maj 2009). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Poszukiwano badań RCT.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne (alefacept, efalizumab, infliksymab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, briakinumab); przeprowadzono również porównanie dla różnych klas leków.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.</li> </ul> | <p><u>Badania oceniające UST vs placebo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krueger 2007</li> <li>• Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</li> <li>• Papp 2008 (PHOENIX 2)</li> </ul> <p><u>Badania oceniające INF vs placebo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chaudhari 2001</li> <li>• Gottlieb 2004 (SPIRIT)</li> <li>• Feldman 2005</li> <li>• Reich 2005 (EXPRESS I)</li> <li>• Menter 2007 (EXPRESS II)</li> <li>• Feldman 2008</li> </ul> <p>Do przeglądu włączano również badania oceniające inne leki biologiczne, jednak wyników tych badań nie uwzględniono w porównaniu pośrednim i z tego powodu nie zostały one wymienione.</p> | <p><b>Ocena skuteczności - UST vs INF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PGA (oceniene w skali statycznej)</b>: OR = 0,47 (95% CI: 0,13; 1,47)</li> <li>• <b>DLQI</b>: MD = 0,90 (95% CI: -0,98, 2,62)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogółem, dla wszystkich analizowanych leków biologicznych wykazano skuteczność w zakresie poprawy wyniku PGA oraz oceny jakości życia.</li> </ul>   |
| <b>Lin 2012</b>   | Porównanie skuteczności ustekinumabu i innych leków biologicznych stosowanych u chorych na umiarkowaną do ciężkiej łuszczycę plackowatą.        | Brak informacji na temat finansowania badania.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów.                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukiwano bazy danych MEDLINE (PubMed.), EMBASE, the Cochrane Library oraz stronę clinicaltrials.gov (1 styczeń 1992-1 luty 2012). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Poszukiwano badań RCT. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: UST vs leki biologiczne (adalimumab, alefa-</li> </ul>  | <p><u>Badania oceniające UST vs placebo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</li> <li>• Papp 2008 (PHOENIX 2)</li> </ul> <p><u>Badania oceniające INF vs placebo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chaudhari 2001</li> <li>• Gottlieb 2004 (SPIRIT)</li> <li>• Reich 2005 (EXPRESS I)</li> <li>• Menter 2007 (EXPRESS II)</li> <li>• Torii 2010</li> </ul> <p>Do przeglądu włączano również badania oceniające inne leki biologiczne oraz jedną publikację oceniającą UST vs etanercept (Griffiths 2010), jednak wyników tych badań</p>   | <p><b>Ocena skuteczności - UST vs INF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PASI 75</b>: OR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,82)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia ustekinumabem charakteryzowała się większą szansą osiągnięcia PASI 75 niż leczenie adalimumabem, alefaceptem i etanerceptem, jednak w porównaniu z infliksymabem szansa uzyskania PASI 75 była istotnie mniejsza.</li> <li>• W oparciu o wykonaną analizę w porównaniu do placebo w rankingu skuteczności ustekinumab plasował się na pozycji 2., za infliksymabem.</li> </ul> |



| Nazwa przeglądu     | Cel badania   | Źródło finansowania   | Metodyka badania  | Włączone badania   | Najważniejsze wyniki  | Wnioski   |
|---------------------|---|---|---|--|---|---|
| <b>Schmitt 2014</b> | Przeгляд systematyczny i metaanaliza, ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej – aktualizacja analizy opublikowanej w 2008 r. | Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.<br>Autorzy zgłosili konflikt interesów. | cept, etanercept, infliksymab).<br><ul style="list-style-type: none"> <li><u>Oceniana populacja</u>: chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.</li> <li><u>Przeгляд systematyczny i metaanaliza danych</u>: artykuły opublikowane przed 4 listopada 2009 (oprócz tych dotyczących alefaceptu) pobrano z <i>German S3-psoriasis guidelines</i>. Artykuły opublikowane po tej dacie (oraz wszystkie publikacje dotyczące alefaceptu) wyszukano w bazach danych <i>Medline</i>, <i>Medline in Process</i>, <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane Library</i> (1 stycznia 2009 – 18 października 2012). Wyszukiwano publikacje w języku angielskim oraz niemieckim. Do analizy włączano badania RCT. Wykluczano badania, w których chorzy na łuszczycę plackowatą stanowili &lt; 75% ocenianej populacji, oceniano terapie w skojarzeniu oraz publikacje bez oryginalnych danych (np. przeglądy) lub z niepełnymi danymi (listy, abstrakty).</li> <li><u>Oceniana interwencja</u>: leki systemowe dopuszczone w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej: metotretksat, cyklosporyna, retinoidy, estry kwasu fumarowego, infliksymab, adalimumab, alefacept, ustekinumab.</li> </ul> | nie uwzględniono w porównaniu pośrednim i z tego powodu nie zostały one wymienione.<br><br><u>Badania oceniające UST vs placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</li> <li>Papp 2008 (PHOENIX 2)</li> <li>Gottlieb 2009</li> <li>Tsai 2011 (PEARL)</li> <li>Igarashi 2012</li> </ul> <u>Badania oceniające INF vs placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gottlieb 2004 (SPIRIT)</li> <li>Antoni 2005</li> <li>Reich 2005 (EXPRESS I)</li> <li>Menter 2007 (EXPRESS II)</li> <li>Torii 2010</li> <li>Yang 2012</li> </ul> Do przeglądu włączano również badania oceniające inne leki biologiczne oraz po jednej publikacji oceniającą UST vs etanercept <i>Griffiths 2010 (ACCEPT)</i> i INF vs metotretksat <i>Barker 2011 (RESTORE1)</i> , jednak wyników tych badań nie uwzględniono w porównaniu pośrednim i z tego powodu nie zostały one wymienione. | <p><b>Ocena skuteczności - PASI 75:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>INF 5 mg/kg vs UST 45 mg/kg:</b> RD = 0,124 (95% CI: 0,071; 0,178)</li> <li><b>INF 5 mg/kg vs UST 90 mg/kg:</b> RD = 0,080 (95% CI: -0,014; 0,174)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Infliksymab, adalimumab oraz ustekinumab stanowią obecnie najskuteczniejsze opcje terapeutyczne dla chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy.</li> </ul> |

| Nazwa przeglądu          | Cel badania   | Źródło finansowania   | Metodyka badania  | Włączone badania   | Najważniejsze wyniki  | Wnioski  |
|--------------------------|---|---|---|--|---|--|
| <b>Szepietowski 2011</b> | Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, porównawcza analiza skuteczności klinicznej dostępnych w Polsce leków biologicznych stosowanych w terapii łuszczycy zwyczajnej u osób dorosłych. | Badanie było sfinansowane ze środków Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.<br><br>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.</li> <li>• <u>Przegląd systematyczny i metaanaliza danych</u>: przeszukiwano bazy danych <i>PubMed</i>, <i>Embase</i>, <i>The Cochrane Central Registry of Controlled Trials</i> (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 26 stycznia 2011). Podano informacje o zastosowanych słowach kluczowych i o uzyskanej liczbie trafień. Włączano badania RCT.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: dostępne w Polsce leki biologiczne: adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy zwyczajnej.</li> </ul> | <p><u>Badania oceniające UST vs placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</i></li> <li>• <i>Papp 2008 (PHOENIX 2)</i></li> </ul> <p><u>Badania oceniające INF vs placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chaudhari 2001</i></li> <li>• <i>Gottlieb 2004 (SPIRIT)</i></li> <li>• <i>Reich 2005 (EXPRESS I)</i></li> <li>• <i>Menter 2007 (EXPRESS II)</i></li> <li>• <i>Torii 2010</i></li> </ul> <p>Do przeglądu włączano również badania oceniające inne leki biologiczne oraz po jedną publikację oceniającą UST vs etanercept <i>Griffiths 2010 (ACCEPT)</i>, jednak wyników tych badań nie uwzględniono w porównaniu pośrednim i z tego powodu nie zostały one wymienione.</p> | <p><b>Ocena skuteczności - UST vs INF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PASI 75</b>: RB = 0,90 (95% CI: 0,78; 1,03)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 podczas leczenia ustekinumabem jest o 10% niższe niż w grupie infliksymabu oraz wyższe o 22% w porównaniu z adalimumabem, o 39% w stosunku do terapii etanerceptem w wysokiej dawce (50 mg, 2×tyg.) i o 86% w porównaniu do etanerceptu 25 mg.</li> <li>• Najwyżej w rankingu skuteczności znajduje się infliksymab z ponad 80% odsetkiem odpowiedzi PASI 75, a w dalszej kolejności ustekinumab, adalimumab, etanercept 50 mg, etanercept 25 mg i placebo.</li> </ul> |

### 1.7.2. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W dodatkowym wyszukiwaniu, wykonanym w celu przeprowadzenia porównania pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem, poszukiwano badań z randomizacją oceniających ustekinumab lub infliksymab w populacji docelowej w porównaniu do wspólnego komparatora – placebo, celem przeprowadzenia porównania pośredniego.

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (przedstawionej w rozdziale 3.8.6.1. wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend) uzyskano 1339 trafień łącznie dla wszystkich baz danych (PubMed 313, Embase 813, Cochrane 213). Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. Spośród uzyskanych trafień 418 było duplikatami. Przegląd tytułów i streszczeń umożliwił wykluczenie z dalszej oceny 888 publikacji. Zidentyfikowano 11 artykułów opublikowanych w języku innym niż uwzględniane w niniejszym raporcie (polski, angielski, niemiecki lub francuski), 267 pozycji stanowiły doniesienia konferencyjne, a 437 prac było opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi. Ponadto wykluczono 139 publikacji opisujących badania o metodyce niezgodnej z kryteriami włączenia (np. badania bez randomizacji, badania na zdrowych ludziach lub zwierzętach, próby farmakokinetyczne, opisy serii przypadków, rejestrów), 12 publikacji oceniających nieprawidłową interwencję (inną niż ustekinumab lub infliksymab) oraz 22 badania prowadzone w nieodpowiedniej populacji.

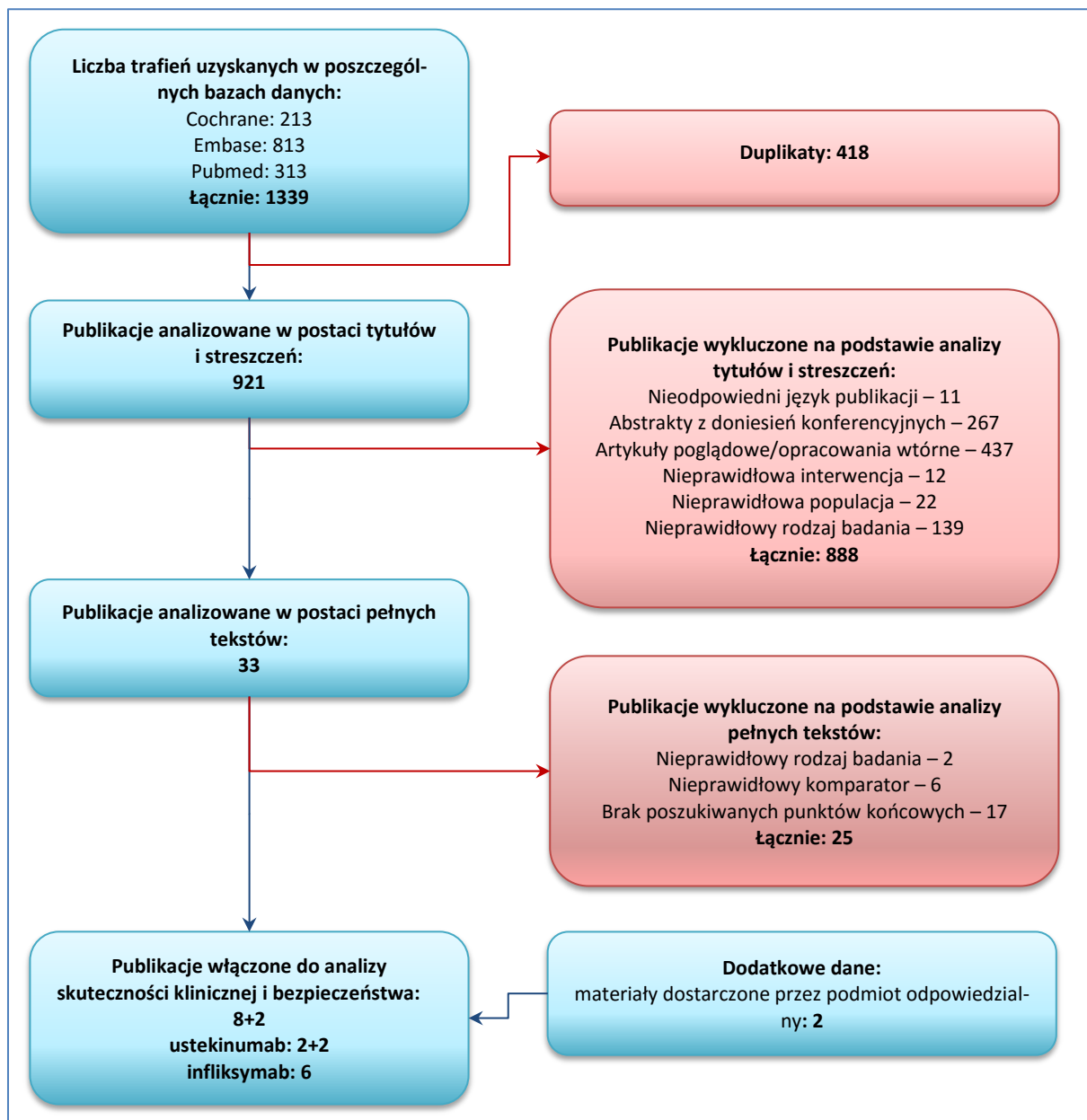
Dodatkowo w procesie wyszukiwania potwierdzono brak obecności badań bezpośrednio porównujących ustekinumab z infliksymabem oraz, że jedynym komparatorem umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego jest placebo.

Pozostałe 33 artykuły zakwalifikowano do analizy w pełnym tekście, na podstawie której wykluczono 25 publikacji: 2 próby o nieprawidłowej metodyce, 6 oceniających nieodpowiedni komparator (uniemożliwiający wykonanie porównania pośredniego) oraz 17 publikacji prezentujących wyniki punktów końcowych niewykorzystywanych w porównaniu pośrednim.

Ostatecznie do porównania pośredniego włączono 8 publikacji, 2 opisujące badania z ustekinumabem: *Leonardi 2008* (badanie *PHOENIX 1*) i *Papp 2008* (badanie *PHOENIX 2*), oraz 6 opisujących badania z infliksymabem: *Chaudhari 2001*, *Gottlieb 2004* (badanie *SPIRIT*), *Menter 2007* (badanie *EXPRESS II*), *Reich 2005* (badanie *EXPRESS*), *Torii 2010* i *Yang 2012*. Dodatkowo uwzględniono materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015* i *Janssen 2015a*) prezentujące dane dla ustekinumabu w poszukiwanych podgrupach (dawkowanie leku zgodne z masą ciała chorych).

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 (rozdział 3.8.4. ), podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,94.

Wykres 53. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



### 1.7.3. Zakres analiz

Celem porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ustekinumabu oraz infliksymabu, stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją. Ponieważ nie odnaleziono prób klinicznych porównujących bezpośrednio oba te leki, wykonano porównanie pośrednie przez jedyny zidentyfikowany wspólny komparator, jakim było placebo. 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 plackowatą. Proces wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 1.7.2. ).

W porównaniu pośrednim uwzględniono 2 badania RCT dotyczące ustekinumabu, które porównywały ten lek z placebo (*PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*), oraz 6 prób klinicznych przedstawiających dane dla infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg masy ciała (*Chaudhari 2001*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *SPIRIT*, *Torii 2010* oraz *Yang 2012*), również w porównaniu do placebo.

Ponieważ w uwzględnionych badaniach chorzy z grupy kontrolnej w dalszym okresie obserwacji otrzymywali aktywne leczenie, w analizie wykorzystano jedynie dane dotyczące początkowego okresu leczenia, gdzie obecna była grupa kontrolna placebo. W przypadku badań z ustekinumabem okres ten wynosił 12 tygodni, więc w przypadku pozostałych badań wykorzystywano w miarę możliwości dane ze zbliżonego okresu – wynosił on 10 tygodni w próbach oceniających infliksymab.

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, dodatkowo 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, *European Medicines Agency*) jako główny punkt końcowy badań dotyczących leczenia łuszczycy zwyczajnej (EMA 2005). Ze względu na brak danych po stronie infliksymabu nie była możliwa ocena pacjentów z wyjściowym PASI  $> 10$  i  $\leq 18$ . W ramach analizy bezpieczeństwa porównano odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych.

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 2015*). W momencie przeprowadzania kluczowych badań klinicznych (*PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*),

kiedy zalecany podział dawkowania nie był jeszcze udokumentowany, chorych przydzielano do ramion stosujących 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  $\leq 100$  kg, jak również chorzy z masą ciała  $> 100$  kg.

Wykorzystując dane dostarczone przez producenta leku (*Janssen 2015*) udało się uzyskać wyniki zmian skali PASI dla chorych otrzymujących zarejestrowane dawkowanie leku względem masy ciała. 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.

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 ocenianymi lekami, a także wskaźnik NNT dla wspomnianych porównań. Dla każdego z tych parametrów przedstawiono również 95% bayesowski przedział wiarygodności (CrI, z ang., *Credible Interval*). Dodatkowo przedstawiono korzyść względną 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 w postaci OR, standardowo uzyskiwane w modelu logitowym, przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Ponadto, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wyniki uzyskane dla głównego wariantu analizy przy wykorzystaniu modelu efektów stałych (z ang. *fixed*, wyniki w załączniku do niniejszej analizy, rozdział 3.8.1. ).

Analizę przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wykonano stosując model logitowy (model efektów losowych). 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. Podobnie jak w analizie skuteczności, wyniki przedstawiono jako ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w każdym z analizowanych ramion, a także porównano poszczególne interwencje obliczając ryzyko względne (RR) przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych (parametry przedstawiono wraz z 95% CrI). Wyniki obliczonych ilorazów szans dla danych porównań, a także wyniki obliczeń przy wykorzystaniu modelu efektów stałych, przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 3.8.1. ).

#### 1.7.4. Opis badań uwzględnionych w analizie MTC

Wszystkie badania uwzględnione w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, w których zastosowano podwójne zaślepienie przez cały okres trwania fazy randomizowanej. Faza ta trwała 12 tygodni w badaniach oceniających ustekinumab w porównaniu do placebo (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*), oraz 10 tygodni w badaniach oceniających infliksymab w porównaniu do placebo. We wszystkich włączonych badaniach oprócz fazy z randomizacją kontrolowanej placebo 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 z kontrolą placebo.

Badania oceniające ustekinumab były bardzo dobrej jakości, uzyskując 5 punktów w skali Jadad. Podobnie, większość badań oceniających infliksymab w porównaniu do placebo uzyskała 5 punktów według tej skali, z wyjątkiem próby *Yang 2012*, która otrzymała 3 punkty z uwagi na brak opisu procesu randomizacji oraz zaślepienia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 72. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab.

| Badanie                             | Punktacja Jadad   | Zaślepienie   | Okres obserwacji        | Oceniane grupy                          | Klasyfikacja AOTM | Nasilenie łuszczycy                                | Liczba ośrodków  | Sponsor  |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------------|---|-------------------|--|--|--|
| <b>Ustekinumab vs placebo</b>       |                   |               |                         |   |                   |  |  |  |
| <i>PHOENIX 1</i><br>(Leonardi 2008) | 5<br>(R2; B2; W1) | Tak, podwójne | 12 tygodni <sup>1</sup> | – UST 45 mg<br>– UST 90 mg<br>– placebo | IIA               | umiarkowana do ciężkiej<br>(PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)  | 48<br>(USA, Kanada, Belgia)  | Centocor Inc.  |
| <i>PHOENIX 2</i><br>(Papp 2008)     | 5<br>(R2; B2; W1) | Tak, podwójne | 12 tygodni <sup>1</sup> | – UST 45 mg<br>– UST 90 mg<br>– placebo | IIA               | umiarkowana do ciężkiej<br>(PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)  | 70<br>(Austria, Kanada, Francja, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA) | Centocor Inc.  |
| <b>Infliksymab vs placebo</b>       |                   |               |                         |   |                   |  |  |  |
| <i>Chaudhari 2001</i>               | 5<br>(R2; B2; W1) | Tak, podwójne | 10 tygodni              | – INF 5 mg/kg<br>– placebo              | IIA               | umiarkowana do ciężkiej<br>(BSA ≥ 5%)              | jednoośrodkowe (USA)   | Centocor Inc, COSAT grant Johnson and Johnson Focused Giving Program |
| <i>EXPRESS</i><br>(Reich 2005)      | 5<br>(R2; B2; W1) | Tak, podwójne | 24 tygodnie             | – INF 5 mg/kg<br>– placebo              | IIA               | umiarkowana do ciężkiej<br>(PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)  | 32   | Centocor, Schering-Plough  |
| <i>EXPRESS II</i><br>(Menter 2007)  | 5<br>(R2; B2; W1) | Tak, podwójne | 14 tygodni <sup>2</sup> | – INF 5 mg/kg<br>– placebo              | IIA               | PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%                               | 63<br>(USA, Kanada, Europa)  | Centocor, Schering-Plough  |
| <i>SPIRIT</i><br>(Gottlieb 2004)    | 5<br>(R2; B2; W1) | Tak, podwójne | 30 tygodni <sup>3</sup> | – INF 5 mg/kg<br>– placebo              | IIA               | PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%                               | 24<br>(USA)  | Centocor Inc   |
| <i>Torii 2010</i>                   | 5<br>(R2; B2; W1) | Tak, podwójne | 14 tygodni              | – INF 5 mg/kg<br>– placebo              | IIA               | umiarkowana do ciężkiej<br>(PASI ≥ 12; BSA ≥ 10%)  | 28<br>(Japonia)  | bd.  |
| <i>Yang 2012</i>                    | 3<br>(R1; B1; W1) | Tak, podwójne | 26 tygodni              | – INF 5 mg/kg<br>– placebo              | IIA               | umiarkowana do ciężkiej<br>(PASI ≥ 12 i BSA ≥ 10%) | 9 (Chiny)  | Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.                                     |

<sup>1</sup> do momentu przeprowadzenia *crossing-over* w grupie placebo;

<sup>2</sup> do momentu drugiej randomizacji przeprowadzonej w grupach infliksymabu 3 lub 5 mg/kg i przeprowadzenia *crossing-over* w grupie placebo;

<sup>3</sup> chorych przydzielono losowo do podania infliksymabu (3 lub 5 mg/kg) lub placebo w 0., 2. i 6. tygodniu badania.



Spośród wszystkich włączonych badań przeważająca większość była prowadzona w wielu ośrodkach na całym świecie (jedynie próba *Chaudhari 2011* prowadzona była w pojedynczym ośrodku). Dwie spośród ocenianych prób przeprowadzono w populacji azjatyckiej – próbę *Torii 2010* w Japonii oraz próbę *Yang 2012* w Chinach.

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  $\geq 12$  oraz BSA  $\geq 10\%$ . W badaniu *Chaudhari 2001* 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 73. 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 (%) |
|-------------------------------|-------------|-----|-------------------------|---------------------|---|------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------|
| <b>Ustekinumab vs placebo</b> |             |     |                         |                     |   |                              |                                     |  |                                     |                          |
| 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%)              |
| Łącznie* <sup>1</sup>         | UST 45 mg   | 664 | 45,0 (12,2)             | 458 (69,0%)         | 19,5 (11,7)                             | 91,6 (22,2)                  | 19,8 (7,6)                          | 26,4 (16,3)                            | 11,8 (7,1)                          | 181 (27,3%)              |
|                               | UST 90 mg   | 667 | 46,4 (11,8)             | 447 (67,0%)         | 20,0 (11,9)                             | 92,4 (22,3)                  | 19,9 (7,5)                          | 26,4 (16,5)                            | 12,2 (7,2)                          | 188 (28,2%)              |
|                               | pbo         | 665 | 46,2 (12,1)             | 466 (70,1%)         | 20,6 (12,0)                             | 92,3 (22,4)                  | 19,8 (7,9)                          | 26,7 (17,4)                            | 12,1 (7,1)                          | 195 (29,3%)              |
| <b>Infliksymab vs placebo</b> |             |     |                         |                     |   |                              |                                     |  |                                     |                          |
| 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%)              |

| 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 (%) |
|-----------------------|-------------|-----|-------------------------|---------------------|---|------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------|
|                       | 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%)              |
|                       | 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%)               |
| Yang 2012             | INF 5 mg/kg | 84  | 39,4 (12,3)             | 60 (71,4%)*         | 16,0 (10,8)                             | 68,2 (9,2)                   | 23,9 (10,7)                         | bd.                                    | 14,4 (6,2)                          | bd.                      |
|                       | pbo         | 45  | 40,1 (11,1)             | 35 (77,8%)*         | 16,0 (8,9)                              | 67,4 (9,9)                   | 25,3 (12,7)                         | bd.                                    | 14,4 (6,3)                          | bd.                      |
| Łącznie* <sup>1</sup> | INF 5 mg/kg | 844 | 43,4 (12,6)             | 573 (67,9%)*        | 18,5 (11,3)                             | 85,7 (23,0)                  | 22,4 (9,3)                          | 32,1 (18,4)                            | 13,1 (7,0)                          | 220 (29,4%)              |
|                       | pbo         | 411 | 43,7 (12,3)             | 293 (71,3%)*        | 17,1 (10,5)                             | 85,7 (22,4)                  | 21,8 (9,7)                          | 31,1 (19,1)                            | 13,2 (7,3)                          | 100 (28,2%)              |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> w przypadku danych przedstawiających liczbę chorych z jakimś parametrem podawano sumę wszystkich chorych, natomiast w przypadku danych przedstawiających wartość średnią jakiegoś parametru obliczono średnią ważoną (w obliczeniach nie uwzględniano danych w postaci median);

^ mediana;

‡ rozstęp międzykwartyłowy (IQR, z ang. *interquartile range*).

Pacjenci uwzględnieni w badaniach oceniających ustekinumab oraz infliksymab charakteryzowali się podobnymi cechami wyjściowymi. Do badań włączano chorych w podobnym wieku – wynosił on średnio około 45-46 lat w ramionach badań oceniających ustekinumab, oraz 43-44 lata w ramionach prób oceniających infliksymab. W każdej z prób uczestniczyło więcej mężczyzn niż kobiet i w przypadku obu grup badań odsetek ten średnio wynosił 68-71%. Średni czas trwania choroby w próbach oceniających ustekinumab wynosił około 20 lat, podczas gdy w grupie badań oceniających infliksymab wynosił średnio 17-19 lat. Różnice te wynikały w dużej mierze z krótszego czasu trwania choroby w badaniach azjatyckich *Torii 2010* oraz *Yang 2012* (11-14 lat w pierwszym i 16 lat w drugim). Chorzy uwzględnieni w badaniach oceniających ustekinumab charakteryzowali się większą masą ciała – średnio 92 kg, podczas gdy masa ciała chorych z badań oceniających infliksymab wynosiła średnio 86 kg (najniższą masę ciała odnotowano w badaniach azjatyckich, 67-70 kg). Populację włączoną do badań stanowili chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, o czym świadczyła średnia wyjściowa wartość wskaźnika PASI – wyniosła ona około 20 w badaniach oceniających ustekinumab oraz około 22 w badaniach oceniających infliksymab. O zaawansowaniu choroby świadczył również wskaźnik BSA (około 26 punktów w badaniach oceniających ustekinumab oraz około 31-32 punktów w próbach oceniających infliksymab). Średnia wyjściowa wartość wskaźnika oceniającego jakość życia (DLQI) w analizowanych badaniach wynosiła około 12-13 punktów, co oznaczało niską jakość życia uwzględnianych chorych. Odsetek chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów również był podobny, jego obecność stwierdzono u 27-29% pacjentów.

W tabeli poniżej zestawiono średnie charakterystyki demograficzne i kliniczne wyjściowe chorych uwzględnionych w poszczególnych ramionach porównania pośredniego

*Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji w poszczególnych ramionach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab.*

| Cecha                                      | UST                         | INF 5 mg/kg   | PBO                        |
|--|-----------------------------|---|----------------------------|
| <b>Badania</b>                             | <i>PHOENIX 1, PHOENIX 2</i> | <i>Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010, Yang 2012</i> | Wszystkie oceniane badania |
| <b>N*</b>                                  | 1331                        | 844   | 1076                       |
| <b>Średni wiek [lata]*</b>                 | 45,7 (12,0)                 | 43,4 (12,6)   | 45,2 (12,2)                |
| <b>Liczba mężczyzn (%)*</b>                | 905 (68,0%)                 | 573 (67,9%)   | 759 (70,5%)                |
| <b>Średni czas trwania choroby [lata]*</b> | 19,8 (11,4)                 | 18,5 (11,3)   | 19,3 (11,6)                |
| <b>Średnia masa ciała [kg]*</b>            | 92,0 (22,2)                 | 85,7 (23,0)   | 89,8 (22,6)                |
| <b>Średnia wyjściowa wartość PASI*</b>     | 19,9 (7,5)                  | 22,4 (9,3)  | 20,6 (8,7)                 |

| Cecha                              | UST         | INF 5 mg/kg | PBO         |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Średnia wyjściowa wartość BSA [%]* | 26,4 (16,4) | 32,1 (18,4) | 28,4 (18,2) |
| Średnia wyjściowa wartość DLQI*    | 12,0 (7,2)  | 13,1 (7,0)  | 12,5 (7,2)  |
| Liczba chorych z łZS (%)*          | 369 (27,7%) | 220 (29,4%) | 295 (27,4%) |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 75. Opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab.

| Badanie                       | Interwencja   | Kontrola  |
|-------------------------------|---|---|
| <b>Ustekinumab vs placebo</b> |   |   |
| <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                           |   |
| <b>Infliksymab vs placebo</b> |   |   |
| <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 <sup>^</sup> | Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6, 14 i 22 <sup>^</sup> |
| <i>EXPRESS II</i>             | Infliksymab IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6 <sup>†</sup>         | Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6 <sup>†</sup>         |
| <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 <sup>#</sup>         | Placebo IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6 <sup>#</sup>         |
| <i>Yang 2012</i>              | Infliksymab IV 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6                      | Placebo IV w tygodniu 0, 2 i 6                              |

<sup>^</sup> przedstawiono dane dla okresu do momentu zmiany interwencji (*crossing-over*) w 24 tygodniu badania;

<sup>†</sup> 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);

<sup>#</sup> przedstawiono dane dla fazy z randomizacją;

SC podskórnym (z ang. *subcutaneous*);

IV dożylnie (z ang. *intravenously*).

We wszystkich badaniach uwzględnionych w ramieniu ustekinumabu wyróżniono grupę chorych otrzymujących dawkę 45 mg i 90 mg w 0. i 4. tygodniu badania. Grupę kontrolną stanowiło placebo podawane podskórnym w 0. i 4. tygodniu badania. W trakcie prowadzenia badań *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2* nie wprowadzono różnej dawki ustekinumabu ze względu na masę ciała (45 mg u chorych

< 100 kg oraz 90 mg u chorych z > 100 kg), co jest obecnie zalecane w ChPL, jednak producent leku dostarczył szczegółowe wyniki obu badań (*Janssen 2015*) pozwalające na ocenę wskaźnika PASI u chorych otrzymujących prawidłowe dawkowanie leku.

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.

#### **1.7.5. Ocena zgodności populacji ocenianej w badaniach klinicznych dotyczących infliksymabu względem populacji, która będzie spełniać kryteria włączenia do aktualnego programu lekowego**

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii infliksymabem (*Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010 i Yang 2012*) oceniano populację zgodną z populacją jaka będzie kwalifikowana do leczenia w ramach aktualnego programu lekowego. Do badań włączano chorych z podobnym nasileniem procesu łuszczycowego: PASI  $\geq 12$  i BSA > 10. W przypadku DLQI w kryteriach selekcji nie zdefiniowano jego wartości, ale średnie wyjściowe DLQI u włączonych chorych wynosiło około 13 punktów. W badaniu *Chaudhari 2001* włączano chorych z BSA  $\geq 5\%$ , natomiast dla PASI i DLQI nie ustalono kryteriów włączenia (włączeni chorzy wykazywali średnie PASI  $\geq 10$ , dla DLQI brak wyników wyjściowych).

Natomiast w przypadku wcześniejszego niepowodzenia co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej trudno jest określić zgodność populacji uczestniczącej w badaniach dotyczących infliksymabu, ponieważ w kryteriach selekcji większości badań nie znalazły się warunki dotyczące takich wskazań, z wyjątkiem próby *Yang 2012*, do której włączano chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego w tym: cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną (ale nie podano, że chorzy musieli mieć niepowodzenie  $\geq 2$  różnych metod terapii, a w charakterystyce wyjściowej brak jest informacji o rodzaju stosowanych wcześniej leków) oraz badania *SPIRIT*, do którego włączano chorych z wcześniejszym leczeniem systemowym lub PUVA. Należy jednak zaznaczyć, że większość chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach była wcześniej leczona różnymi rodzajami terapii przeciwłuszczycowej – w próbach *SPIRIT* i *Torii 2010* prawdopodobnie więcej niż połowa chorych otrzymywała wcześniej  $\geq 2$  różne metody terapii (odsetki chorych stosujących wcześniej terapię systemową wynosiły ok. 90%, a fototerapię ok. 67%), z kolei w badaniach *EXPRESS* i *EXPRESS II* podano dane oddzielnie dla poszczególnych leków systemowych (od kilkunastu procent do ponad 30%) oraz fototerapii (UVB łącznie ponad 60%, PUVA łącznie ponad 30%). Nie da się jednak jednoznacznie ustalić jaka część populacji miała niepowodzenie przynajmniej dwóch różnych rodzajów terapii ogólnej (lub

przeciwskazania do jej stosowania lub doświadczyła działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii). Również pod względem tego kryterium próba *Chaudhari 2001* charakteryzowała się najmniejszą zgodnością z kryteriami programu lekowego – w kryteriach selekcji wymagano stosowania wcześniej terapii miejscowej (wykluczano pacjentów leczonych wcześniej przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF $\alpha$ , mysimi lub ludzkimi immunoglobulinami, białkami receptorowymi TNF $\alpha$  lub innymi białkami receptorowymi, innym rodzajem leczenia biologicznego, oraz lekami immunologicznymi), natomiast nie podano żadnych informacji o odsetku chorych stosujących wcześniej leczenie przeciwłuszczycowe.

W tabeli poniżej przedyskutowano zgodność populacji ocenianych w badaniach z najważniejszymi kryteriami kwalifikacji do aktualnego programu lekowego.

*Tabela 76. Ocena zgodności populacji w badaniach dla infliksymabu z populacją kwalifikowaną do aktualnego programu lekowego.*

| Aktualny program lekowy  | Populacja badań <i>Chaudhari 2001</i> , <i>EXPRESS</i> , <i>EXPRESS II</i> , <i>SPIRIT</i> , <i>Torii 2010</i> i <i>Yang 2012</i>  | Ocena zgodności   |
|--|--|---|
| <p>chorzy na umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI większym niż &gt; 10</li> <li>• DLQI &gt; 10</li> <li>• BSA &gt; 10</li> </ul>          | <p>do każdego z badań włączano chorych na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy plackowatej;</p> <p>w większości badań (<i>EXPRESS</i>, <i>EXPRESS II</i>, <i>SPIRIT</i>, <i>Torii 2010</i>, <i>Yang 2012</i>) wymagano, aby chorzy w momencie włączenia mieli wyjściową wartość PASI <math>\geq 12</math> oraz BSA <math>\geq 10\%</math>, w badaniu <i>Chaudhari 2001</i> wymagano jedynie, aby wyjściowa wartość BSA wynosiła <math>\geq 5\%</math> (brak informacji o wyjściowym BSA), włączeni chorzy mieli średnie wyjściowe PASI 20,3-22,1 (zakres od 10),</p> <p>w żadnym z badań DLQI nie było zdefiniowane w kryteriach selekcji, ale wyjściowe DLQI wynosiło:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>EXPRESS II</i>: średnia 13,1 i 13,4</li> <li>• <i>SPIRIT</i>: mediana 12 i 14</li> <li>• <i>Torii 2010</i>: średnia 12,7 i 10,5</li> <li>• <i>Yang 2012</i>: średnia 14,4</li> <li>• <i>Chaudhari 2001</i>: brak informacji o wyjściowym DLQI</li> <li>• <i>EXPRESS</i>: brak informacji o wyjściowym DLQI</li> <li>• łącznie średnia 13</li> </ul> | <p>populacja zgodna pod względem tego kryterium, z wyjątkiem ograniczonej zgodności pod względem DLQI, które u niektórych pacjentów mogło być mniejsze niż 10 (średnie wyjściowe wartości wynosiły ok. 13, w <i>SPIRIT</i> mediana 12 i 14 w zależności od grupy);</p> <p>najmniejszą zgodność populacji stwierdzono w badaniu <i>Chaudhari 2001</i>, w którym włączano chorych z BSA <math>\geq 5\%</math>, natomiast PASI i DLQI nie ustalono kryteriów włączenia (włączeni chorzy mieli PASI <math>\geq 10</math>, dla DLQI brak danych wyjściowych)</p> |
| <p>pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (leczenie metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną lub PUVA)</p> <p>lub, u których występują przeciwwska-</p> | <p>Tylko w badaniu <i>Yang 2012</i> w kryteriach selekcji podano, że włączano chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego w tym: cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną, a do <i>SPIRIT</i> włączano chorych z wcześniejszym leczeniem systemowym lub PUVA. W pozostałych próbach włącza-</p>   | <p>populacja z ograniczoną zgodnością pod względem tego kryterium;</p> <p>tylko do badania <i>Yang 2012</i> włączano chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego w tym: cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną (ale nie podano, że chorzy musieli mieć niepowodzenie <math>\geq 2</math> różnych metod</p>   |

| Aktualny program lekowy   | Populacja badań <i>Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010 i Yang 2012</i>   | Ocena zgodności   |
|---|--|---|
| <p>zania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, lub, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie</p> | <p>no chorych wymagających leczenia systemowego lub fototerapii (<i>EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010</i>), a w badaniu <i>Chaudhari 2001</i> wymagano jedynie niepowodzenia leczenia miejscowego kortykosteroidami. W badaniach <i>EXPRESS</i> i <i>EXPRESS II</i> wykluczano pacjentów leczonych wcześniej inflik-symabem lub innym antagonistą TNF<math>\alpha</math>, a z <i>Chaudhari 2001</i> leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-TNF<math>\alpha</math>, mysimi lub ludzkimi immunoglobulinami, białkami receptorowymi TNF<math>\alpha</math> lub innymi białkami receptorowymi, innym rodzajem leczenia biologicznego, oraz lekami immunologicznymi.</p> <p>W większości badań podano informacje o stosowanym wcześniej leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SPIRIT</i>: leki miejscowe: 94%, leki systemowe: 87%, fototerapia: 68%, leki biologiczne: 43%</li> <li>• <i>EXPRESS</i>: UVB: 66%, PUVA: 43%, metotreksat: 43%, acytretyna: 29%, cyklosporyna: 30%</li> <li>• <i>EXPRESS II</i>: leki biologiczne: 14%, leki miejscowe: 92%, UVB: 53%, PUVA: 28%, metotreksat: 34%, acytretyna: 15%, cyklosporyna: 12%</li> <li>• <i>Torii 2010</i>: leki systemowe: 94% (cyklosporyna: 61%, etrenatyd: 39%, oba: 26%), fototerapia: 67% (PUVA: 41%, UVB: 35%), leki miejscowe: 100%</li> <li>• <i>Chaudhari 2001</i>: brak informacji o stosowanym wcześniej leczeniu</li> </ul> | <p>terapii), natomiast w do <i>SPIRIT</i> włączano chorych z wcześniejszym leczeniem systemowym lub PUVA;</p> <p>w pozostałych badaniach przeważająca większość chorych była wcześniej leczona różnymi rodzajami terapii przeciwłuszczycowej, jednak nie da się stwierdzić ilu z ocenianych chorych miało wcześniej niepowodzenie co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (przeciwskazania do stosowania lub działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii),</p> <p>w próbach <i>SPIRIT</i> i <i>Torii 2010</i> prawdopodobnie więcej niż połowa chorych otrzymywała wcześniej <math>\geq 2</math> różne metody terapii (odsetki chorych stosujących wcześniej terapię systemową wynosiły ok. 90%, a fototerapię ok. 67%), w próbach <i>EXPRESS</i> i <i>EXPRESS II</i> odsetek ten mógł jest niemożliwy do oceny, gdyż nie podano informacji o lekach systemowych oraz fototerapii ogółem (są dane dla poszczególnych rodzajów tych terapii)</p> |

### 1.7.6. 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 wykorzystano dane dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie masy ciała (na podstawie danych dostarczonych przez producenta leku, *Janssen 2015*), tworząc jedną grupę leczenia UST, w której chorzy otrzymywali odpowiednią do masy ciała dawkę ustekinumabu (45 mg u chorych o masie  $\leq 100$  kg, oraz 90 mg u chorych z masą powyżej 100 kg). Ponieważ dane w podziale na masę ciała były jedynie dostępne dla analizy zmiany wskaźnika PASI, w obliczeniach odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych przedstawiono wyniki osobno dla grup ustekinumabu w dawce 45 mg oraz 90 mg, pierwotnie przedstawionych w analizowanych badaniach.



Tabela 77. Liczba i odsetek chorych z PASI 50 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab.

| Badanie                       | Okres obserwacji | Grupa       | Interwencja |     |       | Kontrola |    |       |
|-------------------------------|------------------|-------------|-------------|-----|-------|----------|----|-------|
|                               |                  |             | N           | n   | %     | N        | n  | %     |
| <b>Ustekinumab vs placebo</b> |                  |             |             |     |       |          |    |       |
| PHOENIX 1                     | 12 tyg.          | UST         | ■           | ■   | ■     | ■        | ■  | ■     |
| PHOENIX 2                     | 12 tyg.          | UST         | ■           | ■   | ■     | ■        | ■  | ■     |
| <b>Infliksymab vs placebo</b> |                  |             |             |     |       |          |    |       |
| EXPRESS                       | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 301         | 274 | 91%   | 77       | 6  | 8%    |
| SPIRIT                        | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 99          | 96  | 97,0% | 51       | 11 | 21,6% |
| Torii 2010                    | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 35          | 29* | 83%^  | 19       | 2* | 11%^  |
| Yang 2012                     | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 84          | 79  | 94,0% | 45       | 6  | 13,3% |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu.

Tabela 78. Liczba i odsetek chorych z PASI 75 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab.

| Badanie                       | Okres obserwacji | Grupa       | Interwencja |      |       | Kontrola |    |      |
|-------------------------------|------------------|-------------|-------------|------|-------|----------|----|------|
|                               |                  |             | N           | n    | %     | N        | n  | %    |
| <b>Ustekinumab vs placebo</b> |                  |             |             |      |       |          |    |      |
| PHOENIX 1                     | 12 tyg.          | UST         | ■           | ■    | ■     | ■        | ■  | ■    |
| PHOENIX 2                     | 12 tyg.          | UST         | ■           | ■    | ■     | ■        | ■  | ■    |
| <b>Infliksymab vs placebo</b> |                  |             |             |      |       |          |    |      |
| Chaudhari 2001                | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 11          | 9    | 82%   | 11       | 2  | 18%  |
| EXPRESS                       | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 301         | 242  | 80%   | 77       | 2  | 3%   |
| EXPRESS II                    | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 314         | 237* | 75,5% | 208      | 4* | 1,9% |
| SPIRIT                        | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 99          | 87   | 87,9% | 51       | 3  | 5,9% |
| Torii 2010                    | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 35          | 24   | 68,6% | 19       | 0  | 0%   |
| Yang 2012                     | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 84          | 68   | 81,0% | 45       | 1  | 2,2% |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 79. Liczba i odsetek chorych z PASI 90 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab.

| Badanie                       | Okres obserwacji | Grupa | Interwencja |   |   | Kontrola |   |   |
|-------------------------------|------------------|-------|-------------|---|---|----------|---|---|
|                               |                  |       | N           | n | % | N        | n | % |
| <b>Ustekinumab vs placebo</b> |                  |       |             |   |   |          |   |   |

| Badanie                       | Okres obserwacji | Grupa       | Interwencja |      |       | Kontrola |    |      |
|-------------------------------|------------------|-------------|-------------|------|-------|----------|----|------|
|                               |                  |             | N           | n    | %     | N        | n  | %    |
| PHOENIX 1                     | 12 tyg.          | UST         | ■           | ■    | ■     | ■        | ■  | ■    |
| PHOENIX 2                     | 12 tyg.          | UST         | ■           | ■    | ■     | ■        | ■  | ■    |
| <b>Infliksymab vs placebo</b> |                  |             |             |      |       |          |    |      |
| EXPRESS                       | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 301         | 172  | 57%   | 77       | 1  | 1%   |
| EXPRESS II                    | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 314         | 142* | 45,2% | 208      | 1* | 0,5% |
| SPIRIT                        | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 99          | 57   | 57,6% | 51       | 1  | 2,0% |
| Torii 2010                    | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 35          | 19*  | 54%^  | 19       | 0* | 0%^  |
| Yang 2012                     | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 84          | 48   | 57,1% | 45       | 0  | 0%   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu.

Tabela 80. Liczba i odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab.

| Badanie                       | Okres obserwacji | Grupa       | Interwencja |    |       | Kontrola |   |       |
|-------------------------------|------------------|-------------|-------------|----|-------|----------|---|-------|
|                               |                  |             | N           | n  | %     | N        | n | %     |
| <b>Ustekinumab vs placebo</b> |                  |             |             |    |       |          |   |       |
| PHOENIX 1                     | 12 tyg.          | UST 45 mg   | 255         | 1  | 0,4%  | 255      | 6 | 1,0%* |
|                               |                  | UST 90 mg   | 255         | 4  | 1,6%  |          |   |       |
| PHOENIX 2                     | 12 tyg.          | UST 45 mg   | 409         | 1  | 0,2%  | 410      | 8 | 2,0%* |
|                               |                  | UST 90 mg   | 411         | 6  | 1,5%  |          |   |       |
| <b>Infliksymab vs placebo</b> |                  |             |             |    |       |          |   |       |
| Chaudhari 2001                | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 11          | 1  | 9,1%* | 11       | 0 | 0,0%* |
| EXPRESS                       | 24 tyg.          | INF 5 mg/kg | 301         | 20 | 6,6%* | 77       | 3 | 3,9%* |
| EXPRESS II                    | 14 tyg.          | INF 5 mg/kg | 314         | 12 | 3,8%* | 208      | 4 | 1,9%* |
| SPIRIT                        | 30 tyg.          | INF 5 mg/kg | 99          | 3  | 3,0%* | 51       | 1 | 2,0%* |
| Torii 2010                    | 14 tyg.          | INF 5 mg/kg | 35          | 1  | 2,9%* | 19       | 1 | 5,3%* |
| Yang 2012                     | 10 tyg.          | INF 5 mg/kg | 84          | 1  | 1,2%* | 45       | 0 | 0,0%* |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 1.7.7. Wyniki metaanalizy sieciowej oraz porównania pośredniego

### 1.7.7.1. Ocena uzyskania poprawy objawów 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 (RB) oraz wskaźnika NNT uzyskania danej poprawy PASI w grupie leczonej ustekinumabem i infliksymabem wobec placebo, a także pomiędzy tymi grupami. Dla każdej z tych wartości przedstawiono również 95% przedział wiarygodności pozwalający ocenić znamienność wyniku.

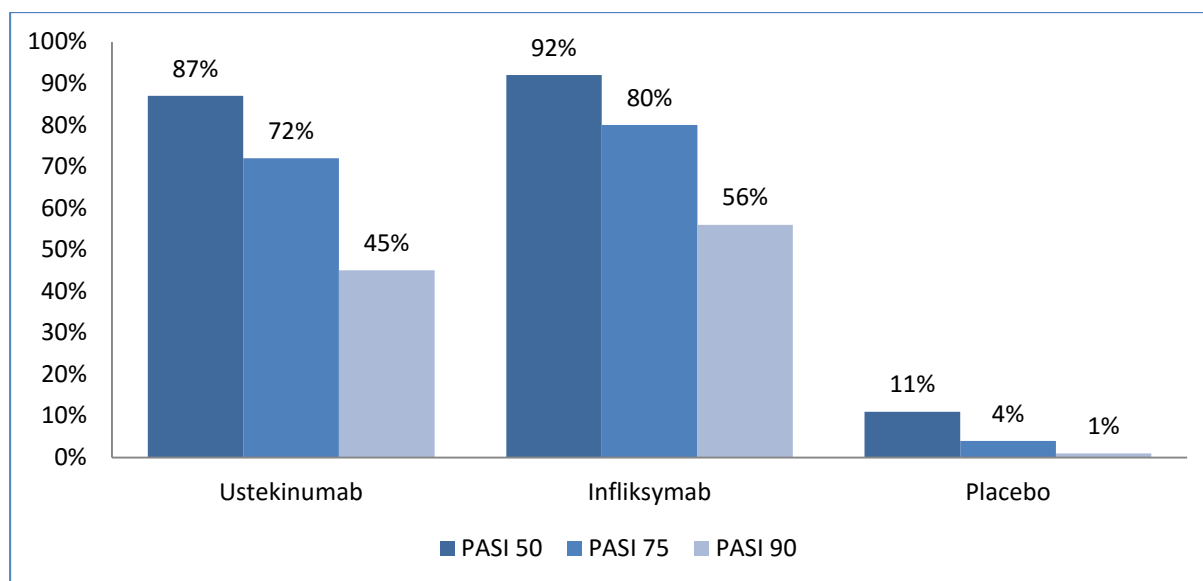
Tabela 81. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab.

| Interwencja   | PASI 50                 | PASI 75                 | PASI 90                 |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model probitowy (95% CrI)</b>                         |                         |                         |                         |
| Ustekinumab   | 0,8706 (0,7826; 0,9348) | 0,7249 (0,5960; 0,8346) | 0,4549 (0,3185; 0,5981) |
| Infliksymab   | 0,9183 (0,8653; 0,9546) | 0,8048 (0,7133; 0,8754) | 0,5576 (0,4379; 0,6659) |
| Leczenie objawowe (placebo)   | 0,1123 (0,0919; 0,1348) | 0,0398 (0,0296; 0,0518) | 0,0067 (0,0044; 0,0097) |
| <b>Korzyść względna (RB) uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model probitowy (95% CrI)</b>                      |                         |                         |                         |
| Ustekinumab vs placebo  | 7,82 (6,49; 9,39)       | 18,52 (13,88; 24,20)    | 69,87 (44,73; 103,00)   |
| Infliksymab vs placebo  | 8,25 (6,90; 9,91)       | 20,59 (15,89; 26,67)    | 85,82 (58,76; 122,30)   |
| Ustekinumab vs infliksymab  | 0,95 (0,86; 1,04)       | 0,90 (0,74; 1,07)       | 0,82 (0,57; 1,15)       |
| <b>NNT, model probitowy (95% CrI)</b>   |                         |                         |                         |
| Ustekinumab vs placebo  | 2 (2; 2)                | 2 (2; 2)                | 3 (2; 4)                |
| Infliksymab vs placebo  | 2 (2; 2)                | 2 (2; 2)                | 2 (2; 3)                |
| Ustekinumab vs infliksymab  | NS                      | NS                      | NS                      |
| <b>Korzyść względna (RB) uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model logitowy dla zmiennej binarnej (95% CrI)</b> |                         |                         |                         |
| Ustekinumab vs placebo  | 8,22 (6,17; 10,87)      | 23,11 (14,11; 36,86)    | 43,39 (13,54; 100,00)   |
| Infliksymab vs placebo  | 8,80 (6,46; 12,05)      | 28,80 (16,57; 50,46)    | 88,16 (25,23; 245,70)   |
| Ustekinumab vs infliksymab  | 0,94 (0,81; 1,04)       | 0,82 (0,54; 1,07)       | 0,61 (0,13; 1,37)       |

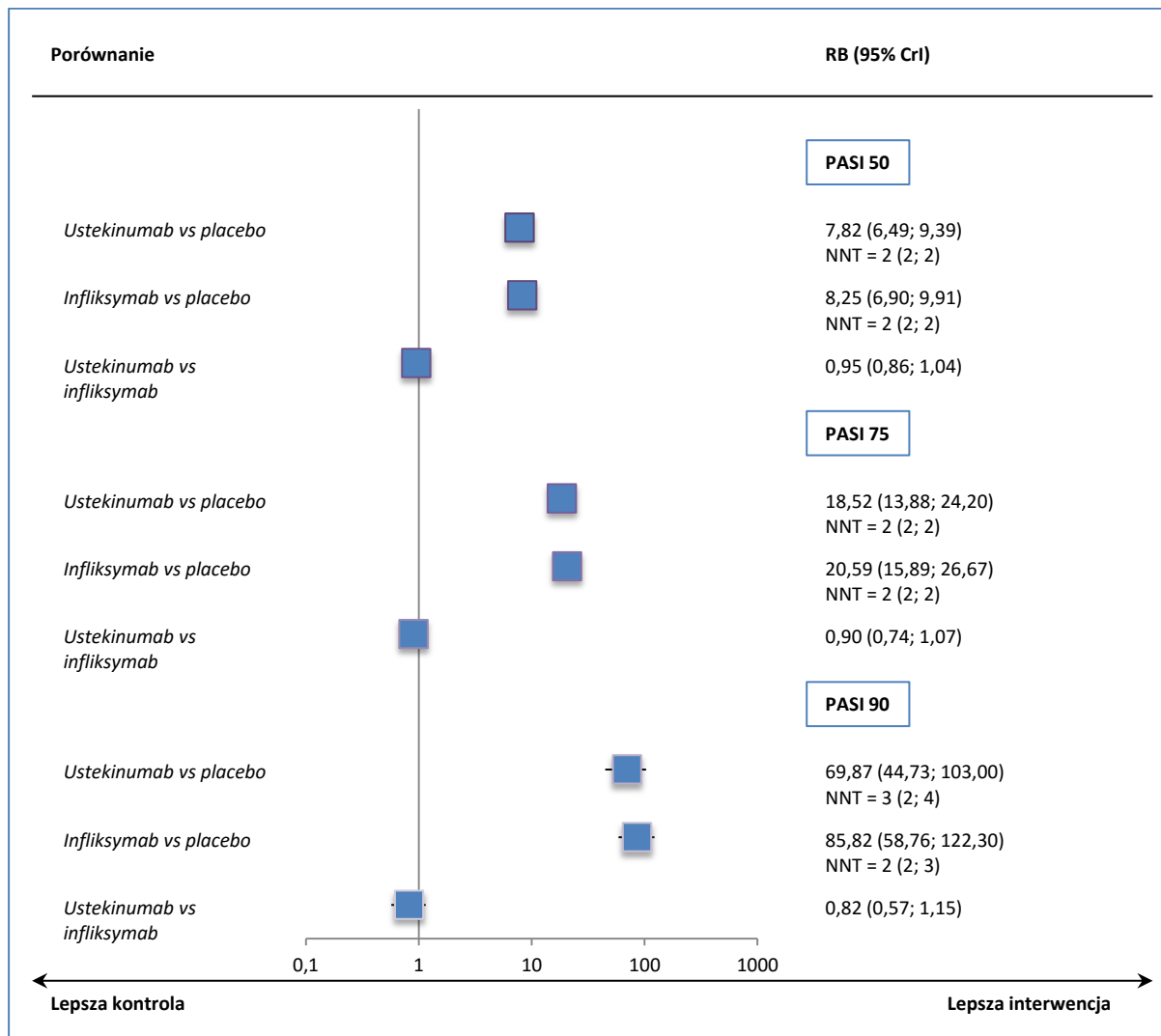
Chorzy otrzymujący infliksymab częściej uzyskiwali co najmniej 75% poprawę PASI – oszacowany w modelu odsetek chorych uzyskujących PASI 75 wyniósł dla tego leku 80% (95% CrI: 71%; 88%). Poprawę PASI 75 uzyskało w przypadku zastosowania ustekinumabu około 72% chorych (95% CrI: 60%; 83%). Nie stwierdzono jednak, by oba te leki różniły się znamienne – korzyść względna uzyskania odpowiedzi PASI 75 w grupie ustekinumabu wobec grupy infliksymabu wyniosła 0,90 (95% CrI: 0,74; 1,07). Brak istotności różnic pomiędzy tymi dwoma lekami potwierdzono również w analizie modelem logitowym (RB = 0,82 [95% CrI: 0,54; 1,07] dla porównania UST vs INF, PASI 75). W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych (prawdopodobieństwo uzyskania PASI 50 oraz

PASI 90) również nie odnotowano znamienych statystycznie wyników. Dla porównania, prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie otrzymującej placebo wynosiło jedynie 4%. Oba leki były znamienne skuteczniejsze wobec placebo. Dane na temat częstości uzyskiwania określonej odpowiedzi PASI w przypadku danego leczenia zobrazowano na wykresie poniżej, na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo uzyskania określonej wartości PASI dla poszczególnych rozpatrywanych porównań.

Wykres 54. Odsetek chorych uzyskujących określoną poprawę PASI po zastosowaniu leków biologicznych lub placebo.



Wykres 55. Prawdopodobieństwo uzyskania określonej odpowiedzi PASI w grupach leków biologicznych w porównaniu do placebo, oraz pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem.



### 1.7.7.2. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych – wyniki uzyskane w modelu MTC (model logitowy *random*) dla porównania poszczególnych leków biologicznych z placebo zestawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając znamienne statystycznie rezultaty.

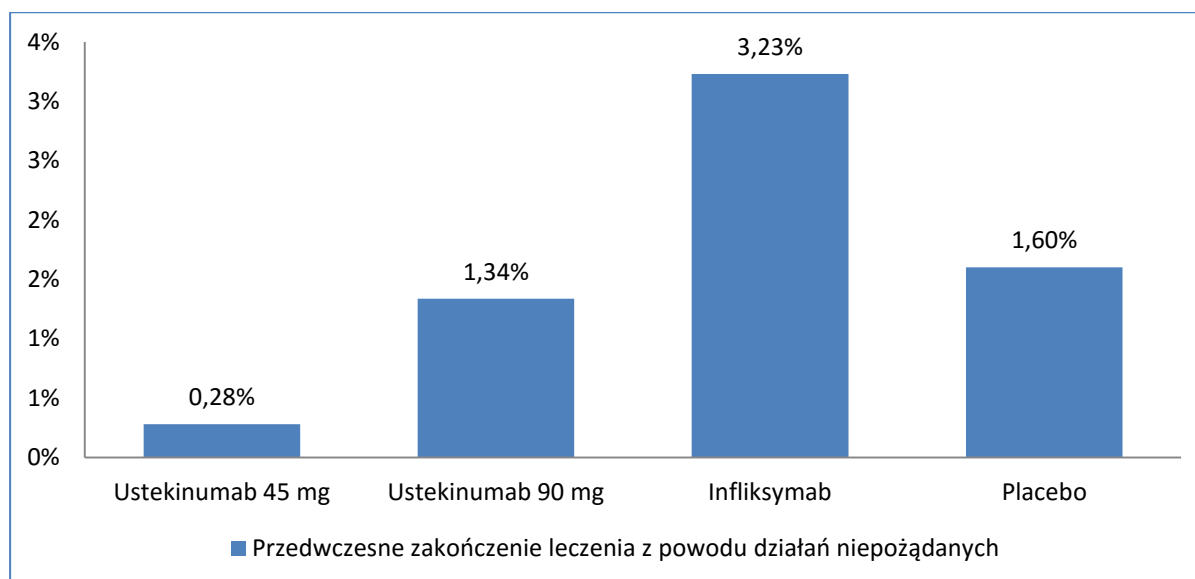
Tabela 82. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego bezpieczeństwa, ustekinumab vs infliksymab.

| Interwencja       | Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych (95% CrI) | RR (95% CrI)             |                          | NNT (95% CrI)       |                     |
|-------------------|---|--------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
|                   |   | vs placebo               | vs infliksymab           | vs placebo          | vs infliksymab      |
| Ustekinumab 45 mg | 0,0028 (0,0002; 0,0118)   | <b>0,17 (0,01; 0,66)</b> | <b>0,10 (0,01; 0,51)</b> | <b>93 (37, 223)</b> | <b>41 (16; 106)</b> |
| Ustekinumab 90 mg | 0,0134 (0,0027; 0,0400)   | 0,85 (0,22; 2,60)        | 0,49 (0,08; 1,73)        | NS                  | NS                  |
| Infliksymab       | 0,0323 (0,0131; 0,0613)   | 2,26 (0,79; 5,31)        | -                        | NS                  | -                   |
| Placebo           | 0,0160 (0,0069; 0,0286)   | -                        | -                        | -                   | -                   |

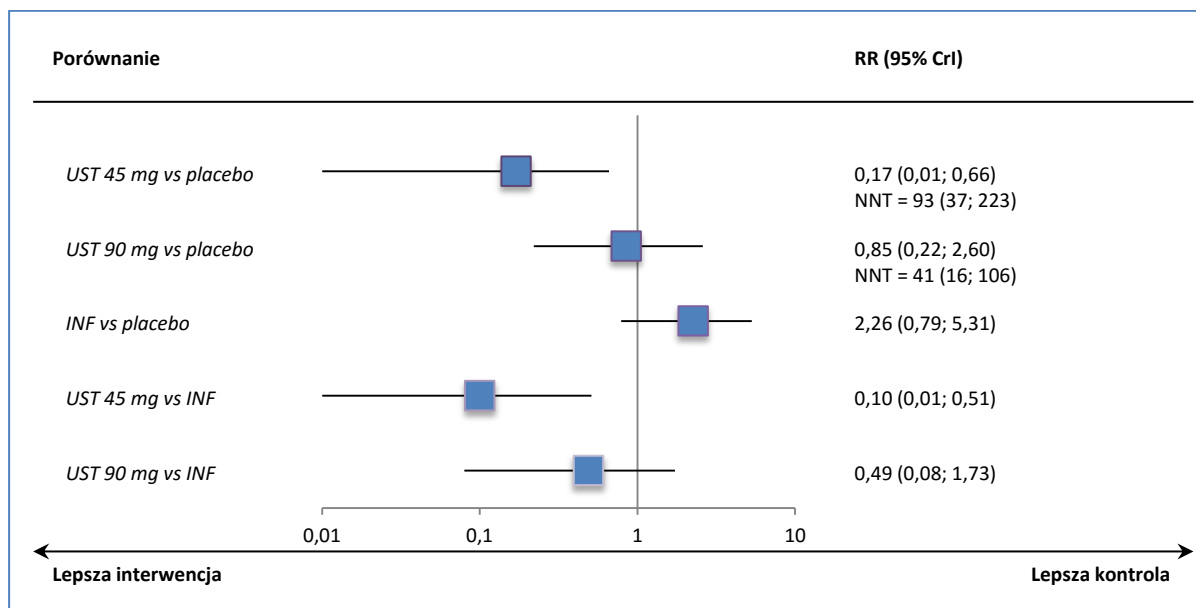
Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia było generalnie niskie w analizowanych grupach terapii. Najmniejsze odnotowano w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg, gdzie wyniosło 0,28% (95% CrI: 0,02%; 1,18%), w dalszej kolejności wśród chorych leczonych ustekinumabem 90 mg (1,34% [95% CrI: 0,27%; 4,0%]) oraz w grupie otrzymującej placebo (1,60% [95% CrI: 0,69%; 2,86%]). Największe ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano wśród chorych otrzymujących infliksymab – wyniosło ono w tej grupie pacjentów 3,23% (95% CrI: 1,31%; 6,13%). Pomimo dużych różnic w prezentowanych odsetkach chorych, istotne statystycznie różnice wykazano jedynie dla ustekinumabu w dawce 45 mg, zarówno wobec placebo: RR = 0,17 (95% CrI: 0,01; 0,66), NNT = 93 (95% CrI: 37; 223), jak również wobec infliksymabu: RR = 0,10 (95% CrI: 0,01; 0,51), NNT = 41 (95% CrI: 16; 106).

Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 56. Odsetek chorych którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu leków biologicznych lub placebo.



Wykres 57. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w grupach leków biologicznych w porównaniu do placebo, oraz pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem.



## 1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie bezpieczeństwa opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Stelara opublikowanej 13 sierpnia 2015 roku (*ChPL Stelara 2015*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej, ból głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu produktu Stelara, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab podczas 7 kontrolowanych badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 4 135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, w tym 3 256 przyjmujących lek przez okres co najmniej 6 miesięcy, 1 482 przez co najmniej 4 lata oraz 838 przez co najmniej 5 lat.

Tabela poniżej przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: *bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), *rzadko* ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), *bardzo rzadko* ( $< 1/10\ 000$ ), *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

*Tabela 83. Lista działań niepożądanych.*

| Klasyfikacja układów i narządów      | Częstość występowania: działanie niepożądane  |
|--------------------------------------|---|
| • Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | <u>Często</u> : zakażenia zęba, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej |



| Klasyfikacja układów i narządów  | Częstość występowania: działanie niepożądane   |
|--|--|
|  | <p><b>Niezbyt często:</b> zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych</p> <p>.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia układu immunologicznego</li> </ul>                             | <p><b>Niezbyt często:</b> reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka).</p> <p><b>Rzadko:</b> ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)</p> <p>.</p>                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia psychiczne</li> </ul>  | <p><b>Niezbyt często:</b> depresja.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia układu nerwowego</li> </ul>                                    | <p><b>Często:</b> zawroty głowy, bóle głowy.</p> <p><b>Niezbyt często:</b> porażenie nerwu twarzowego</p> <p>.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</li> </ul> | <p><b>Często:</b> ból jamy ustnej i gardła.</p> <p><b>Niezbyt często:</b> przekrwienie jamy nosowej</p> <p>.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia żołądka i jelit</li> </ul>                                     | <p><b>Często:</b> biegunka, nudności</p> <p>.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</li> </ul>                           | <p><b>Często:</b> świąd.</p> <p><b>Niezbyt często:</b> łuszczycza krostkowa, złuszczenie skóry</p> <p><b>Rzadko:</b> złuszczające zapalenie skóry.</p>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</li> </ul>              | <p><b>Często:</b> ból pleców, ból mięśni, ból stawów</p> <p>.</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</li> </ul>                    | <p><b>Często:</b> uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p><b>Niezbyt często:</b> odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd).</p> |

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### **Zakażenia**

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów wskaźniki infekcji lub ciężkich infekcji były podobne wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, wskaźnik infekcji wynosił 1,27 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,17 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia dotyczyły 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (5 przypadków

ciężkich infekcji w grupie 616 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,01 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (4 przypadki ciężkich infekcji w grupie 287 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, reprezentujących 9 848 pacjento-lat ekspozycji u 4 135 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,1 roku; 3,2 lat w badaniach nad łuszczycą i 1,0 rok w badaniach nad łuszczycowym zapaleniem stawów. Wskaźnik infekcji wynosił 0,86 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a wskaźnik występowania ciężkich infekcji wyniósł 0,01 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (107 przypadków ciężkich infekcji w grupie 9 848 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje, obejmowały przypadki zapalenia uchyłków, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia płuc, posocznicy, zapalenia wyrostka robaczkowego i zapalenia pęcherzyka żółciowego.

W badaniach klinicznych u pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy równocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

### **Nowotwory złośliwe**

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,16 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 615 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,35 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 287 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,65 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 615 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,70 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 287 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, reprezentujących 9 848 pacjento-lat ekspozycji u 4 135 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,1 roku; 3,2 lat w badaniach nad łuszczycą i 1,0 rok w badaniach nad łuszczycowym zapaleniem stawów.

Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 55 pacjentów z 9 830 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,56 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ta częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana

u pacjentów leczonych ustekinumabem była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 0,92 [95% przedział ufności: 0,69; 1,20], dostosowany do wieku, płci i rasy). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy, odbytnicy i piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,50 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (49 pacjentów w grupie 9 815 pacjento-lat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (4:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej.

### **Reakcje nadwrażliwości**

W kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących stosowania ustekinumabu w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów u < 1% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę.

### **Immunogenność**

W badaniach klinicznych mniej niż 8% pacjentów leczonych ustekinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko ustekinumabowi. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał na ustekinumab, a pojawieniem się odczynu w miejscu wstrzyknięcia leku. Większość pacjentów z obecnością przeciwciał na ustekinumab miało przeciwciała neutralizujące. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów wykazujących dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, jednak obecność przeciwciał nie wyklucza uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

### *Dzieci i młodzież*

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat z łuszczycą plackowatą:

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w badaniu fazy 3 u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat przez 60 tygodni. Stwierdzone w tym badaniu działania niepożądane były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

## **1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA**

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu (Stelara) w populacji dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszcze-

nie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono komunikat bezpieczeństwa dotyczący stosowania produktu Stelara z dnia 7 listopada 2014 roku. W komunikacie tym firma Janssen, we współpracy z EMA oraz URPL, informuje o ryzyku wystąpienia złuszczonego zapalenia skóry i złuszczenia skóry bez innych objawów złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą otrzymujących ustekinumab. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem objawów złuszczonego zapalenia skóry, z zaznaczeniem, iż objawy te mogą nie różnić się od objawów łuszczycy erythrodermalnej, która może rozwinąć się u pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element naturalnego rozwoju choroby. W przypadku zaobserwowania takich objawów należy bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie, a przy podejrzeniu reakcji polekowej przerwać leczenie ustekinumabem. Pacjentów przyjmujących ustekinumab należy poinformować, aby zwracali uwagę na objawy łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry, takich jak zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, a w razie ich stwierdzenia zgłosili się do lekarza (URPL 2014).

Według danych zamieszczonych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 3\%$  w porównaniu z placebo) występującymi podczas stosowania ustekinumabu były: zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy i zmęczenie (FDA 2013). Produkt leczniczy Stelara może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń (bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych) oraz reaktywacji zakażeń utajonych, nie powinien być więc podawany pacjentom z aktywnymi zakażeniami aż do momentu ich ustąpienia lub wyleczenia. Nie jest znane ryzyko rozwoju zakażeń wywołanych prątkami, salmonellą czy podaniem szczepionki przeciwko gruźlicy (BCG, z ang. *Bacillus Calmette-Guérin*), dlatego zleca się przeprowadzanie testów diagnostycznych pod ich kątem. Nie należy podawać ustekinumabu pacjentom z aktywną gruźlicą. U pacjentów z gruźlicą stwierdzoną w wywiadzie lub u chorych z niepotwierdzonym statusem aktywnej gruźlicy należy rozważyć wdrożenie odpowiedniej terapii przeciwgruźliczej przed podaniem produktu leczniczego Stelara. Pacjenci otrzymujący lek powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów gruźlicy w trakcie oraz po zakończeniu leczenia. Terapia produktem leczniczym Stelara, zaliczanym do immunosupresantów, może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów. W czasie badań klinicznych stwierdzono przypadki rozwoju nowotworów. Do najczęściej występujących nowotworów nie będących czerniakami skóry należały nowotwory: prostaty, okrężnicy i piersi oraz czerniak. Według danych zbieranych po dopuszczeniu leku do obrotu u chorych go otrzymujących występowały przypadki reakcji nadwrażliwości,

w tym anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub objawów reakcji nadwrażliwości należy przerwać terapię produktem leczniczym Stelara. W czasie badań klinicznych nad produktem leczniczym stwierdzono jeden przypadek zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*). W razie podejrzenia RPLS należy przerwać leczenie ustekinumabem i wdrożyć odpowiednią terapię. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni otrzymać wszelkie szczepienia zalecane dla ich wieku, zgodnie z aktualnym kalendarzem szczepień. W czasie leczenia pacjenci nie powinni otrzymywać żywych szczepionek. Szczepionki BCG nie należy podawać zarówno w trakcie leczenia jak i przez okres jednego roku przed jego rozpoczęciem lub po przerwaniu leczenia. Należy także zachować ostrożność podczas podawania żywych szczepionek w gospodarstwie domowym chorego ze względu na potencjalne ryzyko ich transmisji na pacjenta. Stosowanie szczepionek inaktywowanych podczas podawania produktu leczniczego Stelara może osłabić ich działanie.

W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczanych w systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem zaznaczono, że według danych zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu, u chorych leczonych ustekinumabem mogą wystąpić zdarzenia sercowo-naczyniowe (*FDA 2012*).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że do najczęstszych działań niepożądanych (obserwowanych u więcej niż 5% pacjentów podczas badań klinicznych) należą zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienie), ból głowy oraz zapalenie nosa i gardła. Większość z tych działań niepożądanych była łagodna w nasileniu i nie wymagała przerwania leczenia. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym spowodowanym stosowaniem produktu leczniczego Stelara była nadwrażliwość (reakcja alergiczna). Ponadto podkreślono, że produktu nie należy stosować u pacjentów z aktywnym zakażeniem. Lekarz może także przerwać leczenie, jeśli zaobserwuje wystąpienie poważnego zakażenia (*EMA 2014*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 2 975 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii ustekinumabem. Do najczęstszych należały: zakażenia i zarażenia (21,8% chorych), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (19,2%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (17,8%) (*EudraVigilance 2015*).

Data ostatniego wyszukiwania: 24 marca 2015 roku.

## 1.10. 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*, w pole wyszukiwania wpisując „ustekinumab OR Stelara”. Wyszukiwanie to przeprowadzono do 25 marca 2015 roku, uzyskując 64 trafienia.

Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nieopisanych (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 lub bezpieczeństwo ustekinumabu. Wykluczano badania przedwcześnie zakończone (*withdrawn*) lub o nieznanym statusie (*unknown*). Włączono jedynie te badania, gdzie populację stanowili chorzy z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) a w przypadku populacji z łuszczycowym zapaleniem stawów wymagano, aby w opisie badania wyraźnie zaznaczono, że włączani chorzy mają również łuszczycę.

W wyniku przeprowadzonej analizy 19 spośród odnalezionych badań spełniało kryteria włączenia. Charakterystykę tych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 84. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu.*

| Numer identyfikacyjny | Tytuł  | Metodyka/Cel  | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja   |
|-----------------------|--|---|--|
| NCT01677598           | A Study to Evaluate Ustekinumab in Clinical Practice in Patients With Plaque Psoriasis in Asia-Pacific Countries   | <b>Metodyka:</b> prospektywne badanie IV fazy bez grupy kontrolnej<br><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej ustekinumabu stosowanego zgodnie z zaleceniami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z łuszczycą plackowatą  | <b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2011.<br><b>Zakończenie:</b> listopad 2013 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).<br><b>Liczba uczestników:</b> 169.<br><b>Sponsor:</b> Johnson & Johnson Pte Ltd.<br>Badanie zakończono, nie opublikowano wyników. |
| 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 | <b>Metodyka:</b> badanie III fazy z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo w okresie terapii dłuższym niż 12 tygodni u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej | <b>Rozpoczęcie:</b> marzec 2012.<br><b>Zakończenie:</b> lipiec 2015 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego – maj 2015).<br><b>Liczba uczestników:</b> 480.<br><b>Sponsor:</b> Janssen Biotech, Inc.<br>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.    |
| NCT02187172           | A phase IV, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of vascular inflammation in psoriasis  | <b>Metodyka:</b> badanie IV fazy z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie grup naprzemiennych, z podwójnym zaślepieniem<br><b>Cel:</b> ocena ustekinumabu w porównaniu do placebo we wpływie na zapalenie naczyń krwionośnych u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią  | <b>Rozpoczęcie:</b> lipiec 2014.<br><b>Zakończenie:</b> czerwiec 2019 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).<br><b>Liczba uczestników:</b> 42.<br><b>Sponsor:</b> University of Pennsylvania.  |



| Numer identyfikacyjny | Tytuł   | Metodyka/Cel  | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja  |
|-----------------------|---|---|---|
|                       |   | łuszczycy; oceniano także wpływ leczenia na aktywność łuszczycy   | Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.  |
| 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) | <b>Metodyka:</b> badanie IV bez grupy kontrolnej, z pojedynczym zaślepieniem (badacze)<br><b>Cel:</b> ocena jakości życia u chorych z łagodną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, leczonych ustekinumabem   | <b>Rozpoczęcie:</b> marzec 2012.<br><b>Zakończenie:</b> grudzień 2014 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).<br><b>Liczba uczestników:</b> 35.<br><b>Sponsor:</b> University of California, San Francisco<br>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.     |
| NCT02074982           | Efficacy of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients With Plaque-type Psoriasis  | <b>Metodyka:</b> badanie III fazy z randomizacją, aktywną kontrolą, w układzie grup równoległych<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do sekukinumabu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej (grupa z ustekinumabem)  | <b>Rozpoczęcie:</b> luty 2014.<br><b>Zakończenie:</b> lipiec 2015 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).<br><b>Liczba uczestników:</b> 676.<br><b>Sponsor:</b> Novartis Pharmaceuticals.<br>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.                        |
| NCT00508547           | A Multicenter, Open Registry of Patients With Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy Including Biologics  | <b>Metodyka:</b> prospektywne badanie obserwacyjne IV fazy z grupą kontrolą<br><b>Cel:</b> długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa ustekinumabu, infliksymabu, innych leków biologicznych oraz standardowej terapii systemowej u chorych z łuszczycą; ustekinumab stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej                                   | <b>Rozpoczęcie:</b> czerwiec 2007.<br><b>Zakończenie:</b> maj 2021 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).<br><b>Liczba uczestników:</b> 12083.<br><b>Sponsor:</b> Centocor Ortho Biotech Services, L.L.C.<br>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.       |
| NCT02054481           | A 48 Weeks Study of Three Different Dose Regimens of BI 655066 Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (Randomised, Dose-ranging, Active-comparator-controlled (Ustekinumab), Double-blind Within Dose Groups of BI 655066)  | <b>Metodyka:</b> badanie II fazy z randomizacją, aktywną kontrolą, w układzie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem<br><b>Cel:</b> porównawcza ocena skuteczności klinicznej ustekinumabu i eksperymentalnego leku BI 655066 u chorych z przewlekłą, umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, z lub bez łuszczycowego zapalenia stawów (grupa z ustekinumabem) | <b>Rozpoczęcie:</b> luty 2014.<br><b>Zakończenie:</b> sierpień 2015 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego – listopad 2014).<br><b>Liczba uczestników:</b> 166.<br><b>Sponsor:</b> Boehringer Ingelheim.<br>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.          |
| NCT02144857           | Effects of Treatment With Biological Agents on Endothelial Glycocalyx, Arterial Elastic Properties, Coronary Flow, Myocardial Deformation and Twisting in Psoriasis. Comparative Study With Patients With CAD or Untreated Hypertension   | <b>Metodyka:</b> badanie IV fazy z randomizacją, aktywną kontrolą, w układzie grup równoległych, z pojedynczym zaślepieniem (badacze)<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej ustekinumabu, ustekinumabu w skojarzeniu z cyklosporyną i etanerceptu u chorych z łuszczycą (grupa z ustekinumabem)  | <b>Rozpoczęcie:</b> styczeń 2013.<br><b>Zakończenie:</b> lipiec 2015 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).<br><b>Liczba uczestników:</b> 120.<br><b>Sponsor:</b> University of Athens.<br>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.                       |
| NCT01848028           | PsoBest - The German Psoriasis Registry   | <b>Metodyka:</b> badanie na podstawie niemieckiego rejestru chorych na łuszczycę lub łuszczycowe zapalenie stawów<br><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej ustekinumabu i innych leków stosowanych w leczeniu łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (grupa z ustekinumabem)   | <b>Rozpoczęcie:</b> styczeń 2008.<br><b>Zakończenie:</b> lipiec 2017 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego - grudzień 2016).<br><b>Liczba uczestników:</b> 3500.<br><b>Sponsor:</b> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.<br>Badanie w toku, trwa rekruta- |

| Numer identyfikacyjny | Tytuł   | Metodyka/Cel   | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja   |
|-----------------------|---|--|--|
| NCT02075697           | Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis (Biobadaderm)  | <p><b>Metodyka:</b> badanie z grupą kontrolną na podstawie hiszpańskiego rejestru chorych na łuszczycę</p> <p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej ustekinumabu i innych leków biologicznych, a także systemowych leków nie biologicznych u chorych z łuszczycą</p>   | <p>cja pacjentów.</p> <p><b>Rozpoczęcie:</b> październik 2008.</p> <p><b>Zakończenie:</b> październik 2020 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 1887.</p> <p><b>Sponsor:</b> Fundación Academia Española de Dermatología</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p> |
| NCT01356758           | Cardiovascular Risk Assessment in Patients With Severe Psoriasis Treated With Biologic Agents   | <p><b>Metodyka:</b> prospektywne badanie z grupą kontrolną</p> <p><b>Cel:</b> ocena ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z ciężką łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie miejscowe ze względów osobistych; w badaniu oceniano również inne leki biologiczne, a także chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry</p> | <p><b>Rozpoczęcie:</b> marzec 2011.</p> <p><b>Zakończenie:</b> sierpień 2015 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego – lipiec 2014).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 90.</p> <p><b>Sponsor:</b> University of Aarhus</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.</p>  |
| NCT01999868           | Efficacy of Ustekinumab (Anti-IL-12/23) Followed by Abatacept (CTLA4-Ig) for the Treatment of Psoriasis Vulgaris (ITN059AI)   | <p><b>Metodyka:</b> badanie II fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z porównaniem w układzie równoległym</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności ustekinumabu vs abatacept w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z łuszczycą (grupa z ustekinumabem)</p>  | <p><b>Rozpoczęcie:</b> luty 2014.</p> <p><b>Zakończenie:</b> grudzień 2017 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 140.</p> <p><b>Sponsor:</b> National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>               |
| 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><b>Metodyka:</b> prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne IV fazy</p> <p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu oraz innych leków stosowanych w leczeniu łuszczycy (biologicznych i niebiologicznych oraz biologicznych anty-TNF)</p>   | <p><b>Rozpoczęcie:</b> luty 2010.</p> <p><b>Zakończenie:</b> kwiecień 2018 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 1000.</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen Biotech, Inc.</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.</p>   |
| NCT01706692           | Long-Term Benefits and Safety of Systemic Psoriasis Therapy: Swiss Registry on the Treatment of Psoriasis With Biologics and Systemic Therapeutics  | <p><b>Metodyka:</b> prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne</p> <p><b>Cel:</b> długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia systemowego i biologicznego u pacjentów z łuszczycą</p>   | <p><b>Rozpoczęcie:</b> lipiec 2011.</p> <p><b>Zakończenie:</b> lipiec 2021 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 500.</p> <p><b>Sponsor:</b> Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies.</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>                            |
| NCT02203032           | A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis and an Inadequate Response to Usteki-      | <p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z porównaniem w układzie równoległym</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu vs guselkumab w</p>   | <p><b>Rozpoczęcie:</b> październik 2014.</p> <p><b>Zakończenie:</b> grudzień 2016 odcięcie danych dla głównego punktu końcowego – sierpień 2016).</p>  |



| Numer identyfikacyjny | Tytuł   | Metodyka/Cel  | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja  |
|-----------------------|---|---|---|
|                       | numab   | leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na ustekinumab (grupa z ustekinumabem)   | <b>Liczba uczestników:</b> 800.<br><b>Sponsor:</b> Janssen Research & Development, LLC.<br>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.   |
| NCT01708603           | A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-2 | <b>Metodyka:</b> badanie III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z porównaniem w układzie równoległym<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu vs brodalumab vs placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej (grupa z ustekinumabem i placebo)                      | <b>Rozpoczęcie:</b> sierpień 2012.<br><b>Zakończenie:</b> wrzesień 2018 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego – wrzesień 2014).<br><b>Liczba uczestników:</b> 1831.<br><b>Sponsor:</b> Amgen.<br>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.                    |
| NCT01708629           | A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Regimens of Brodalumab Compared With Placebo and Ustekinumab in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: AMAGINE-3 | <b>Metodyka:</b> badanie III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z porównaniem w układzie równoległym<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu vs brodalumab vs placebo w leczeniu umiarkowanej (grupa z ustekinumabem)  | <b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2012.<br><b>Zakończenie:</b> październik 2018 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego – sierpień 2014).<br><b>Liczba uczestników:</b> 1881.<br><b>Sponsor:</b> Amgen.<br>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.                 |
| NCT02319759           | A Phase 2a, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis                     | <b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie II fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z porównaniem w układzie równoległym.<br><b>Cel:</b> ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji ustekinumabu vs guselkumab vs placebo u chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (grupa z ustekinumabem i placebo) | <b>Rozpoczęcie:</b> luty 2015.<br><b>Zakończenie:</b> grudzień 2017 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego – lipiec 2017).<br><b>Liczba uczestników:</b> 150.<br><b>Sponsor:</b> Janssen Research & Development, LLC.<br>Nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów. |
| NCT02330380           | Comparative Effectiveness of Psoriasis Treatments on Systemic Inflammation  | <b>Metodyka:</b> prospektywne, pilotażowe, kohortowe badanie obserwacyjne<br><b>Cel:</b> porównanie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu łuszczycy (w tym ustekinumabu) wyrażonej jako zmiana parametrów biochemicznych  | <b>Rozpoczęcie:</b> kwiecień 2013.<br><b>Zakończenie:</b> grudzień 2016 (odcięcie danych dla głównego punktu końcowego).<br><b>Liczba uczestników:</b> 40.<br><b>Sponsor:</b> University Hospital Case Medical Center.<br>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.  |

## 1.11. Wyniki

Włączono łącznie 28 aktualnych opracowań wtórnych oceniających efektywność kliniczną ustekinumabu, w tym 26 oceniających ten lek u chorych z łuszczycą plackowatą: *Armstrong 2014, Chi 2014, Fleming 2014, Gupta 2014, Puig 2014, Sandoval 2014, Schmitt 2014, Tausend 2014, Correr 2013, Galvan-Banqueri 2013, Igarashi 2013, Kumar 2013, Tzellos 2013, Bogaczewicz 2012, Kim 2012, Lamel 2012, Lin 2012, Liu 2014, Lucka 2012, Meng 2014, Reich 2012, Thaler 2012, Wu 2012, Ryan 2011, Szepietowski 2011* i *Tan 2011*. Dwie pozostałe publikacje: *Kyriakou 2013* i *de Vires 2013* oceniały efektywność kliniczną leków biologicznych, w tym ustekinumabu, u chorych z łuszczycą paznokci. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych opisujących wyniki w wyszczególnionych podgrupach. Badania te potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioskowanie na temat efektywności ocenianych schematów leczenia. Z kolei do oceny porównania ustekinumabu z infliksymabem (w dodatkowym wyszukiwaniu) włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizami: *Baker 2012, Lin 2012, Schmitt 2014, Szepietowski 2011*, które prezentowały wyniki porównania pośredniego. Porównanie skuteczności ustekinumabu z infliksymabem wskazywało na mniejszą skuteczność ustekinumabu, jednak ocena istotności statystycznej wyników wskazywała na rozbieżne wnioskowanie w poszczególnych przeglądach. W przeglądzie *Lin 2012* wykazano, że stosowanie ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą szansą (OR) uzyskania PASI 75 w porównaniu do infliksymabu, OR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,82). Z kolei w przeglądzie *Schmitt 2014* przedstawiono wyniki różnicy ryzyka (RD), która w tym przypadku oznacza o ile jest większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 dla jednej interwencji wobec drugiej interwencji. Dla dawki 45 mg ustekinumabu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksymabu, RD = 0,124 (95% CI: 0,071; 0,178), natomiast porównanie infliksymabu z ustekinumabem w większej dawce (90 mg) nie wykazało znamiennej statystycznie różnicy, RD = 0,080 (95% CI: -0,014; 0,174). Natomiast w przeglądzie *Szepietowski 2011* nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem w prawdopodobieństwie uzyskania PASI 75, RB = 0,90 (95% CI: 0,78; 1,03). W przeglądzie *Baker 2012* przedstawiono wyniki metaanalizy danych oceniającej prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w zakresie PGA (ocenianego w skali statycznej) oraz jakości życia (ocenianego w skali DLQI) – dla obydwu punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem.

Analizę kliniczną przeprowadzono w porównaniu do placebo/standardowego leczenia miejscowego i ogólnego na podstawie prób klinicznych z randomizacją, celem oceny wyników w zakresie populacji obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10). W zakresie tej analizy włączano także badania bez randomizacji.

Przeprowadzono także porównanie pośrednie (ze względu na brak badań *head-to-head*) przez wspólny komparator (placebo) z obecnie jedynym refundowanym lekiem biologicznym w tej grupie pacjentów – infliksymabem, przy czym, ze względu na brak danych po stronie infliksymabu, nie była możliwa ocena w populacji z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18.

#### Badania RCT vs placebo – skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 2 badania RCT – *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, w których przez pierwsze 12 tygodni oceniano terapię ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu do placebo. Dodatkowo możliwe było zastosowanie leczenia miejscowego – kremów nawilżających i szamponów, a w *PHOENIX 1* po 76 tygodniu miejscowych kortykosteroidów o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII), kalcyotroprienu i tazarotenu. W dalszym etapie badania *PHOENIX 1* chorzy kontynuowali terapię ustekinumabem: pacjenci z dobrą odpowiedzią na leczenie (PASI ≥ 75 w 28. lub 40. tygodniu) kontynuowali dawkowanie 45 mg i 90 mg co 12 tygodni, natomiast pacjenci z odpowiedzią częściową (PASI 50 do < 75) mieli intensyfikowane dawkowanie leku na co 8 tygodni (niezgodne z zaleceniami ChPL). Z kolei w badaniu *PHOENIX 2* chorzy z PASI ≥ 75 w 28. tygodniu kontynuowali terapię ustekinumabem co 12 tyg. (w uprzednio stosowanej dawce), a pacjenci z PASI 50 do < 75 byli losowo przydzielani do intensyfikacji leku na podania co 8 tygodni lub kontynuacji co 12 tyg. W obu badaniach chorzy nie uzyskujący wystarczającej odpowiedzi (PASI < 50) kończyli terapię ustekinumabem. Całkowity okres obserwacji w obydwu badaniach wyniósł 5 lat, ocenę skuteczności wykonywano do 244 tygodnia (ostatnia dawka), a ocenę bezpieczeństwa do 264 tygodnia (końcowa wizyta kontrolna).

#### Skuteczność kliniczna ustekinumabu w zależności od wyjściowego PASI

Proponowane zmiany w programie lekowym obejmującymi obniżenie kryterium włączenia do programu dotyczące nasilenia procesu łuszczycowego do wartości PASI > 10 (aktualnie PASI > 18). Dodatkowa analiza statystyczna wyników badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* umożliwiła ocenę w podgrupach PASI > 18 oraz ≤ 18 i w populacji ogólnej, uwzględniając dodatkowo dawkowanie ustekinumabu zgodne z masą ciała (45 mg u chorych ≥ 100 kg, 90 mg u chorych > 100 kg). Ogólnie, w dawkach zgodnych z zalecanymi dla masy ciała w okresie 12 tygodni leczenie ustekinumabem było istotnie skuteczniejsze w porównaniu do placebo; w dłuższym okresie stosowania leku stwierdzono utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie na wysokim, stałym poziomie. Ponadto w podgrupie PASI ≤ 18 skuteczność ustekinumabu była podobna i nie niższa niż w grupie chorych aktualnie leczonych w ramach programu lekowego. Wyniki przedstawiono poniżej.

**Populacja ogólna (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z masą ciała):**

- **PASI 50:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 8,16 (95% CI: 6,53; 10,20),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]
- **PASI 75:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 19,11 (95% CI: 12,98; 28,15),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]
- **PASI 90:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RB = 32,75 (95% CI: 17,01; 63,04),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3);  
 [REDACTED]
- **PASI 100:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 74,75 (95% CI: 14,98; 372,91),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 6; 8);  
 [REDACTED]
- **średnia procentowa poprawa PASI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = 72,68 (95% CI: 69,48; 75,87),  $p < 0,0001$ ;  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- **PGA 0:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 73,88 (95% CI: 18,37; 297,18),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6);  
 [REDACTED]
- **PGA 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 14,70 (95% CI: 10,39; 20,80),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
 [REDACTED]
- **PGA 4-5:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RR = 0,04 (95% CI: 0,02; 0,08),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 3; 4);  
 [REDACTED]
- **DLQI 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 12,56 (95% CI: 8,74; 187,04),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]
- **średnia zmiana punktacji DLQI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = -8,39 (95% CI: -10,39; -6,39),  $p < 0,0001$  (poprawa jakości życia);  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

**Wyjściowe PASI ≤ 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z masą ciała) – populacja o którą ma być rozszerzony program lekowy:**

- **PASI 50:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 7,02 (95% CI: 5,30; 9,29),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- **PASI 75:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 21,61 (95% CI: 12,29; 38,01),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- **PASI 90:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RB = 49,88 (95% CI: 16,04; 155,12),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3);  
[REDACTED]
- **PASI 100:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 63,66 (95% CI: 9,00; 450,15),  $p < 0,0001$ , NNT = 6 (95% CI: 5; 8);  
[REDACTED]
- **średnia procentowa poprawa PASI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = 70,69 (95% CI: 66,20; 75,18),  $p < 0,0001$ ;  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- **PGA 0:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 79,76 (95% CI: 11,31; 562,68),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6);  
[REDACTED]
- **PGA 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 13,27 (95% CI: 8,52; 20,66),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- **PGA 4-5:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,08),  $p < 0,0001$ , NNT = 4 (95% CI: 4; 5);  
[REDACTED]
- **DLQI 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 11,60 (95% CI: 7,23; 18,60),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3);  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- **średnia zmiana punktacji DLQI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = -7,78 (95% CI: -8,69; -6,91),  $p < 0,0001$  (poprawa jakości życia);

Wyjściowe PASI > 18 (chorzy z dawkowaniem UST zgodnym z masą ciała) – populacja kwalifikująca się do aktualnego programu lekowego:

- **PASI 50:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 10,09 (95% CI: 6,97; 14,60),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- **PASI 75:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 17,14 (95% CI: 10,02; 29,32),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- **PASI 90:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 24,52 (95% CI: 10,88; 55,29),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3);  
[REDACTED]
- **PASI 100:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 32,43 (95% CI: 6,44; 163,27),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 9);  
[REDACTED]
- **średnia procentowa poprawa PASI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = 74,96 (95% CI: 70,51; 79,41),  $p < 0,0001$ ;  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- **PGA 0:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RB = 34,26 (95% CI: 8,39; 139,90),  $p < 0,0001$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 6);  
[REDACTED]
- **PGA 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED] RB = 17,18 (95% CI: 9,79; 30,17),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 2);  
[REDACTED]
- **PGA 4-5:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RR = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,21),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 3; 3);  
[REDACTED]
- **DLQI 0-1:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: [REDACTED], RB = 13,69 (95% CI: 4,81; 38,92),  $p < 0,0001$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3);  
[REDACTED]  
[REDACTED]

- **średnia zmiana punktacji DLQI:** w 12. tyg., ustekinumab vs placebo: WMD = -9,17 (95% CI: -12,50; -5,84),  $p < 0,0001$  (poprawa jakości życia);

#### Długoterminowa obserwacja chorych z adekwatną odpowiedzią na leczenie

Proponowane zmiany w programie zakładają także wydłużenie czasu leczenia do 104 tygodni (aktualnie do 48 tygodni), u pacjentów z adekwatną odpowiedzią. W badaniu *PHOENIX 1* chorzy z PASI  $\geq 75$  w 40 tygodniu byli ponownie randomizowani do kontynuacji aktualnego leczenia (77 w grupie 45 mg UST i 85 w grupie 90 mg UST) lub do wycofania ustekinumabu (odpowiednio 73 i 87 chorych). Dostępne są wyniki dla 3 lat obserwacji, czyli nawet dłuższej niż proponowana zmiana w programie lekowym (potwierdzone także obserwacją 5-letnią). U chorych uzyskujących adekwatną odpowiedź na leczenie dalsza terapia ustekinumabem wiąże się z dalszą poprawą stanu pacjentów, a korzyść ze stosowania leku utrzymuje się na stałym poziomie w długim okresie terapii, w przeciwieństwie do pacjentów przerywających stosowanie ustekinumabu, u których stwierdza się postępujące pogorszenie stanu i zmniejszenie odpowiedzi w czasie.

- u chorych kontynuujących ustekinumab powyżej 40. tygodnia (N = 162) (*PHOENIX 1*):
  - **PASI 50:** po 3 latach u 96% chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 92% pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
  - **PASI 75:** po 3 latach u 88% chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 72% pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
  - **PASI 90:** po 3 latach u 48% chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 44% pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
  - **PASI 100:** po 3 latach u 22,1% chorych leczonych 45 mg UST i 38,3% pacjentów otrzymujących 90 mg UST, bez względu na masę ciała (*PHOENIX 1*);
  - **mediana procentowej poprawy PASI:** po 3 latach 96% u chorych  $\leq 100$  kg leczonych 45 mg UST i 100% u pacjentów  $> 100$  kg otrzymujących 90 mg UST (*PHOENIX 1*);
  - **PGA 0-1:** po 3 latach u 53% chorych leczonych 45 mg UST i 63% pacjentów otrzymujących 90 mg UST, bez względu na masę ciała (*PHOENIX 1*);
  - **DLQI 0-1:** w 76. tygodniu u 64,0% i 74,7% chorych leczonych odpowiednio 45 mg i 90 mg UST, bez względu na masę ciała, po 3 latach odpowiednio 64,6% i 65,4% (*PHOENIX 1*);
  - **średnia zmiana punktacji DLQI:** w 76. tygodniu -9,1 punktów i -10,0 punktów u chorych leczonych odpowiednio 45 mg i 90 mg UST, bez względu na masę ciała, po 3 latach odpowiednio -8,6 i -9,7 punktów (*PHOENIX 1*);

- **poprawa DLQI o  $\geq 5$  punktów:** w 76. tygodniu u 73,3% i 78,5% chorych leczonych odpowiednio 45 mg i 90 mg UST, bez względu na masę ciała, po 3 latach odpowiednio 70,8% i 78,2% (*PHOENIX 1*);
- **u chorych przerywających ustekinumab w 40. tygodniu (N = 160) (*PHOENIX 1*):**
  - obserwowano postępującą utratę odpowiedzi – ok. 50% chorych utraciło PASI 75 w okresie do 16. tygodni od zakończenia leczenia; po wycofaniu ustekinumabu w okresie do 3 lat obserwacji PASI 50 utrzymała się u 4 (2,5%) chorych, a PASI 75 u 1 (0,6%) chorego;
  - u większości chorych (147, 91,9%) ponownie wprowadzono ustekinumab po 50% utracie poprawy PASI, w okresie do 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia leczenia ustekinumabem 82,7% i 85,4% chorych (odpowiednio dla dawek 45 i 90 mg) uzyskało ponownie PASI 75.

Długookresowe wyniki dla chorych z poprawą PASI >50-75 (bez względu na poprawę DLQI) są dostępne w głównych publikacjach, ale w badaniu *PHOENIX 1* u tych pacjentów wprowadzano intensyfikację dawkowania UST na co 8 tygodni, co stanowi ograniczenie wyników, gdyż jest niezgodne z zalecanym dawkowaniem. W badaniu *PHOENIX 1* przedstawiono wyniki w takiej podgrupie dla okresu od 40. tygodnia. W badaniu *PHOENIX 2* dało się wyróżnić wyniki z 52. tygodnia terapii ustekinumabem podawanym co 12 tygodni u chorych z częściową odpowiedzią w 28. tygodniu terapii.

- **PASI 75:** w 52. tygodniu: 31,3% i 33,3% chorych otrzymujących odpowiednio ustekinumab 45 mg oraz 90 mg co 12 tygodni (*PHOENIX 2*); w 76. tygodniu: odpowiednio 50,9% i 52,0%, po 3 latach: 50,9% i 52,0%, dla ustekinumabu 45 mg i 90 mg podawanego co 8 tygodni (*PHOENIX 1*).

#### Badania RCT va placebo – bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa terapii ustekinumabem podzielono na następujące etapy, wynikające z przebiegu *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*: (1) porównawcza ocena leku z placebo po 12 tygodniach obserwacji; (2) ocena ustekinumabu podawanego w dawce 45 lub 90 mg w okresie od 12. do odpowiednio 76. i 52. tygodnia (w tym faza przejścia z placebo na ustekinumab → kontynuacja aktywnej terapii w obu próbach, oraz faza losowego przerywania leczenia w *PHOENIX 1* i losowej intensyfikacji dawkowania w *PHOENIX 2*); (3) długoterminowa ocena bezpieczeństwa w okresie obserwacji do 5 lat w obu próbach.



**Ustekinumab vs placebo – okres obserwacji: 12 tygodni**

W populacji ogółem stosowanie **ustekinumabu w dawce 45 lub 90 mg** w porównaniu do placebo charakteryzowało się podobnym profilem bezpieczeństwa – nie odnotowano różnic pomiędzy interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, a także wszystkich poszczególnych działań niepożądanych raportowanych po 12 tygodniach obserwacji. Natomiast **ustekinumab podawany w dawce 45 mg** wiązał się z istotnie większą częstością występowania działań niepożądanych ogółem RR = 1,11 (95% CI: 1,01; 1,24), NNH = 18 (95% CI: 10; 351), p = 0,0399, przy znamiennej mniejszym ryzyku zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych, RR = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,64), NNT = 56 (95% CI: 34; 158), p = 0,0099. Różnic takich nie zaobserwowano w przypadku **ustekinumabu w dawce 90 mg**.

**Ocena bezpieczeństwa ustekinumabu na podstawie dodatkowych faz badań RCT – okres obserwacji: od 12 do 52 lub do 76 tygodni**

W trakcie kolejnych faz obu badaniach RCT terapia **ustekinumabem w dawce 45 lub 90 mg** odznaczała się podobnym profilem bezpieczeństwa jak w przypadku fazy z podwójnym zaślepieniem w okresie pierwszych 12 tygodni obserwacji. W dłuższym okresie obserwacji, od 12 do 76 tygodni w próbie *PHOENIX 1* i od 12 do 52 tygodni w próbie *PHOENIX 2*, podawanie ustekinumabu nie zwiększało częstości występowania większości działań niepożądanych, a także nie powodowało wystąpienia nowych działań niepożądanych. Nie zaobserwowano również, aby większa dawka leku wiązała się z większą częstością występowania działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych oraz odsetka terapii przerwanych z powodu działań niepożądanych (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*).

**W badaniu *PHOENIX 2* ustekinumab odznaczał się podobnym jak w populacji ogółem profilem bezpieczeństwa w podgrupie** z odpowiedzią PASI 50 do < 75 w 28. tygodniu, którzy kontynuowali leczenie dawką 45 lub 90 mg podawaną (losowo) co 8 lub 12 tygodni, do 52 tygodnia (faza losowej intensyfikacji dawkowania ustekinumabu). Zwiększenie częstości podawania leku – na co 8 tygodni w porównaniu do zalecanego interwału czasu 12 tygodni, nie prowadziło do zwiększenia toksyczności terapii, jedynie u pacjentów otrzymujących ustekinumab co 8 tygodni częściej obserwowano działania niepożądane ogółem, odpowiednio 72,7% i 63,0% oraz rumień w miejscu iniekcji, 6,5% i 2,5%, natomiast rzadziej raportowano poważne działania niepożądane, odpowiednio u 2,6% i 7,4%. Ponadto w trakcie fazy intensyfikacji dawkowania ustekinumabu (28-52 tygodnie) nie stwierdzono wpływu stosowanej dawki leku (45 lub 90 mg) na częstość występowania działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, podobnie jak w populacji ogółem badania *PHOENIX 2*.

W próbie *PHOENIX 1* wyróżniono podgrupę chorych z PASI 50 do < 75 w 28. tygodniu lub z PASI < 75 w 40. tygodniu, którzy kontynuowali leczenie ustekinumabem z intensyfikacją dawkowania (na co 8 tygodni) do 72 tygodnia obserwacji, ale nie przedstawiono dla niej oceny bezpieczeństwa.

#### **Długookresowa ocena bezpieczeństwa ustekinumabu – okres obserwacji: do 5 lat**

W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* terapię ustekinumabem kontynuowano w okresie obserwacji, który w obu próbach wynosił do 5 lat (począwszy od momentu rozpoczęcia terapii w fazie porównania ustekinumabu z placebo). Długookresowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła profil bezpieczeństwa terapii ustekinumabem odnotowany w trakcie krótszego okresu obserwacji – do 12 tygodni fazy porównania leku z placebo i w kolejnych etapach badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* (do 3 lat obserwacji w *PHOENIX 1*). Niezależnie od dawki (45 lub 90 mg) oraz intensywności jej podawania, co 8 lub co 12 tygodni, wydłużenie stosowania ustekinumabu do 5 lat wiązało się ze stabilnym trendem częstości występowania działań niepożądanych w kolejnych latach terapii (*PHOENIX 2*) i nie prowadziło do pojawienia się nowych działań niepożądanych (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*).

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w przypadku zastosowania ustekinumabu w dawce 45 lub 90 mg wyniosła 214,94 i 206 przypadków na 100 pacjento-lat, odpowiednio w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, a do najczęstszych należały ogółem zakażenia – 82,66 i 79,7 przyp./100 pacjento-lat. Nie zaobserwowano, aby stosowanie ustekinumabu w okresie do 5 lat wiązało się z wysoką częstością występowania działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym, takich jak poważne zakażenia (1,03 i 0,90/100 pacjento-lat odpowiednio w próbach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*), nowotwory (0,45-1,08/100 pacjento-lat, w zależności od rodzaju nowotworu w obu próbach) lub poważne zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (odpowiednio 0,32 i 0,48/100 pacjento-lat). Dodatkowo na profil bezpieczeństwa leku nie miała wpływu zmiana intensyfikacji dawkowania – większość działań niepożądanych występowała z podobną częstością w przypadku podawania leku co 8 tygodni w porównaniu do zalecanego interwału czasu 12 tygodni pomiędzy kolejnymi dawkami.

W trakcie długotrwałego podawania ustekinumabu (do 5 lat) nie zaobserwowano żadnych przypadków reakcji anafilaktycznych lub objawów podobnych do choroby posurowiczej (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*). Podobnie u żadnego chorego nie odnotowano aktywnej gruźlicy lub innych istotnych klinicznie infekcji. Natomiast w analizowanym okresie obserwacji przeciwciała przeciwko ustekinumabowi wystąpiły u 5,2% i 5,4% chorych, odpowiednio w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* (w przypadku pierwszej próby wiadomo, że wszystkie przypadki odnotowano do 3. roku obserwacji), przy czym ich obecność nie miała związku z reakcjami w miejscu podania leku.

#### **Badania bez randomizacji – efektywność praktyczna**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania bez randomizacji oceniające długookresowe stosowanie (w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej) ustekinumabu u chorych z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego – w próbie *Puig 2015* do 156 tygodni, a w badaniu *Talamonti 2014* do 104 tygodni. Do badań tych włączono chorych z PASI > 10, odzwierciedlając zatem łączną populację w proponowanym programie lekowym, umożliwiając jednocześnie ocenę powyżej 48 tygodni (zgodnie z proponowanym wydłużeniem programu). W badaniach wyróżniono dodatkowo podgrupy pacjentów z wcześniejszą nieskutecznością blokerów TNF alfa, potwierdzając skuteczność ustekinumabu także w tej populacji.

W ramach oceny skuteczności w badaniach odnotowano:

- **PASI 50:** po 28 tyg. terapii u 79% chorych z badania *Puig 2015* i u 97% pacjentów z badania *Talamonti 2014*; po 52 tyg. odsetki te wyniosły odpowiednio 96% oraz 99%, w 104. tygodniu wyniosły 88% i 98%; a w najdłuższym, 156-tygodniowym okresie obserwacji w próbie *Puig 2015* PASI 50 odnotowano u 87% chorych;
- **PASI 75:** po 28 tyg. leczenia u 64% pacjentów w próbie *Puig 2015* i 90% chorych z badania *Talamonti 2014*; w 52. tyg. leczenia u około 82% chorych w badaniu *Puig 2015* i około 90% chorych z badania *Talamonti 2014*; w 104. tyg. terapii wartość ta utrzymywała się na podobnym poziomie lub obserwowano jej wzrost, odpowiednio 83% i 98%; w 3-letnim okresie obserwacji w próbie *Puig 2015* odsetek ten wyniósł 74%;
- **PASI 90:** po 28. tyg. terapii u 58% (*Puig 2015*) i 76% (*Talamonti 2014*); w 52. tyg. odpowiednio 78% i 81%; po 104 tygodniach leczenia wartość ta wyniosła 90% w próbie *Talamonti 2014* i 63% w badaniu *Puig 2015* – w tym drugim badaniu po 3 latach leczenia odsetek nadal utrzymywał się na wysokim poziomie 65%;
- **średnia wartość PASI:** po 28. tyg. terapii uległa redukcji z 15,80 (SD: 6,30) pkt do 4,10 (SD: 5,80) pkt (*Puig 2015*) i z 15,90 (SD: 8,80) pkt do 1,79 (SD: 3,27) (*Talamonti 2014*); w 104. tyg. leczenia obserwowano dalszą poprawę, odpowiednio do 2,70 (SD: 4,70) pkt i 0,80 (SD: 2,01) pkt; w najdłuższym 156-tygodniowym okresie obserwacji w próbie *Puig 2015* stwierdzono zmniejszenie tej wartości do 1,8 (SD: 3,00);
- **całkowita poprawa punktacji – PASI 100:** u 45 (73,8%) chorych w 104. tygodniu badania *Talamonti 2014*.

W badaniach *Puig 2015* oraz *Talamonti 2014* ustekinumab był dobrze tolerowany, a działania niepożądane występujące w trakcie leczenia miały łagodne nasilenie i nie wymagały hospitalizacji, ani nie skutkowały przerwaniem leczenia. W obu próbach odnotowano niewielką częstość występowania zakażeń, odpowiednio 13,4% i 13,9%. W czasie obserwacji w próbie *Puig 2015* odnotowano jeden

zgon wskutek niewyrównanej POChP i zastoinowej niewydolności serca; w próbie *Talamonti 2014* nie odnotowano zgonów.

#### Ustekinumab vs infliksymab – porównanie pośrednie (MTC)

Porównanie pośrednie ustekinumabu oraz infliksymabu przez wspólny komparator (placebo), przeprowadzono na podstawie 8 badań z randomizacją: po stronie ustekinumabu były to próby *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*, natomiast po stronie infliksymabu – *Chaudhari 2001*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *SPIRIT*, *Torii 2010*, *Yang 2012*.

Obliczone w porównaniu pośrednim prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w grupie ustekinumabu wyniosło 72% (95% CrI: 60%; 83%), natomiast w przypadku infliksymabu – 80% (95% CrI: 71%; 88%), różnice nie osiągnęły jednak progu istotności statystycznej: RB = 0,90 (95% CrI: 0,74; 1,07). Podobne wyniki odnotowano w przypadku PASI 50: 87% (95% CrI: 78%; 93%) vs 92% (95% CrI: 87%; 95%), RB = 0,95 (95% CrI: 0,86; 1,04) oraz PASI 90: 45% (95% CrI: 32%; 60%) vs 56% (95% CrI: 44%; 67%), RB = 0,82 (95% CrI: 0,57; 1,15).

Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, rozpatrywane w ramach analizy bezpieczeństwa, było ogólnie niskie w analizowanych grupach terapii. Najmniejsze odnotowano w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg, gdzie wyniosło 0,28% (95% CrI: 0,02%; 1,18%), w dalszej kolejności wśród chorych leczonych ustekinumabem 90 mg: 1,34% (95% CrI: 0,27%; 4,0%), placebo: 1,60% (95% CrI: 0,69%; 2,86%), natomiast wśród chorych otrzymujących infliksymab - 3,23% (95% CrI: 1,31%; 6,13%). Istotnie statystycznie różnice wykazano pomiędzy grupą otrzymującą ustekinumab w dawce 45 mg zarówno wobec placebo: RR = 0,17 (95% CrI: 0,01; 0,66), NNT = 93 (95% CrI: 37; 223), jak również wobec infliksymabu: RR = 0,10 (95% CrI: 0,01; 0,51), NNT = 41 (95% CrI: 16; 106).

Tabela 85. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: ustekinumab vs placebo; badania PHOENIX 1 i 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 50 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna              |                |                      |                     |                              |                |                      |         |  |                      |                |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ■                    | ■       | RB = 8,16 (6,53; 10,20); p < 0,0001    | NNT = 2 (2; 2)       | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Poprawa kliniczna PASI 50 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18 |                |                      |                     |                              |                |                      |         |  |                      |                |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ■                    | ■       | RB = 7,02 (5,30; 9,29); p < 0,0001     | NNT = 2 (2; 2)       | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Poprawa kliniczna PASI 75 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna              |                |                      |                     |                              |                |                      |         |  |                      |                |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ■                    | ■       | RB = 19,11 (12,98; 28,15); p < 0,0001  | NNT = 2 (2; 2)       | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Poprawa kliniczna PASI 75 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18 |                |                      |                     |                              |                |                      |         |  |                      |                |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ■                    | ■       | RB = 21,61 (12,29; 38,01); p < 0,0001  | NNT = 2 (2; 2)       | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Poprawa kliniczna PASI 90 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna              |                |                      |                     |                              |                |                      |         |  |                      |                |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ■                    | ■       | RB = 32,75 (17,01; 63,04); p < 0,0001  | NNT = 3 (3; 3)       | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Poprawa kliniczna PASI 90 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18 |                |                      |                     |                              |                |                      |         |  |                      |                |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ■                    | ■       | RB = 49,22 (13,64; 180,51); p < 0,0001 | NNT = 3 (3; 3)       | ⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Poprawa kliniczna PASI 100 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna             |                |                      |                     |                              |                |                      |         |  |                      |                |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ■                    | ■       | RB = 74,75                             | NNT = 6              | ⊕⊕⊕⊕<br>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)     |                 |           |
| Poprawa kliniczna PASI 100 (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18                              |                |                      |                     |                              |                |                      |         |   |                          |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████               | ██████  | <b>RB = 63,66</b><br>(9,00; 450,15);<br>p < 0,0001  | <b>NNT = 6</b><br>(5; 8) | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Średnia procentowa zmiana punktacji PASI (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna                             |                |                      |                     |                              |                |                      |         |   |                          |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 673                  | 653     | <b>MD = 72,68</b><br>(69,48; 75,87);<br>p < 0,0001  | ND                       | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Średnia procentowa zmiana punktacji PASI (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18                |                |                      |                     |                              |                |                      |         |   |                          |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 354                  | 359     | <b>MD = 70,69</b><br>(66,20; 75,18);<br>p < 0,0001  | ND                       | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna              |                |                      |                     |                              |                |                      |         |   |                          |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████               | ██████  | <b>RB = 73,88</b><br>(18,37; 297,18);<br>p < 0,0001 | <b>NNT = 5</b><br>(4; 6) | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18 |                |                      |                     |                              |                |                      |         |   |                          |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████               | ██████  | <b>RB = 79,76</b><br>(11,31; 562,68);<br>p < 0,0001 | <b>NNT = 5</b><br>(4; 6) | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                      |         |   |                          |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████               | ██████  | <b>RB = 14,70</b><br>(10,39; 20,80);<br>p < 0,0001  | <b>NNT = 2</b><br>(2; 2) | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>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 w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18              |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                 |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████                          | ██████                          | <b>RB = 13,27</b><br><b>(8,52; 20,66);</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>NNT = 2</b><br><b>(2; 2)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy ogólnej wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna                                 |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                 |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████                          | ██████                          | <b>RR = 0,02</b><br><b>(0,02; 0,06);</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>   | <b>NNT = 3</b><br><b>(3; 3)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy ogólnej wg wskaźnika PGA (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); PASI ≤ 18  |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                 |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████████                      | ██████                          | <b>RR = 0,01</b><br><b>(0,00; 0,06);</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>   | <b>NNT = 3</b><br><b>(3; 4)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Klinicznie istotna poprawa wyniku wskaźnika DLQI (12 tygodni; ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna   |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                 |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 452/655<br>(69,0%) <sup>†</sup> | 131/653<br>(20,1%) <sup>†</sup> | <b>RB = 3,44</b><br><b>(2,93; 4,04);</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>   | <b>NNT = 3</b><br><b>(2; 3)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Klinicznie istotna poprawa wyniku wskaźnika DLQI (12 tygodni; ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna   |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                 |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 487/651<br>(74,8%) <sup>†</sup> | 131/653<br>(20,1%) <sup>†</sup> | <b>RB = 3,73</b><br><b>(3,18; 4,37);</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>   | <b>NNT = 2</b><br><b>(2; 2)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); populacja ogólna              |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                 |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████                          | ██████                          | <b>RB = 12,56</b><br><b>(8,74; 18,04);</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>NNT = 2</b><br><b>(2; 3)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> vs placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18 |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                 |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | ██████                          | ██████                          | <b>RB = 11,60</b><br><b>(7,23; 18,60);</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>NNT = 2</b><br><b>(2; 3)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>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)                |                     |           |
| Średnia zmiana punktacji DLQI (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> v placebo); populacja ogólna              |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                     |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 669                             | 649                             | <b>MD = -8,39</b><br><b>-10,39; -6,39);</b><br><b>p &lt; 0,001</b> | ND                                  | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Średnia zmiana punktacji DLQI (12 tygodni; ustekinumab w dawce zgodnej z masą ciała <sup>^</sup> v placebo); chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18 |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                     |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 353                             | 356                             | <b>MD = -7,78</b><br><b>(-8,69; -6,86);</b><br><b>p &lt; 0,001</b> | ND                                  | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Liczba i odsetek zgonów (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna   |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                     |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 1/411<br>(0,2%) <sup>†</sup>    | 0/410<br>(0,0%)                 | RR = 2,99<br>(0,25; 36,36);<br>NS                                  | NS                                  | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Przynajmniej jedno działanie niepożądane (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna  |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                     |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 364/664<br>(54,8%) <sup>†</sup> | 327/665<br>(49,2%) <sup>†</sup> | <b>RR = 1,11</b><br><b>(1,01; 1,24);</b><br><b>p = 0,0399</b>      | <b>NNH = 18</b><br><b>(10; 351)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Przynajmniej jedno działanie niepożądane (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna  |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                     |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 328/666<br>(49,2%) <sup>†</sup> | 327/665<br>(49,2%) <sup>†</sup> | RR = 1,00<br>(0,90; 1,12);<br>p = 0,9776                           | NS                                  | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna                          |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                     |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 2/664<br>(0,3%) <sup>†</sup>    | 14/665<br>(2,1%) <sup>†</sup>   | <b>RR = 0,14</b><br><b>(0,03; 0,63);</b><br><b>p = 0,0099</b>      | <b>NNT = 56</b><br><b>(34; 158)</b> | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna                          |                |                      |                     |                              |                |                                 |                                 |  |                                     |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 10/666<br>(1,5%) <sup>†</sup>   | 14/665<br>(2,1%) <sup>†</sup>   | RR = 0,71<br>(0,32; 1,59);<br>p = 0,4103                           | NS                                  | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>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) |                     |           |
| Poważne działania niepożądane (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                      |                |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 10/664 (1,5%)†       | 10/665 (1,5%)† | RR = 1,00 (0,42; 2,39); p = 0,9965 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Poważne działania niepożądane (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                      |                |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 9/666 (1,4%)†        | 10/665 (1,5%)† | RR = 0,90 (0,37; 2,20); p = 0,8146 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Ból stawów (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna                    |                |                      |                     |                              |                |                      |                |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 21/664 (3,2%)†       | 19/665 (2,9%)† | RR = 1,11 (0,60; 2,04); p = 0,7444 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Ból stawów (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna                    |                |                      |                     |                              |                |                      |                |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 16/666 (2,4%)†       | 19/665 (2,9%)† | RR = 0,84 (0,44; 1,62); p = 0,6046 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Kaszel (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna                        |                |                      |                     |                              |                |                      |                |                                    |                      |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 3/409 (0,7%)†        | 7/410 (1,7%)†  | RR = 0,43 (0,12; 1,51)             | NS                   | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Kaszel (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna                        |                |                      |                     |                              |                |                      |                |                                    |                      |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 4/411 (1,0%)†        | 7/410 (1,7%)†  | RR = 0,57 (0,18; 1,81)             | NS                   | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Ból głowy (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna                     |                |                      |                     |                              |                |                      |                |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 33/664 (5,0%)†       | 23/665 (3,5%)† | RR = 1,44 (0,85; 2,42); p = 0,1731 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>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) |                 |           |
| Ból głowy (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna                          |                |                      |                     |                              |                |                      |                  |                                    |                      |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 32/666 (4,8%)†       | 23/665 (3,5%)†   | RR = 1,39 (0,82; 2,35); p = 0,2199 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Zapalenie śluzówki nosa i gardła (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna   |                |                      |                     |                              |                |                      |                  |                                    |                      |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 56/664 (8,4%)†       | 51/665 (7,7%)†   | RR = 1,10 (0,76; 1,58); p = 0,6090 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Zapalenie śluzówki nosa i gardła (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna   |                |                      |                     |                              |                |                      |                  |                                    |                      |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 49/666 (7,4%)†       | 51/665 (7,7%)†   | RR = 0,96 (0,66; 1,40); p = 0,8296 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                      |                  |                                    |                      |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 36/664 (5,4%)†       | 30/665 (4,5%)†   | RR = 1,20 (0,75; 1,93); p = 0,4456 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                      |                  |                                    |                      |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 28/666 (4,2%)†       | 30/665 (4,5%)†   | RR = 0,93 (0,56; 1,54); p = 0,7845 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Zakażenia ogółem (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna                   |                |                      |                     |                              |                |                      |                  |                                    |                      |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 168/664 (25,3%)†     | 150/665 (22,6%)† | RR = 1,12 (0,93; 1,36); p = 0,2402 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka | krytyczna |
| Zakażenia ogółem (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna                   |                |                      |                     |                              |                |                      |                  |                                    |                      |                 |           |
| 2   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 158/666 (23,7%)†     | 150/665 (22,6%)† | RR = 1,05 (0,87; 1,28); p = 0,6123 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>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) |                     |           |
| Poważne zakażenia (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna                       |                |                      |                     |                              |                |                      |                    |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 0/664 (0%)†          | 3/665 (0,5%)†      | RR = 0,25 (0,03; 2,23); p = 0,2149 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Poważne zakażenia (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna                       |                |                      |                     |                              |                |                      |                    |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 3/666 (0,5%)†        | 3/665 (0,5%)†      | RR = 1,00 (0,20; 4,93); p = 0,9988 | NS                   | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>wysoka     | krytyczna |
| Nowotwory skóry (ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna                         |                |                      |                     |                              |                |                      |                    |                                    |                      |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 0/409 (0,0%)†        | 1/410 (0,2%)†      | RR = 0,33 (0,03; 4,05); NS         | NS                   | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Nowotwory skóry (ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna                         |                |                      |                     |                              |                |                      |                    |                                    |                      |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 1/411 (0,2%)†        | 1/410 (0,2%)†      | RR = 1,00 (0,10; 9,54); NS         | NS                   | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ustekinumab 45 mg vs placebo), populacja ogólna         |                |                      |                     |                              |                |                      |                    |                                    |                      |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 6/409 (1,5%)†        | 1/410 (0,2%)†      | RR = 6,01 (0,96; 37,96); NS        | NS                   | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ustekinumab 90 mg vs placebo), populacja ogólna         |                |                      |                     |                              |                |                      |                    |                                    |                      |                     |           |
| 1  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 6/411 (1,5%)†        | 1/410 (0,2%)†      | RR = 5,99 (0,95; 37,77); NS        | NS                   | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku (ustekinumab vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                      |                    |                                    |                      |                     |           |
| 2  | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 88/10191 (0,9%)**    | 104/30982 (0,3%)** | RR = 2,47 (1,86; 3,28); p < 0,0001 | NNH = 196 (143; 313) | ⊕⊕⊕⊕⊕<br>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) |                     |           |
| Normalizacja stężenia białka CRP (12 tygodni, ustekinumab 45 mg vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                               |                               |                                     |                      |                     |           |
| 1   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 28/77<br>(36,4%) <sup>†</sup> | 17/77<br>(22,1%) <sup>†</sup> | RB = 1,647<br>(0,997; 2,761);<br>NS | NS                   | ⊕⊕⊕⊕<br>umiarkowana | krytyczna |
| Normalizacja stężenia białka CRP (12 tygodni, ustekinumab 90 mg vs placebo); populacja ogólna |                |                      |                     |                              |                |                               |                               |                                     |                      |                     |           |
| 1   | RCT            | brak                 | brak                | brak                         | brak           | 31/76<br>(40,8%) <sup>†</sup> | 17/77<br>(22,1%) <sup>†</sup> | RB = 1,85<br>(1,14; 3,06);<br>IS    | NNT = 6<br>(4; 25)   | ⊕⊕⊕⊕<br>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, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>†</sup> n/N (%);

\*\* liczba wkłuć, po których zaobserwowano reakcję skórą w miejscu iniekcji/całkowita liczba wkłuć (%);

<sup>^</sup> UST w dawce 45 mg podawany chorym o masie ciała ≤ 100 kg, UST 90 mg u chorych > 100 kg.

## 1.12. Dyskusja

Prezentowana analiza miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w programie lekowym, czyli objęcie refundacją chorych z wyjściowym nasileniem choroby według wskaźnika PASI > 10 do 18 oraz wydłużeniem czasu leczenia do 104 tygodni u pacjentów z adekwatną odpowiedzią na leczenie.

W tak zdefiniowanej populacji chorych w bazach informacji medycznych wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją oraz badań bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez), dotyczących ustekinumabu stosowanego w zarejestrowanym schemacie leczenia – w dawkach 45 lub 90 mg, podawanych co 12 tygodni. Włączano badania umożliwiające ocenę w zdefiniowanych podgrupach pacjentów. W ramach analizy uwzględniono dwa komparatory, pierwszym było placebo i/lub standardowe leczenie na podstawie bezpośrednich prób z randomizacją, z wyróżnieniem populacji nie objętej obecnie refundacją ustekinumabu – z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10). W przypadku tej oceny uwzględniono również analizę badań bez randomizacji. Przeprowadzono także porównanie pośrednie z obecnie jedynym refundowanym lekiem biologicznym w tej grupie pacjentów – infliksymabem, przy czym, ze względu na brak danych po stronie infliksymabu nie była możliwa ocena w populacji z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18.

Analizę rozpoczęto od wyszukania przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną ustekinumabu. Dodatkowo wykonano przegląd doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych związanych z leczeniem łuszczycy celem identyfikacji nieopublikowanych danych do odnalezionych badań klinicznych, a także przegląd aktualnie trwających badań w bazie *clinicaltrials.gov*.

W wyniku strategii wyszukiwania odnaleziono 2 poprawnie zaprojektowane badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które porównywały ustekinumab z placebo w okresie 12 tygodni leczenia, oraz oceniały stosowanie tego leku w dłuższym okresie obserwacji w ramach kolejnych faz bez podwójnego zaślepienia: *PHOENIX 1* (publikacje *Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012* i *Kimball 2013*) i *PHOENIX 2* (publikacje *Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011* i *Langley 2014*). Zidentyfikowano także 4 doniesienia konferencyjne do badania *PHOENIX 1*: *Bissonnette 2010, Kimball 2010, Gordon 2011* oraz *Leonardi 2011*. Ponieważ w publikacjach oraz doniesieniach konferencyjnych dane prezentowano w sposób uniemożliwiający ocenę ustekinumabu dokładnie w założonej populacji (brak wyników w podgrupach z wyjściową wartością PASI w zakresie od 10 do 18), zwrócono się do Podmiotu Odpowiedzialnego z prośbą o udostępnienie dodatkowych analiz statystycznych przepro-

wadzonych na danych surowych. Materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny pozwoliły wyodrębnić chorych otrzymujących prawidłową dawkę ustekinumabu w stosunku do ich masy ciała, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego PASI w trzech punktach czasowych badania: 12., 28. oraz 40. tygodniu. Dane te wykorzystano jako główne źródło informacji na temat efektywności ustekinumabu, niemniej jednak wyniki w oparciu o opublikowane dane również zostały przedstawione w załączniku do niniejszej analizy. Dostarczone wyniki pozwoliły także na oszacowanie odsetków pacjentów z PASI 50-75 oraz poprawą DLQI o  $\geq 5$  punktów.

Ponieważ w strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczenia ze względu na rodzaj badania w wyniku jej zastosowania odnaleziono również 28 aktualnych (opublikowanych w 2011 roku lub później) przeglądów systematycznych dotyczących ogółem leków biologicznych lub bezpośrednio ustekinumabu stosowanego w terapii łuszczycy plackowatej. Wszystkie przeglądy systematyczne, pomimo iż różne pod względem celu analizy, potwierdziły trafność wyszukiwania, gdyż włączały badania RCT uwzględnione w raporcie i nie odnaleziono w nich żadnego badania, które spełniałoby kryteria włączenia a nie zostało opisane przez autorów niniejszej analizy.

Badania *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* przeprowadzono w kilku etapach, co umożliwiło ocenę ustekinumabu w porównaniu z placebo po 12 tygodniach leczenia, a także ocenę różnych strategii stosowania tego leku w dłuższym okresie obserwacji – do 5 lat, określających wpływ przerwania lub kontynuowania terapii oraz intensyfikacji dawkowania (skrócenie interwału czasu pomiędzy kolejnymi dawkami leku z 12 do 8 tygodni) na uzyskiwane efekty terapeutyczne. Wyniki pierwszego etapu obu prób klinicznych potwierdziły skuteczność kliniczną ustekinumabu – po 12 tygodniach obserwacji terapia tym lekiem w dawce 45 lub 90 mg w porównaniu do placebo skutkowała istotnie statystycznie większą poprawą wskaźnika PASI oraz zwiększała odsetek chorych uzyskujących określoną poprawę kliniczną PASI (50%, 75%, 90% lub 100%). Wyższość ustekinumabu nad komparatorem potwierdzono istotnie większymi odsetkami chorych wykazujących całkowity brak objawów łuszczycy w ocenie badacza, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby. Co istotne, odnotowana poprawa wskaźników klinicznych wpływała na subiektywną poprawę jakości życia chorych oraz zmniejszenie lęku i depresji towarzyszącej łuszczycy. Wysoką skuteczność ustekinumabu uzyskano przy dobrym profilu bezpieczeństwa obu stosowanych dawek. Terapia tym lekiem skutkowała wystąpieniem działań niepożądanych u ponad połowy chorych (istotnie częściej w przypadku zastosowania dawki 45 mg leku w porównaniu do placebo), jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych była niewielka, poza zakażeniami które raportowano u większego odsetka pacjentów – u około 22-31%, i we wszystkich porównanych nie różniła się znamienne względem komparatora.

Terapia ustekinumabem wykazywała skuteczność kliniczną również w przypadku chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  (w tym z prawidłowym dawkowaniem leku uwzględniającym masę ciała chorych), a w więc w podgrupie docelowej, o którą planowane jest rozszerzenie programu lekowego. Wyniki włączonych badań RCT z okresu 12 tygodni leczenia w porównaniu do placebo w grupie chorych z PASI  $\leq 18$  wskazują na podobny efekt kliniczny ustekinumabu, jak w populacji ogółem. W kolejnych punktach czasowych badania (28. oraz 40. tydzień) efekt kliniczny ustekinumabu utrzymywał się na podobnym poziomie, a w przypadku niektórych punktów końcowych (np. uzyskanie określonej poprawy PASI) obserwowano zwiększenie tego efektu.

Informacje na temat utrzymywania się efektywności ustekinumabu w dłuższym okresie stosowania lub przy przerwaniu leczenia u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie odnaleziono w badaniu *PHOENIX 1*. W 40. tygodniu tego badania chorzy dobrze reagujący na terapię ustekinumabem, uzyskujący poprawę PASI  $\geq 75$  w 28. i 40. tygodniu poddawani byli ponownej randomizacji: kontynuowali stosowanie leku bez zmiany dawki albo przerywali terapię. U pacjentów kontynuujących terapię ustekinumabem skuteczność leku utrzymywała się na podobnym poziomie w okresie do 5 lat obserwacji (u ok. 80% chorych PASI 75 utrzymała się do 5 lat). Z kolei u chorych przerywających terapię utrata odpowiedzi PASI 75 wystąpiła u ponad połowy chorych już w okresie do 16 tygodni po wycofaniu leczenia. Większość z tych chorych (ponad 80%) uzyskała ponownie PASI 75 w okresie do 12 tygodni od wznowienia terapii ustekinumabem. Ponowne rozpoczęcie terapii ustekinumabem u chorych dobrze odpowiadających na wcześniejsze stosowanie tego leku może się wiązać z szybkim uzyskaniem poprawy klinicznej. Dobra odpowiedź w 28. oraz 40. tygodniu terapii może więc prognozować korzyści z dalszego leczenia, a biorąc pod uwagę poprawę jakości życia związaną z ustąpieniem objawów choroby, wydłużenie okresu leczenia ustekinumabem z 48 do 104 tygodni w proponowanym programie lekowym znacznie przyczyni się do utrzymania dobrej jakości życia chorych z adekwatną odpowiedzią, przy minimalnym ryzyku niepowodzenia dłuższej terapii.

W badaniu *PHOENIX 2* przedstawiono także informacje o chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (bez względu na poprawę DLQI). Około 20% chorych z tego badania uzyskało tylko częściową odpowiedź w 40. tygodniu (PASI od 50 do  $< 75$ ), kontynuacja terapii ustekinumabem podawanym co 12 tygodni (jedna z grup do których randomizowano tych chorych w 28. tygodniu badania) wiązała się z poprawą odpowiedzi: PASI 75 po 52 tygodniach terapii uzyskało około 30%. Wyniki z dłuższego okresu leczenia sugerują zwiększenie częstości odpowiedzi, jednak mogą być obciążone niezarejestrowaną zmianą częstości dawkowania leku (w badaniu *PHOENIX 2*, podobnie jak w próbie *PHOENIX 1*, w dłuższym okresie leczenia chorzy mogli mieć intensyfikowane podawanie leku przez zmianę częstości podawania na co 8 tygodni). Kontynuowanie stosowania ustekinumabu, z jednoczesną intensy-

fikacją dawkowania na co 8 tygodni, u chorych wykazujących częściową odpowiedź w ocenie PASI ( $\geq 50$  do  $< 75$ ) po 40 tygodniach leczenia (ang. *partial responders*), pozwala na uzyskanie stabilnej częstości występowania poprawy klinicznej PASI 75 w kolejnych latach terapii i wystąpienie tej odpowiedzi u ponad połowy osób otrzymujących dawkę 45 lub 90 mg po 5 latach obserwacji. Z drugiej strony intensyfikowanie dawkowania ustekinumabu, w porównaniu z kontynuowaniem zalecanego schematu leczenia, przynosi dodatkowe korzyści kliniczne u chorych z częściową odpowiedzią jedynie w przypadku zastosowania większej dawki leku (90 mg) i efekt ten występuje stosunkowo szybko – po około 12 tygodniach od modyfikacji częstości dawkowania (po około 1 roku obserwacji). Jednak w perspektywie 5-letniej stosowanie obu dawek ustekinumabu daje podobne, zadowalające efekty pod względem odsetka chorych z poprawą kliniczną PASI 75, co sugeruje osłabienie zależności „dawka-efekt” w dłuższym okresie, głównie za przyczyną zwiększania się w czasie częstości tej odpowiedzi u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię od dawki 45 mg ustekinumabu. Dodatkowo długotrwałe stosowanie ustekinumabu uzasadnia wysoki odsetek (około 80%) odpowiedzi PASI 75 po 5 latach u chorych, którzy wykazywali wczesną odpowiedź na leczenie (PASI 75 w 40 tygodniu obserwacji, z ang. *initial responders*). Wyniki te wskazują więc na możliwość uzyskania korzystnego efektu terapeutycznego w przypadku wydłużenia terapii ustekinumabem do 104. tygodnia leczenia w populacji pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie. Brak jest informacji o skuteczności ustekinumabu po 40. tygodniu leczenia w populacji z częściową odpowiedzią oraz poprawą jakości życia o 5 lub więcej punktów w skali DLQI, ale wiadomo że w 40. tygodniu leczenia chorzy ci uzyskują poprawę PASI o około 67-70% (według danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny dla badania *PHOENIX 1*). Wprowadzenie więc tego dodatkowego kryterium (tzn. wymogu poprawy jakości życia  $\geq 5$  punktów DLQI) może skutkować selekcją pacjentów, którzy już przy niewielkiej poprawie PASI (rzędu 50%), uzyskują znamiennej poprawę jakości życia – w przypadku takich chorych, nawet jeśli nie uzyskają większej poprawy PASI, ale utrzymają częściową odpowiedź, poprawa jakości życia będzie na tyle istotna, by chory mógł odnieść znaczne korzyści z wydłużenia czasu terapii do 104 tygodni.

Długoterminowe stosowanie ustekinumabu, niezależnie od dawki i schematu dawkowania, odznaczało się akceptowalnym profilem toksyczności, który pod względem rodzaju obserwowanych działań niepożądanych był zbliżony do profilu 12-tygodniowej terapii. W okresie 5 lat obserwacji ustekinumab nie powodował wystąpienia nowych działań niepożądanych, poza tymi które odnotowano w krótszych okresach obserwacji w badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, choć można było zaobserwować niewielkie zwiększenie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, co wynika jednak naturalnie z dłuższej ekspozycji chorych na lek. Ponadto nie zaobserwowano, aby kontynuowanie terapii wpływało na zwiększenie częstości występowania istotnych z klinicznego punktu widzenia działań niepożądanych, takich jak poważne zakażenia lub nowotwory. W szczególności do-



tyczy to częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, potencjalnie związanych z mechanizmem działania inhibitorów interleukiny 12 i 23 (do których należy ustekinumab), pozostawała na niskim i relatywnie stałym poziomie w trakcie całego okresu obserwacji w obu badaniach.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono również dwie próby bez randomizacji *Puig 2015* oraz *Talamonti 2014*, uwzględniające chorych z wyjściowym PASI > 10 i przedstawiające wyniki z okresu po 48. tygodniu badania (w tym dane w 104. oraz 156. tygodniu leczenia). Badania te umożliwiają ocenę efektywności ustekinumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z wyjściowym PASI > 10 (zgodnej z łączną populacją w proponowanym programie lekowym) oraz jednocześnie w dłuższym okresie obserwacji (48-104 tygodni, zgodnie z proponowanymi zmianami). W świetle ich wyników, ustekinumab w dłuższym okresie obserwacji charakteryzował się wysoką skutecznością, a uzyskiwane częstości poszczególnych odpowiedzi PASI nie odbiegały od tych obserwowanych w badaniach *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*, podobne wnioski płyną z oceny bezpieczeństwa. Ponieważ badania te były retrospektywnymi próbami na podstawie rejestrów danych ośrodków, można się spodziewać, że odzwierciedlają w dużym stopniu rzeczywistą praktykę kliniczną; wyniki zbliżone do badań RCT sugerują więc, że te duże próby w dobry sposób przybliżają rzeczywistą efektywność ustekinumabu.

Celem porównania skuteczności ustekinumabu z infliksymabem, refundowanym obecnie w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, także w zakresie populacji nie objętej finansowaniem ustekinumabu – z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18, wykonano dodatkowy przegląd systematyczny celowany na badania z randomizacją pozwalające porównać te dwie terapie. Ponieważ nie znaleziono prób bezpośrednio porównujących obie terapie, zidentyfikowano natomiast badania porównujące zarówno ustekinumab jaki infliksymab z placebo, postanowiono wykonać porównanie pośrednie tych dwóch leków przez wspólny komparator (placebo). Ostatecznie w ocenie uwzględniono dwa badania porównujące ustekinumab z placebo, oraz 6 badań porównujących infliksymab z placebo. Ponieważ planowano przedstawić zarówno porównanie z placebo poszczególnych interwencji oraz porównanie ustekinumabu z infliksymabem, a także uśrednione wartości ocenianych parametrów dla każdej z tych terapii (w tym placebo), zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, umożliwiającej jednoczesne uzyskanie uśrednionych wartości dla danego ramienia oraz porównanie poszczególnych ramion.

Pomimo stwierdzonej liczbowo większej częstości uzyskiwania poszczególnych wartości PASI (w tym PASI 75) u chorych leczonych infliksymabem, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem oraz infliksymabem. Wykazano natomiast, że ustekinumab podawany

w dawce 45 mg istotnie rzadziej powodował przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych niż placebo oraz infliksymab (znamiennego efektu nie zaobserwowano dla leku w wyższej dawce), jednak z uwagi na ogólnie niską częstość tych zdarzeń w analizowanych badaniach, a także z uwagi na brak możliwości oceny tego punktu końcowego w populacji otrzymującej ustekinumab dopasowany do masy ciała pacjenta, wyniki te mogą nie oddawać w pełni rzeczywistego wpływu obu leków na ryzyko wczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

### 1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Ocena efektywności klinicznej ustekinumabu do docelowej populacji, o którą ma ulec rozszerzeniu program lekowy – PASI  $\leq 18$ , możliwa była dzięki dodatkowej analizie statystycznej przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny w bazie danych z surowymi wynikami badania *PHOENIX 1 i 2*. Ta dodatkowa analiza umożliwiła również wyróżnienie wyników dla pacjentów stosujących ustekinumab z dawkowaniem zgodnym z masą ciała. Wyniki takie były niedostępne w głównych publikacjach;
- Do badań z randomizacją poddanych ocenie włączano chorych z wyjściowym PASI  $\geq 12$ , zatem nie objęła ona chorych z PASI 11 w podgrupie pacjentów z PASI  $\leq 18$  wykazano jednak, że skuteczność kliniczna ustekinumabu jest podobna i nie niższa niż w grupie obecnie leczonej w ramach programu lekowego, nie należy oczekiwać znaczących różnic pomiędzy podgrupą z wyjściowym PASI  $\geq 12$  i  $\leq 18$  a  $> 10$  i  $\leq 18$ . Ponadto odnalezione badania bez randomizacji, odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną, pozwalają na ocenę efektywności klinicznej u chorych z wyjściowym PASI  $> 10$  (zgodnej z łączną populacją w proponowanym programie lekowym) oraz także w dłuższym okresie obserwacji (48-104 tygodni, zgodnie z proponowanymi zmianami);
- W grupie kontrolnej włączonych badań z randomizacją stosowano placebo celem zaślepienia względem ustekinumabu, a ponadto pacjenci mogli stosować leczenie miejscowe – kremy nawilżające i szampony, a w *PHOENIX 1* od 76. tygodnia miejscowe kortykosteroidy o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII), kalcypotrien i tazaroten. Wybrany komparatorem obok leczenia miejscowego były również powtórne próby zastosowania standardowej terapii ogólnej, biorąc jednak pod uwagę jej wcześniejszą nieskuteczność, oczekiwana skuteczność kliniczna jest znikoma i równa efektowi placebo i leczenia miejscowego;
- We wszystkich analizowanych badaniach RCT okres badania, gdzie obecna była grupa kontrolna był stosunkowo krótki (około 12 tygodni), po tym czasie także chorzy z grupy placebo otrzymywali aktywną interwencję. Wyniki długoterminowej oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa dotyczyły tylko populacji połączonych otrzymującej wyłącznie ustekinumab, więc nie można ich bezpośrednio odnieść do grupy kontrolnej. Z drugiej strony w okresie obserwacji do 5 lat potwierdzono utrzymywanie się skuteczności klinicznej ustekinumabu i jego bezpieczeństwo.
- U chorych z początkową poprawą PASI 50-75% (bez względu na poprawę DLQI) dostępne są wyniki dotyczące skuteczności ustekinumabu w dalszym okresie, ale o zwiększonej częstotliwości podań leku – co 8 tygodni (a nie co 12 tygodni, jak jest zalecane). Z drugiej strony leczenie

- w programie lekowym może kontynuować tylko nieznaczny odsetek z tych pacjentów – u których dodatkowo wystąpiła znacząca poprawa jakości życia (wzrost DLQI o  $\geq 5$  punktów);
- Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie ustekinumabu z infliksymabem, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo, które ma ograniczenia metodologiczne i charakteryzuje się niższą wiarygodnością. Ponadto nie było możliwe wyróżnienie po stronie infliksymabu podgrupy pacjentów z wyjściowym PASI  $> 10$  i  $\leq 18$ .
  - W przypadku badania *Torii 2010* uwzględnianego w porównaniu pośrednim, część danych została odczytana z wykresu zamieszczonego w publikacji, co ogranicza dokładność wyniku;
  - W badaniach uwzględnionych do porównania pośredniego, dla oceny ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, dane pochodziły z różnych okresów obserwacji, co może zmniejszać wiarygodność oszacowania (tzn. w dłuższym okresie może wystąpić więcej zdarzeń);
  - Ocena ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu pośrednim dodatkowo mogła być zaburzona różnicami w liczbie chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach (w szczególności, niską liczbą chorych w badaniu *Chaudhuri 2001*), a także ogólnie niską liczbą zdarzeń.

### 1.14. Wnioski końcowe

Ustekinumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące interleukinę 12 i 23, zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg, charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do placebo 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.

Porównanie pośrednie z infliksymabem przez wspólny komparator wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 przy zastosowaniu infliksymabu, ale różnice nie osiągnęły progu istotności, natomiast w przypadku ustekinumabu 45 mg odnotowano istotnie niższe ryzyko zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych.

Dodatkowa analiza związana z propozycją poszerzenia aktualnego programu lekowego w podgrupach chorych z PASI  $\leq 18$  oraz kontynuujących leczenie do 104 tygodni w przypadku stwierdzenia adekwatnej odpowiedzi potwierdza wysoką efektywność ustekinumabu i zasadność zmian w programie lekowym. Wysoka skuteczność ustekinumabu w populacji chorych z PASI  $> 10$  leczonych powyżej 48. tygodnia leczenia została dodatkowo potwierdzona w odnalezionych badaniach na podstawie rejestrów, odzwierciedlających rzeczywistą efektywność praktyczną. W ocenie wyników należy uwzględnić także długoterminową obserwację potwierdzającą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tego leku w okresie do 5 lat.

## 2. Piśmiennictwo

- Antoni 2005** Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52:1227–36
- 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.
- Ades 2007** Ades AE, Welton N, Lu G. Introduction to Mixed Treatment Comparisons. 2007 Dostępne pod adresem: <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>. Data ostatniego dostępu: 28.08.2015.
- AOTMiT 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.
- Armstrong 2014** Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: A Systematic review. *Curr Pharm Des* 2014; 20(4):500-512.
- Baker 2012** Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W. Effect of biologic agents on non-PASI outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis: sustemic review and metaanalyses. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012;2(1): 9.
- Barker 2011** Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *The British journal of dermatology* 2011; 165(5):1109-1117
- 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.
- Bogaczewicz 2012** Bogaczewicz A, Sobow T, Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Meta-analysis of the usage of biologics for depressive symptoms in patients with psoriasis. *Dematol Kliniczna* 2012; 14(2):53-57.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, 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.
- Breziński 2012** Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: A systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS ONE* 2012; 7:4 Article Number e33486
- Carrer 2013** Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, Goncalves PR, Otuki MF. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013; 29 Suppl 1:S17-31.
- 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 (London, England)* 2001; 357(9271):1842-1847
- Chi 2014** Chi C-C, Wang S-H. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: A meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Res Int* 2014; 2014.
- ChPL Stelara 2015** 28/07/2015 Stelara -EMA/H/C/000958 -IA/0047/G. Charakterystyka produktu leczniczego Stelara (45 mg i 90 mg) roztwór do wstrzykiwań oraz z dnia 13 sierpnia 2015 r.

- 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.
- de Vries 2013** de Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, Spuls PI. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD007633.
- 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.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Stelara (ustekinumab). Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human\\_med\\_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 26.03.2015 r.
- EudraVigilance 2015** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.adrreports.eu/PL/search\\_subst.html](http://www.adrreports.eu/PL/search_subst.html).  
Data ostatniego dostępu: 25.03.2015 r.
- FDA 2012** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (formerly AERS). Dostępny online pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm355044.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 26.03.2015 r.
- FDA 2013** The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Stelara (ustekinumab) Prescribing Information, May 2013. Dostępne online pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125261s086lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125261s086lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.03.2015 r.
- Feldman 2005** 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 2008** 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
- 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
- Fleming 2014** Fleming, P, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope JE, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B, Gulliver WP. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014.
- Fredriksson 1978** Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238–44
- Galvan-Banqueri 2013** Galvan-Banqueri M, Marin Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: Indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38(2):121-130.
- 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 2011a** Gordon KB, Papp KA, Langley RG. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (part II of III): results from analyses of infections and

- malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 66(5): 742-51.
- 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 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, Toichi E, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Pendley CE, Graham MA, Mascelli MA. 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 May;23(5):1081-92.
- Gottlieb 2009** Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633-640.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Gratton 2011** Gratton D, Szapary P, Goyal K, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2011;147(10):1197
- 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; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118-28.
- Grilajava 2011** Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011;306(21):2331-9
- 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.
- Gupta 2014** Gupta AK, Daigle D, Lyons DCA. Network meta-analysis of treatments for chronic plaque psoriasis in Canada. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2014; 18(6):371-378.
- 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-controlled 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. 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* 2012; 39: 242-252
- Igarashi 2013** Igarashi A, Kuwabara H, Fahrback K, Schenkel B. Cost-efficacy comparison of biological therapies for patients with moderate to severe psoriasis in Japan. *J Dermatol Treat* 2013;



24(5):351-355.

- 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.
- Janssen 2015** Nieopublikowane dane z PHOENIX 1 i PHOENIX 2 udostępnione przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki dla populacji ogólnej oraz w podgrupach: z wyjściowym PASI ≤ 18, PASI > 18 w populacji chorych o masie ciała ≤ 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg) oraz w populacji chorych o masie ciała > 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg), z okresu 12, 28, 40 tygodni leczenia.
- Janssen 2015a** Nieopublikowane dane z PHOENIX 1 udostępnione przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki dla populacji uzyskującej PASI 50 do ≤ 75 i z jednoczesną poprawą DLQI o ≥ 5 punktów, w podgrupach z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów i PASI > 18 punktów, z okresu 12, 28, 40 tygodni leczenia.
- 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.
- Kamangar 2012** Kamangar F, Neuhaus IM, Koo JY. An evidence-based review of skin cancer rates on biologic therapies. *J Dermatolog Treat*. 2012; 23(4): 305-315.
- Kauffman 2004** Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Graham MA, Pendley CE, Mascelli MA. 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 Dec;123(6):1037-44.
- Kim 2012** Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13(6):365-374.
- 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 2013** Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(12):1535-1545.
- 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.
- Kumar 2013** Kumar N, Narang K, Cressey BD, Gottlieb AB. Long-term safety of ustekinumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12(5):757-765.
- Kyriakou 2013** Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Biologic agents in nail psoriasis: efficacy data and considerations. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(12):1707-1714.
- Lamel 2012** Lamel SA, Myer KA, Younes N, Zhou JA, Maibach H, Maibach HI. Placebo response in relation to clinical trial design: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. *Arch Dermatol Res* 2012; 304(9):707-717.

- 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.
- Langley 2014** Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K, The PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2014. doi:10.1111/bjd.13469.
- Lebwohl 2008** Lebwohl M, Schenkel B, Han C, Yeilding N, Wang Y, Papp K, et al. Ustekinumab significantly improves health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: PSS41. *Value Health* 2008; 11:A622.
- Lebwohl 2009** Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, et al. Ustekinumab reduces itch, bodily pain, and fatigue in patients with moderate-to-severe psoriasis: PSY42. *Value Health* 2009; 12:A138.
- 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 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 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 randomized, 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.
- Lin 2012** Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a Bayesian network meta-analysis (Provisional abstract). *Archives of Dermatology* 2012; 148(12):1403-1410.
- Liu 2014** Liu Y, Gong JP, Li WF. Therapeutic Effect and Safety of Ustekinumab for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014; 29(3):131-138.
- 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(11):1331-1344.
- Mattei 2013** Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Dermatol Venereol.* 2013 (Epub ahead of print).
- Meng 2014** Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, Xiao H, Ping T, Jianmin L. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp*

Dermatol 2014; 39(6):696-707.

- 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.e1-15
- Menter 2008** Menter A1, Reich K, Gottlieb AB, Bala M, Li S, Hsu MC, Guzzo C, Diels J, Gelfand JM. Adverse drug events in infliximab-treated patients compared with the general and psoriasis populations. *J Drugs Dermatol*. 2008 Dec;7(12):1137-46.
- 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.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/02/2015** Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z dnia 20 lutego 2015.  
Dostępne online pod adresem : <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-marca-2015-r..>  
Data ostatniego dostępu: 23.03.2015 r.
- 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 2013** Nast. A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(8): 1963-1970.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Norlin 2012** Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br. J. Dermatol*. 2012;166(4):797-802.
- 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675-1684.
- Papp 2008a** Papp K, Yeilding N, Wang Y, Kimball AB. CNTO 1275 (anti-IL-12/23p40) treatment of psoriasis: phase III trial results. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:AB122.
- Papp 2013** Papp K, Griffiths C, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168(4):844-54.
- Pariser 2011** Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, et al. Integrated safety analysis: short-and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*

2011;67(2):245-56

- Patsatsi 2013** Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatolog Treat* 2013;24:96-100
- Puig 2014** Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(12):1633-1653.
- Puig 2015** Puig L, Ruiz-Salas V. Long-term efficacy, safety and drug survival of ustekinumab in a Spanish cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2015;230(1):46-54.
- Rallis 2010** Rallis E, Kintzoglou S, Verros C. Ustekinumab for rapid treatment of nail psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146:1315-6
- Reich 2005** Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 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 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 (Structured abstract). *British Journal of Dermatology* 2012; 166(1):179-188.
- 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.
- Rigopoulos 2011** Rigopoulos D, Gregoriou S, Makris M, et al. 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;223:325-9
- Rustin 2012** Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol*. 2012, 167(3): 3-11.
- 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.
- Sandoval 2014** Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: An evidence-based update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(3):165-180.
- Schenkel 2009** Schenkel B, Langley R, Wang Y, Kimball A. Ustekinumab is associated with significant improvements in overall health-related quality of life in moderate-to-severe psoriasis patients. *Value Health* 2009; 12:A528.
- Schmitt 2014** Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014; 170(2):274-303.
- 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.
- 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.

- Talamonti 2014** Talamonti M, Galluzzo M, Bianchi L, Boca AN, Costanzo A, Chimenti S. What happened after the clinical trials: long-term safety and efficacy of ustekinumab in daily clinical practice. *Dermatology*. 2014;229(4):324-332.
- 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.
- Tausend 2014** Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg* 2014; 18(3):156-169.
- Thaler 2012** Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. 2012.
- Toichi 2006** Toichi E, Torres G, McCornicks TS. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2006;177: 4917-4926.
- 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 et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomised, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci* 2011; 63: 154-163.
- Tsai 2012** Tsai T, Ho V, Song M, et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol* 2012;167(5):1145-52
- Tzellos 2013** 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* 2013; 27(5):622-627.
- URPL 2014** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych.  
Dostępne online pod adresem:  
<http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp>  
Data ostatniego dostępu: 26.03.2015 r.
- 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.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).  
Data ostatniego dostępu: 26.03.2015 r.
- 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 2012** Wu Y, Chen J, Li Y-H, Ma G-H, Chen JZS, Gao X-H, Chen H-D. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody: A systematic review. *Eur J Dermatol* 2012; 22(1):72-82.
- Yang 2012** Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, Wang BX, Zhang FR, Li CY, Liu XM, Tu CX, Ji SZ, Shen Y, Zhu XJ. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(11):1845-1851

- Youn 2010** Youn JL, Tsai TF, Song M. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results of phase 3 trial in Taiwanese and Korean placebo patients [abstract]. Poster presentation at the Eastern Asia Dermatology Congress, September 30-October 3, 2010, Fukuoka, Japan.
- Young 2012** Young L1, Czarnecki D. The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas in two patients commenced on ustekinumab as treatment of psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2012 Feb;53(1):57-60.
- Zheng 2012** Zheng M, Zhu XJ, Song M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: LOTUS trial results. *Journal of Dermatology.* 2012; 39(1): 238-239.
- Zhu 2013** Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, Wang B. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013; 12(2):166-174.

# Załączniki

Rozdział

III



### 3.1. Dodatkowe wyniki skuteczności z badań PHOENIX 1 i 2

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności ustekinumabu u chorych na łuszczycę plackowatą na podstawie opublikowanych danych z badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*. Dane dla podgrup chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  i  $> 18$  pochodzą z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*), stąd suma chorych w tych podgrupach może różnić się od liczebności w populacji ogólnej, dla której dane pochodzą z opublikowanych materiałów.

#### 3.1.1. Przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii (PASI 50)

Powyższy punkt oceniano w obu 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 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie  | Ustekinumab |     |     | Placebo |     |    | RB (95% CI)* |   |
|--|-------------|-----|-----|---------|-----|----|--------------|---|
|  | dawka       | N   | n   | %       | N   | n  |              | %   |
| <b>Populacja ogólna</b>                              |             |     |     |         |     |    |              |   |
| <i>PHOENIX 1</i>                                     | 45 mg       | 255 | 213 | 83,5%   | 255 | 26 | 10,2%        | <b>8,19 (5,73; 11,89); NNT = 2 (2; 2)</b> |
|  | 90 mg       | 256 | 220 | 85,9%   |     |    |              |   |
| <i>PHOENIX 2</i>                                     | 45 mg       | 409 | 342 | 83,6%   | 410 | 41 | 10,0%        | <b>8,36 (6,27; 11,25); NNT = 2 (2; 2)</b> |
|  | 90 mg       | 411 | 367 | 89,3%   |     |    |              |   |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI <math>\leq 18</math></b> |             |     |     |         |     |    |              |   |
| <i>PHOENIX 1</i>                                     | 45 mg       |     |     |         |     |    |              | <b>7,31 (4,61; 11,91); NNT = 2 (2; 2)</b> |
|  | 90 mg       |     |     |         |     |    |              |   |
| <i>PHOENIX 2</i>                                     | 45 mg       |     |     |         |     |    |              | <b>6,56 (4,69; 9,31); NNT = 2 (2; 2)</b>  |
|  | 90 mg       |     |     |         |     |    |              |   |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI <math>&gt; 18</math></b> |             |     |     |         |     |    |              |   |
| <i>PHOENIX 1</i>                                     | 45 mg       |     |     |         |     |    |              | <b>9,39 (5,45; 16,67); NNT = 2 (2; 2)</b> |
|  | 90 mg       |     |     |         |     |    |              |   |
| <i>PHOENIX 2</i>                                     | 45 mg       |     |     |         |     |    |              | <b>9,88 (6,18; 16,13); NNT = 2 (2; 2)</b> |
|  | 90 mg       |     |     |         |     |    |              |   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

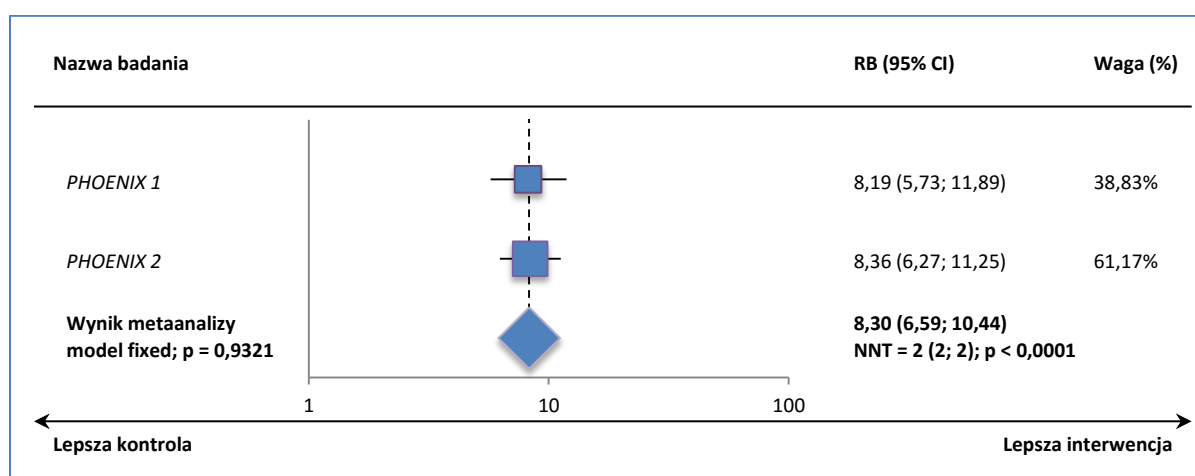


### Populacja ogólna

W obu 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.

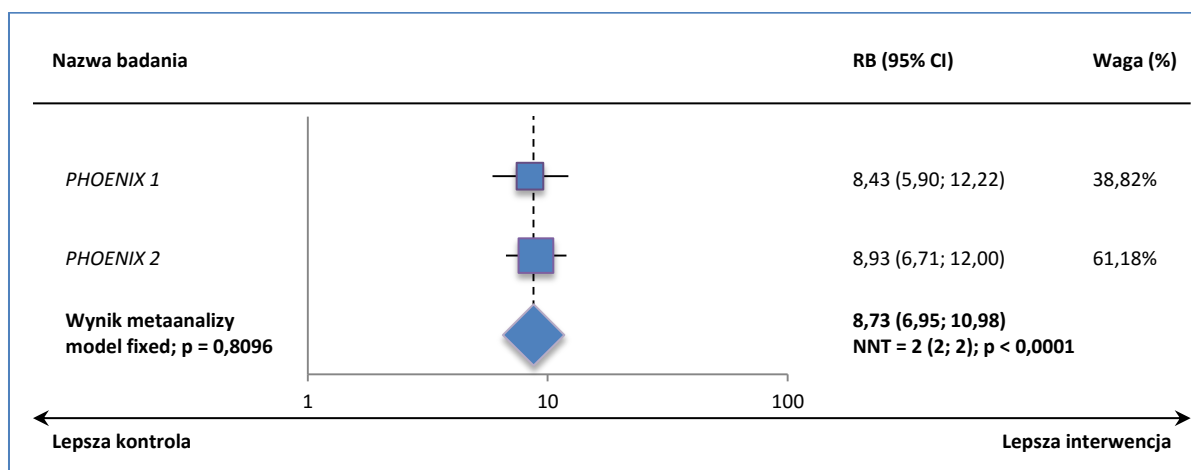
Wykres 58. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na ponad 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 = 8,30 (95% CI: 6,59; 10,44); p < 0,0001. Wynik był znamienny statystycznie. Należy podać ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 50% punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni; NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności pomiędzy analizowanymi badaniami (p = 0,9321), obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych (z ang. *fixed*).

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

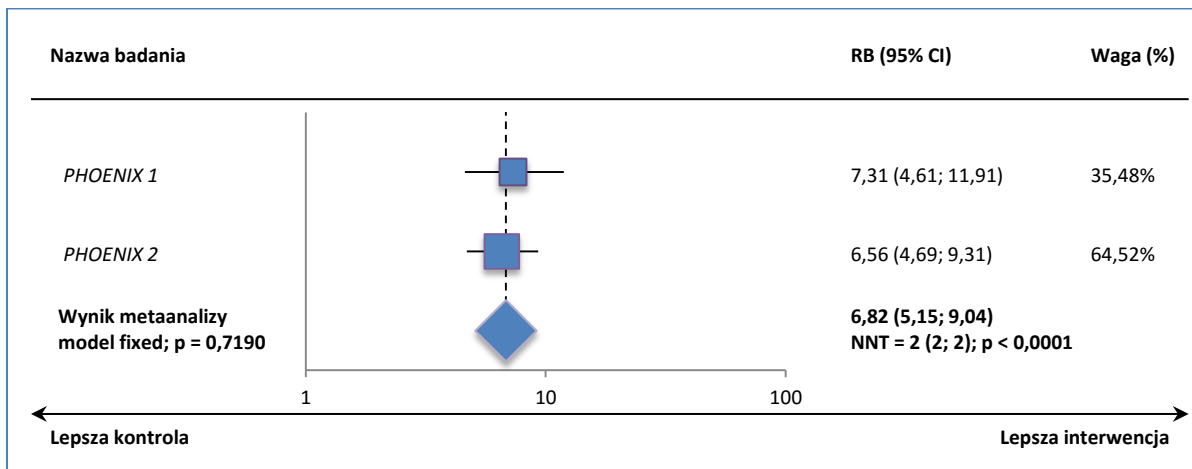


Metaanaliza wyników badań wskazuje na ponad 8-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia minimum 50% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia, po podaniu ustekinumabu w dawce 90 mg, w porównaniu do grupy z placebo: RB = 8,73 (95% CI: 6,95; 10,98);  $p < 0,0001$ . Wynik był znamiennej statystycznie. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 50% w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni, należy podać ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 2 (95% CI: 2; 2). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych badań ( $p = 0,8096$ ).

#### Populacja chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$

Ustekinumab podawany w dawce 45 lub 90 mg chorym z wyjściowym PASI mniejszym lub równym 18 punktów, wykazywał podobną skuteczność co w populacji ogólnej – zwiększał kilkakrotnie prawdopodobieństwo uzyskania PASI 50 w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, a obserwowany efekt był znamiennej statystycznie. Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania PASI 50 u chorych z opisywanej podgrupy, z obu analizowanych badań, którzy byli leczeni ustekinumabem w dawce 45 mg w porównaniu do placebo.

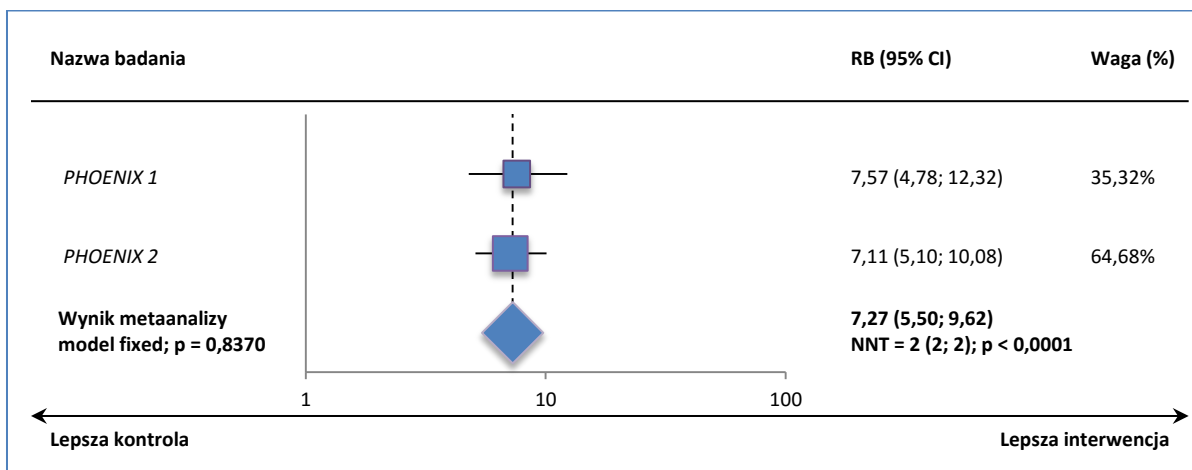
Wykres 60. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, ustekinumab 45 mg vs placebo.



Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 50 podczas terapii ustekinumabem 45 mg było prawie siedmiokrotnie większe niż w czasie stosowania placebo, biorąc pod uwagę pacjentów z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów: RB = 6,82 (95% CI: 5,15; 9,04), co było znamiennej statystycznie ( $p < 0,0001$ ) wynikiem. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2) co oznacza, że lecząc 2 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo w okresie 12 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi na poziomie PASI 50. W przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności wśród analizowanych prób klinicznych ( $p = 0,7190$ ), więc w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*).

Analogiczną metaanalizę wykonano dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z placebo, którą przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 61. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, ustekinumab 90 mg vs placebo.



Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na poziomie PASI 50 było znamienne ( $p < 0,0001$ ) większe u chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: RB = 7,27 (95% CI: 5,50; 9,62), w populacji pacjentów charakteryzujących się wyjściowym PASI wynoszącym  $\leq 18$  punktów. Obliczony dla tego porównania wskaźnik NNT wyniósł 2 (95% CI: 2; 2) co oznacza, że lecząc 2 chorych ustekinumabem w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, należy spodziewać się uzyskania jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 50.

### 3.1.2. Przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii (PASI 75)

Powyższy punkt końcowy został uznany za główny w obu badaniach włączonych do analizy. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia (PASI 75).

Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie  | dawka | Ustekinumab |     |       | Placebo |    |      | RB (95% CI)  |
|--|-------|-------------|-----|-------|---------|----|------|--|
|  |       | N           | n   | %     | N       | n  | %    |  |
| <b>Populacja ogólna</b>                              |       |             |     |       |         |    |      |  |
| PHOENIX 1  | 45 mg | 255         | 171 | 67,1% | 255     | 8  | 3,1% | 21,38 (10,99; 42,17); NNT = 2 (2; 2)*;<br>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)*;<br>p < 0,0001 |
|  | 90 mg | 411         | 311 | 75,7% |         |    |      |  |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI <math>\leq 18</math></b> |       |             |     |       |         |    |      |  |
| PHOENIX 1  | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 44,60 (12,56; 162,84); NNT = 2 (2; 2)                |
|  | 90 mg |             |     |       |         |    |      |  |
| PHOENIX 2  | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 15,65 (8,65; 28,79); NNT = 2 (2; 2)                  |
|  | 90 mg |             |     |       |         |    |      |  |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b>              |       |             |     |       |         |    |      |  |
| PHOENIX 1  | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 13,60 (6,40; 29,71); NNT = 2 (2; 2)                  |
|  | 90 mg |             |     |       |         |    |      |  |
| PHOENIX 2  | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 16,33 (8,08; 33,69); NNT = 2 (2; 2)                  |

| Badanie | Ustekinumab |   |   | Placebo |   |   | RB (95% CI)                                |
|---------|-------------|---|---|---------|---|---|--|
|         | dawka       | N | n | %       | N | n |  |
|         | 90 mg       | ■ | ■ | ■       |   |   | <b>19,04 (9,46; 39,17); NNT = 2 (2; 2)</b> |

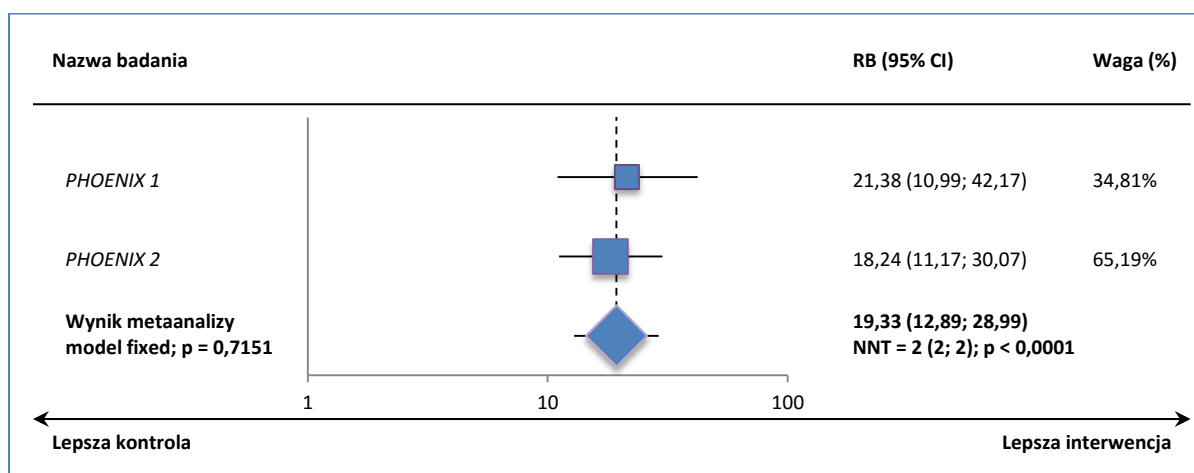
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Populacja ogólna

W analizowanych 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 było znamienne, kilkunastokrotnie wyższe 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.

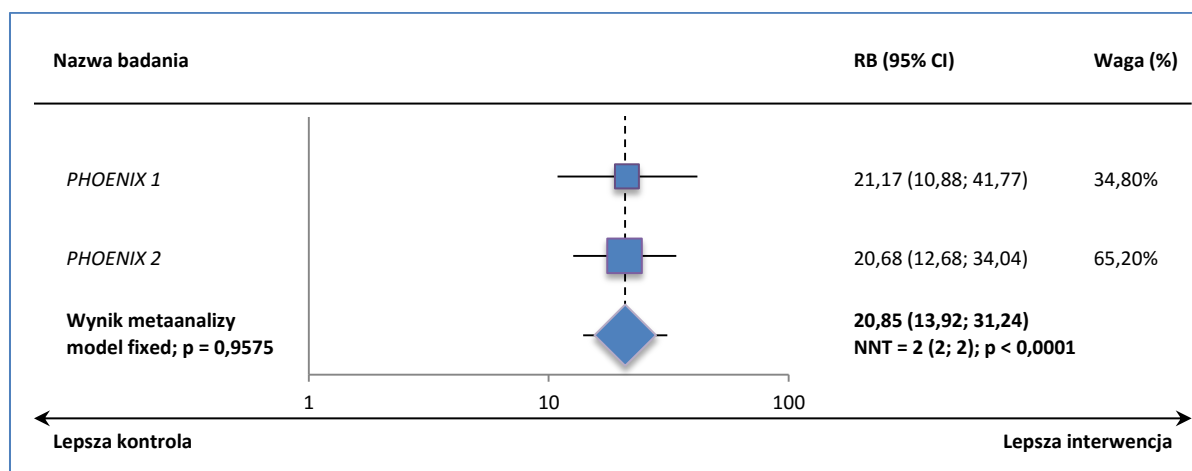
Wykres 62. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza wyników prób klinicznych wskazuje na ponad 19-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 = 19,33 (95% CI: 12,89; 28,99); 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). W analizie nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,7151), co umożliwiło wykorzystanie w obliczeniach modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

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



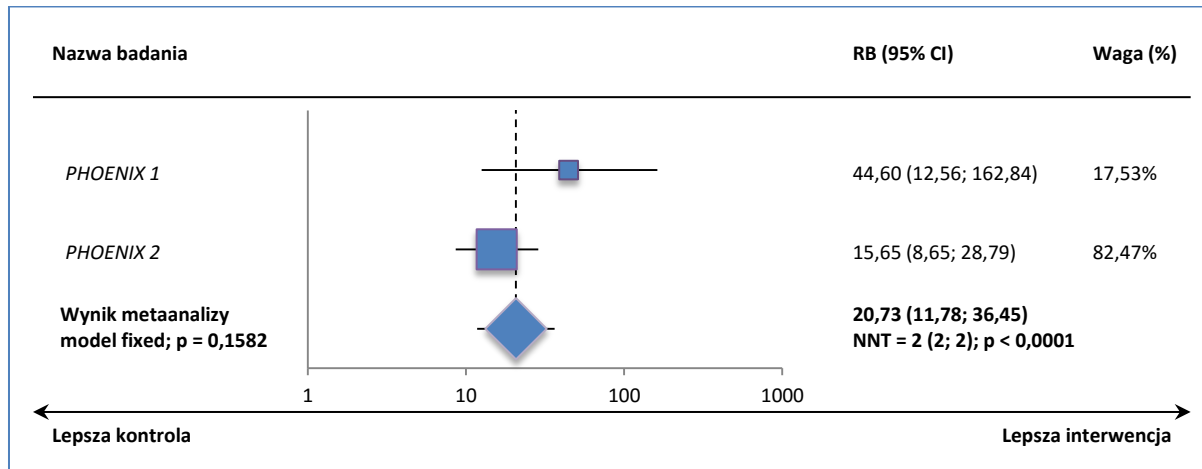
Metaanaliza wyników prób klinicznych wskazuje na około 20-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia  $\geq 75\%$  poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia (po podaniu 2 wstrzyknięć leku), w porównaniu do grupy placebo; korzyść względna wynosi 20,85 (95% CI: 13,92; 31,24);  $p < 0,0001$ . Wynik był statystycznie istotny. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy o  $\geq 75\%$  w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni, należy podać 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo: NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Ponieważ w przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,9575$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

#### Populacja chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$

U chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  punktów, podobnie jak w populacji ogólnej, obserwowano znacznie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy klinicznej PASI 75 wśród chorych otrzymujących ustekinumab, w porównaniu do terapii kontrolnej (placebo) i było ono od kilkunastu do kilkudziesięciu razy większe w przypadku zastosowania aktywnego leczenia.

Wykorzystując dane z obu analizowanych prób klinicznych (PHOENIX 1, PHOENIX 2), przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania PASI 75 podczas terapii ustekinumabem w dawce 45 mg u chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  punktów, w porównaniu do placebo. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

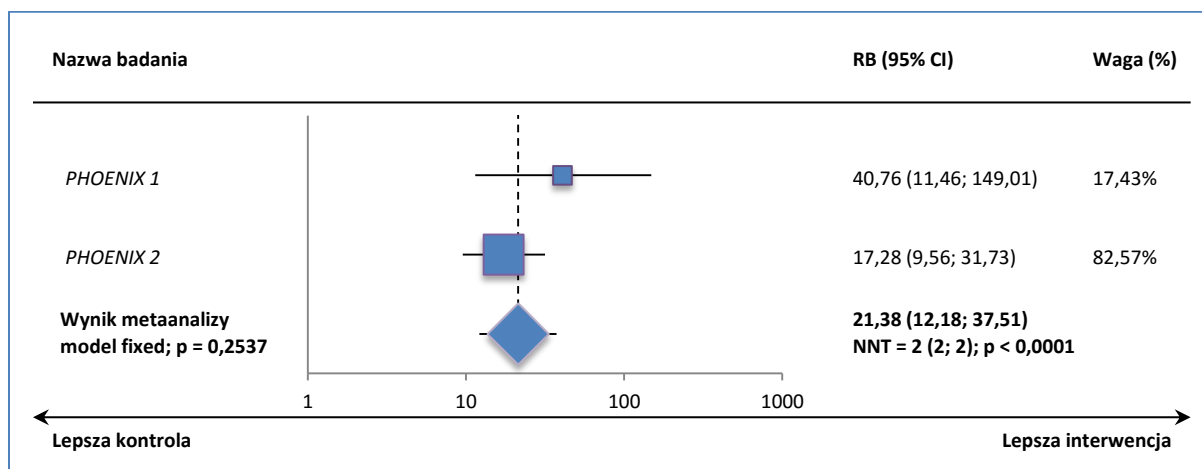
Wykres 64. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, ustekinumab 45 mg vs placebo.



Prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 było ponad 20-krotnie większe u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg niż u chorych otrzymujących placebo: RB = 20,73 (95% CI: 11,78; 36,45) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), więc leczenie 2 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 ustekinumabem 45 mg zamiast placebo będzie skutkowało jednym dodatkowym przypadkiem uzyskania odpowiedzi PASI 75. Ponieważ w przeprowadzonych obliczeniach nie stwierdzono heterogeniczności wśród analizowanych badań (p = 0,1582), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

Z kolei na wykresie poniżej przedstawiono wyniki analogicznej metaanalizy, wykonanej dla chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg.

Wykres 65. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ustekinumab 90 mg podawany pacjentom z wyjściowym PASI ≤ 18 ponad dwudziestokrotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w porównaniu do placebo: RB = 21,38 (95% CI: 12,18; 37,51), co było znamienym statystycznie wynikiem ( $p < 0,0001$ ). Lecząc 2 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 ustekinumabem 90 mg zamiast placebo w ciągu 12-tygodniowej terapii, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie PASI ≥ 75. W obliczeniach możliwe było wykorzystanie modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności w obrębie analizowanych badań ( $p = 0,2537$ ).

### 3.1.3. 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 z obu badań włączonych do analizy (PASI 90). W poniższej tabeli zostały przedstawione szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                                 | dawka | Ustekinumab |     |       | Placebo |   |      | RB (95% CI)*                                 |
|---|-------|-------------|-----|-------|---------|---|------|--|
|   |       | N           | n   | %     | N       | n | %    |  |
| <b>Populacja ogólna</b>                 |       |             |     |       |         |   |      |  |
| PHOENIX 1                               | 45 mg | 255         | 106 | 41,6% | 255     | 5 | 2,0% | <b>21,20 (9,11; 50,01); NNT = 3 (3; 3)</b>   |
|   | 90 mg | 256         | 94  | 36,7% |         |   |      |  |
| PHOENIX 2                               | 45 mg | 409         | 173 | 42,3% | 410     | 3 | 0,7% | <b>57,81 (19,77; 170,60); NNT = 3 (3; 3)</b> |
|   | 90 mg | 411         | 209 | 50,9% |         |   |      |  |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18</b>    |       |             |     |       |         |   |      |  |
| PHOENIX 1                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | <b>52,96 (9,55; 301,90); NNT = 3 (3; 4)</b>  |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      | <b>44,64 (8,02; 255,15); NNT = 4 (3; 4)</b>  |
| PHOENIX 2                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | <b>44,12 (12,21; 161,99); NNT = 3 (3; 4)</b> |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      | <b>56,17 (15,59; 205,68); NNT = 3 (2; 3)</b> |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b> |       |             |     |       |         |   |      |  |
| PHOENIX 1                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | <b>13,32 (5,24; 34,76); NNT = 3 (3; 4)</b>   |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      | <b>12,30 (4,83; 32,13); NNT = 3 (3; 4)</b>   |
| PHOENIX 2                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | <b>40,69 (11,34; 149,10); NNT = 3 (2; 3)</b> |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      | <b>46,48 (12,98; 169,99); NNT = 2 (2; 3)</b> |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

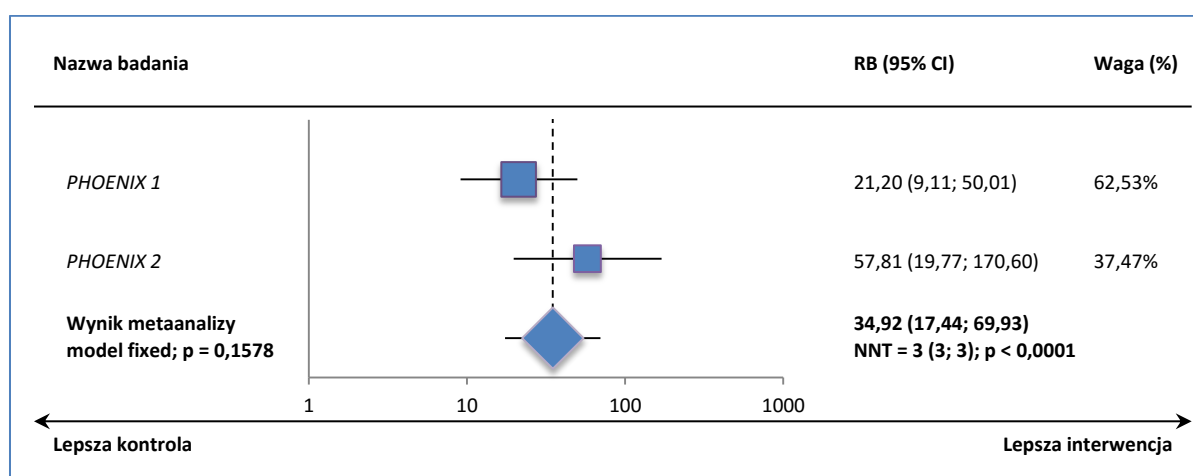


## Populacja ogólna

W analizowanych 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.

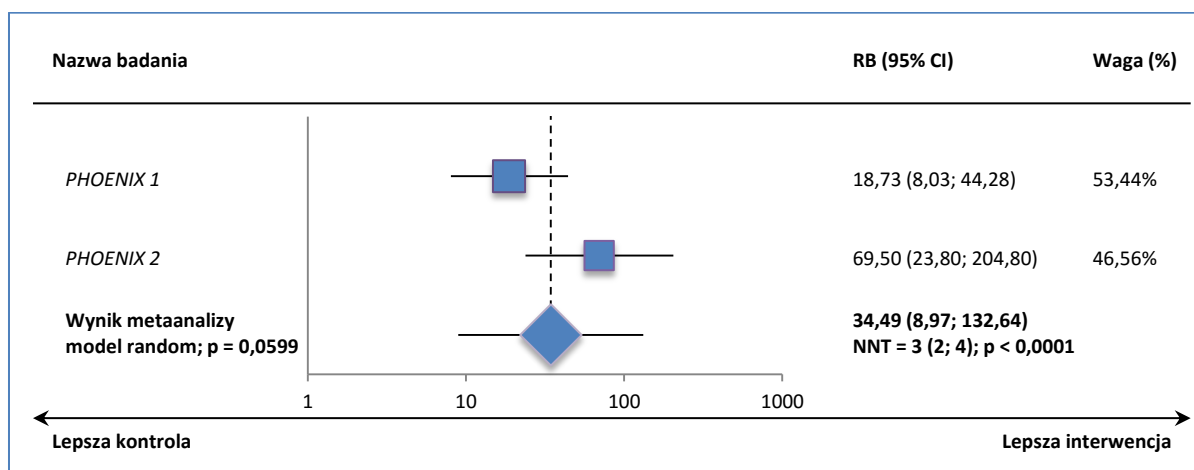
Wykres 66. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na prawie 35-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia  $\geq 90\%$  poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia, po podaniu ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu do grupy placebo: RB = 34,92 (95% CI: 17,44; 69,93);  $p < 0,0001$ . Wynik był znamienne statystycznie. Podając ustekinumab w dawce 45 mg 3 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej zamiast placebo w okresie 12 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek poprawy o co najmniej 90% w punktacji wskaźnika PASI; NNT = 3 (95% CI: 3; 3). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), co było możliwe z uwagi na stwierdzenie nieznamiennej ( $p = 0,1578$ ) heterogeniczności analizowanych badań.

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



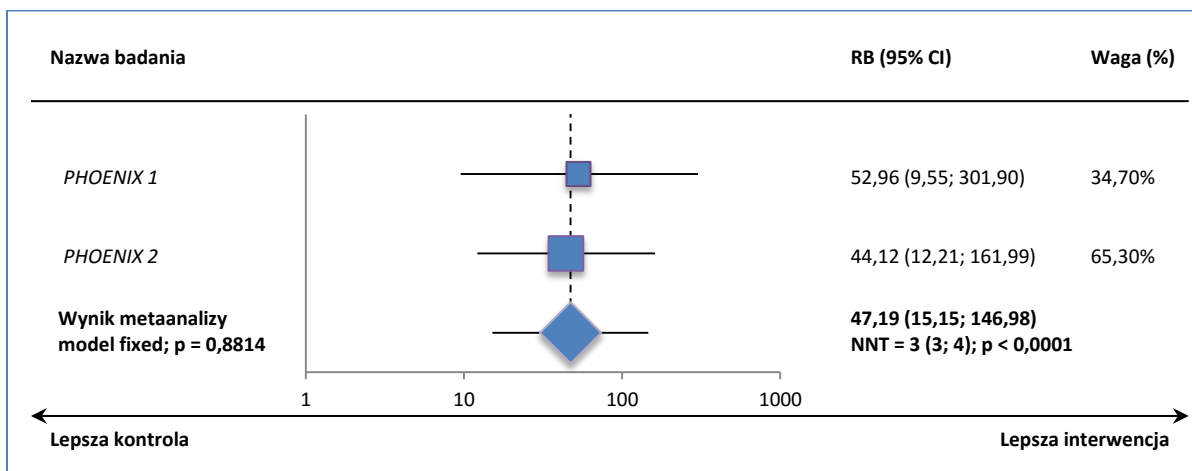
Korzyść względną obliczoną na podstawie metaanalizy wyniosła 34,49 (95% CI: 8,97; 132,64);  $p < 0,0001$ , co wskazuje na ponad 34-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia przynajmniej 90% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 90 mg, w 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: 2; 4). W metaanalizie odnotowano znamiennej heterogeniczność wśród analizowanych badań ( $p = 0,0599$ ), więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów losowych (z ang. *random*).

#### Populacja chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$

W podgrupie chorych, u których wyjściowo odnotowano PASI  $\leq 18$  punktów, ustekinumab był równie skuteczny co w całej ocenianej populacji, zwiększając kilkadziesiąt razy prawdopodobieństwo uzyskania poprawy klinicznej PASI 90 podczas terapii w odniesieniu do placebo.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych z badań PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2 dla prawdopodobieństwa uzyskania PASI 90 podczas terapii ustekinumabem 45 mg w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 18 lub mniej.

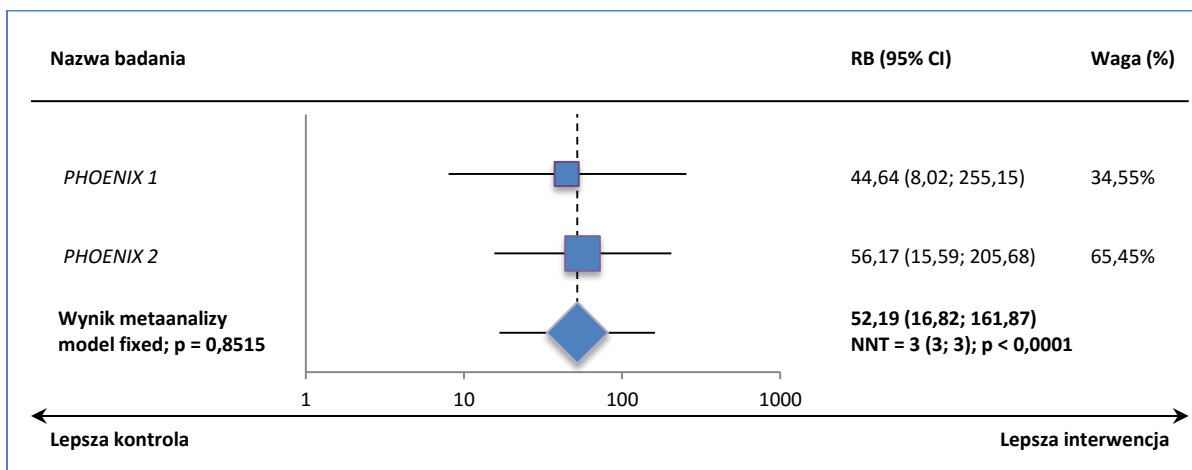
Wykres 68. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, ustekinumab 45 mg vs placebo.



Terapia ustekinumabem w dawce 45 mg skutkowała niemal 50-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania PASI 90 wobec grupy placebo – RB = 47,19 (95% CI: 15,15; 146,98) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001). Wskaźnik NNT wyznaczony w tej metaanalizie wyniósł 3 (95% CI: 3; 4), więc leczenie 3 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni skutkuje pojawieniem się jednego dodatkowego przypadku uzyskania odpowiedzi na poziomie PASI 90. W przeprowadzonych obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż heterogeniczność wśród analizowanych badań nie była znamienna statystycznie (p = 0,8814).

Na wykresie poniżej przedstawiono z kolei metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania poprawy klinicznej PASI 90 u chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg.

Wykres 69. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, ustekinumab 90 mg vs placebo.



Korzyść względną uzyskania PASI 90 u chorych leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg w porównaniu do placebo wyniosła 52,19 (95% CI: 16,82; 161,87) i była znamienna statystycznie ( $p < 0,0001$ ), więc ustekinumab w dawce 90 mg ponad 50-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania poprawy klinicznej PASI 90. Wskaźnik NNT w tym porównaniu wyniósł 3 (95% CI: 3; 3), więc należy leczyć 3 chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  ustekinumabem 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 90. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotny wynik oceny heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,8515$ ).

### 3.1.4. 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 89. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła 100% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie  | Ustekinumab |     |    | Placebo |     |   | RB (95% CI)* |   |
|--|-------------|-----|----|---------|-----|---|--------------|---|
|  | dawka       | N   | n  | %       | N   | n |              | %                                       |
| <b>Populacja ogólna</b>                              |             |     |    |         |     |   |              |   |
| 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%   |     |   |              |   |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI <math>\leq 18</math></b> |             |     |    |         |     |   |              |   |
| PHOENIX 1  | 45 mg       |     |    |         |     |   |              | 36,24 (3,81; 353,25); NNT = 8 (5; 11)   |
|  | 90 mg       |     |    |         |     |   |              |   |
| PHOENIX 2  | 45 mg       |     |    |         |     |   |              | 85,08 (8,95; 821,40); NNT = 6 (5; 8)    |
|  | 90 mg       |     |    |         |     |   |              |   |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI <math>&gt; 18</math></b> |             |     |    |         |     |   |              |   |
| PHOENIX 1  | 45 mg       |     |    |         |     |   |              | 29,36 (3,06; 288,53); NNT = 9 (6; 14)   |
|  | 90 mg       |     |    |         |     |   |              |   |
| PHOENIX 2  | 45 mg       |     |    |         |     |   |              | 31,09 (5,51; 178,95); NNT = 6 (5; 9)    |
|  | 90 mg       |     |    |         |     |   |              |   |

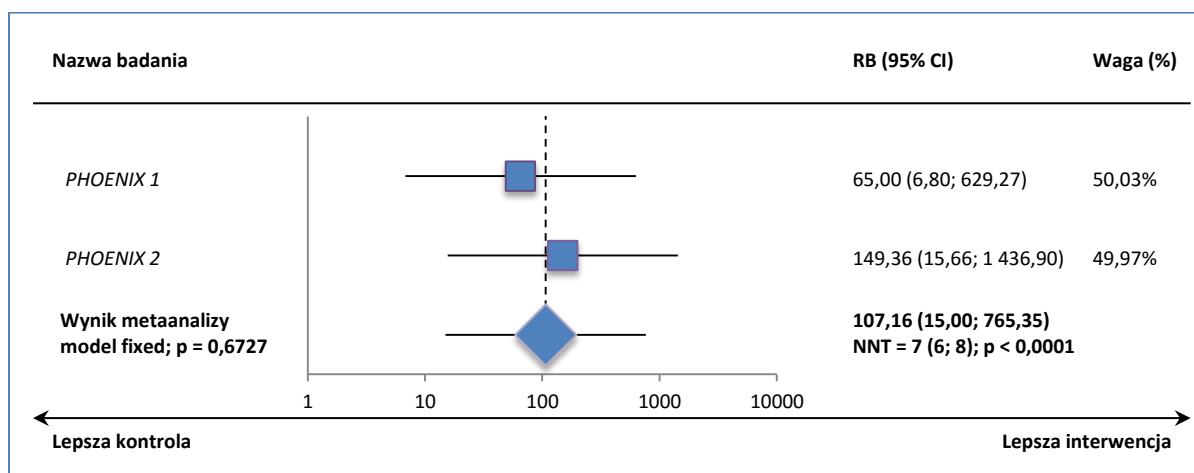
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Populacja ogólna

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.

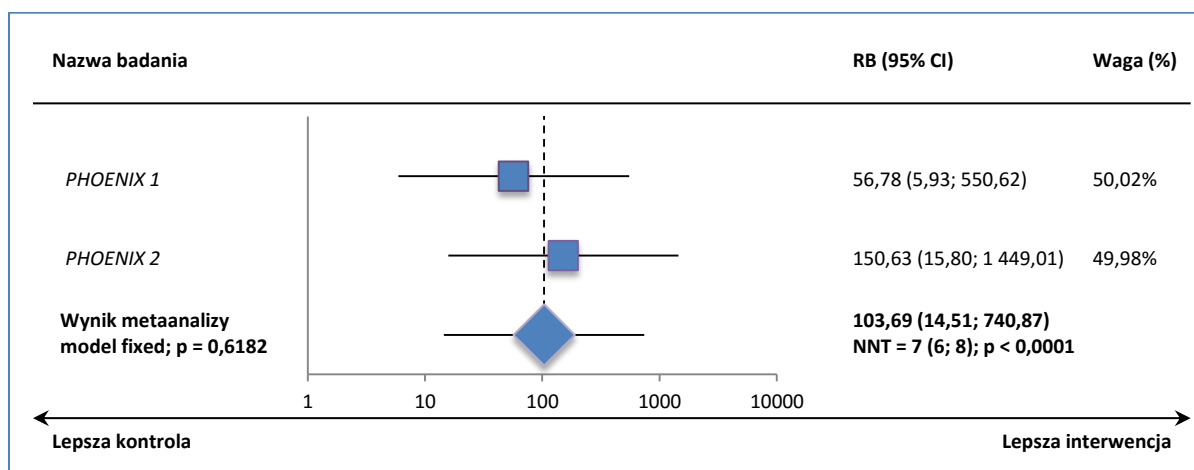
Wykres 70. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Wykonana metaanaliza wskazuje na ponad 107-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia 100% poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia w porównaniu do grupy z placebo: RB = 107,16 (95% CI: 15,00; 765,35); p < 0,0001. Wynik osiągnął poziom znamienności statystycznej. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej poprawy w punktacji wskaźnika PASI w okresie 12 tygodni należy podawać ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo 7 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 7 (95% CI: 6; 8). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż w metaanalizie nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród uwzględnianych badań (p = 0,6727).

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



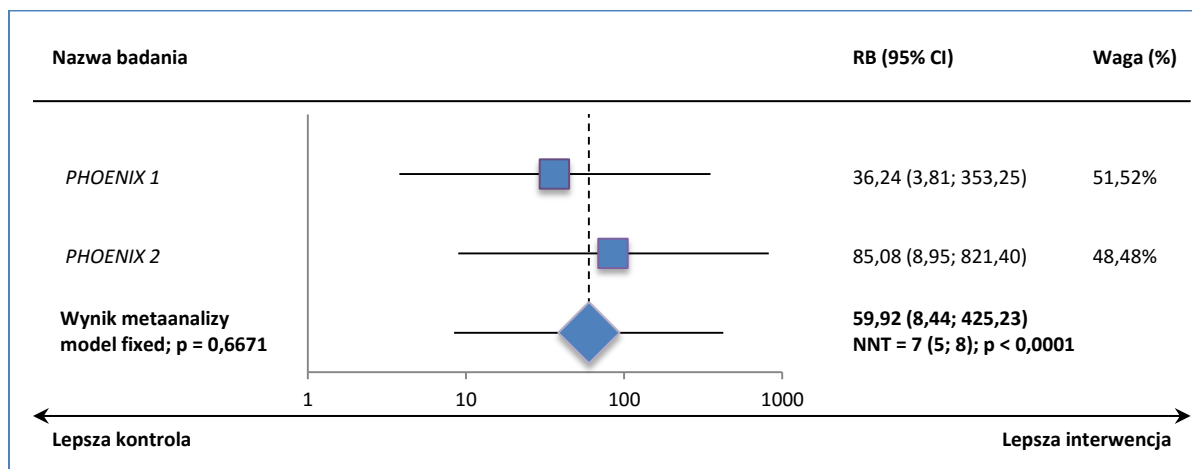
Korzyść względna obliczona na podstawie metaanalizy wyników badań jest równa 103,69 (95% CI: 14,51; 740,87);  $p < 0,0001$ , co wskazuje na ponad 100-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej poprawy punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu leczenia po podaniu ustekinumabu w dawce 90 mg w porównaniu z placebo. Wynik przekroczył granicę znamienności statystycznej. Należy podawać ustekinumab 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). Heterogeniczność analizowanych badań nie była znamienna statystycznie ( $p = 0,6182$ ), co umożliwiło wykorzystanie w obliczeniach modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

#### Populacja chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$

Skuteczność ustekinumabu w podgrupie chorych z wyjściowym PASI wynoszącym  $\leq 18$  punktów była podobna do populacji ogólnej; PASI 100 uzyskiwało od 12 do 20% chorych leczonych tym lekiem w porównaniu do braku zdarzeń w grupie kontrolnej.

Metaanalizę danych z obu uwzględnionych badań (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*) dla ustekinumabu podawanego w dawce 45 mg, dotyczącą prawdopodobieństwa uzyskania PASI 100 w grupie ustekinumabu w porównaniu do placebo, zestawiono na wykresie poniżej.

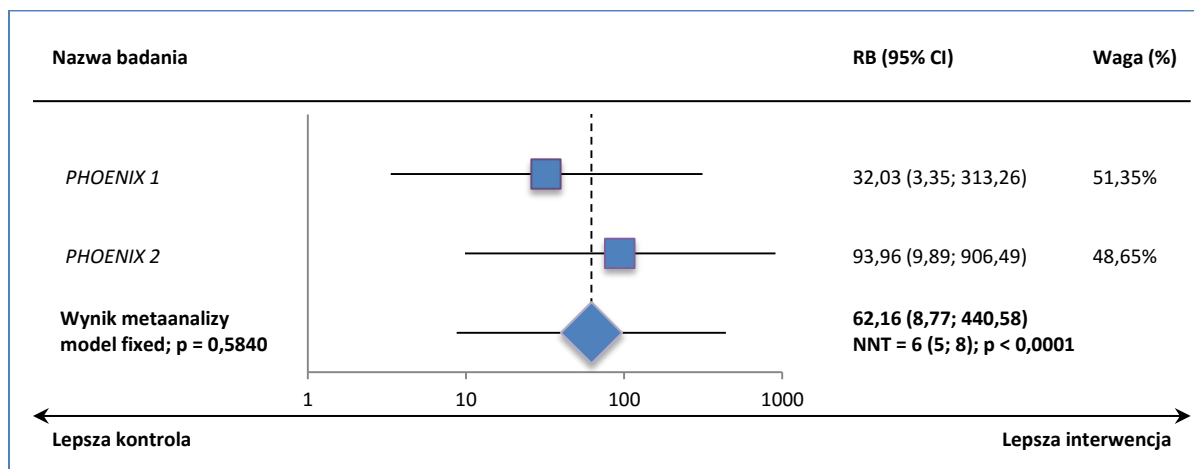
Wykres 72. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$ , ustekinumab 45 mg vs placebo.



Uzyskana w metaanalizie korzyść względna uzyskania poprawy klinicznej PASI 100 w grupie ustekinumabu 45 mg wobec grupy placebo wyniosła 59,92 (95% CI: 8,44; 425,23) i była znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ), co wskazuje na niemal 60-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania PASI 100 podczas podawania ustekinumabu 45 mg w podgrupie chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$ . Wskaźnik NNT w tym porównaniu wyniósł 7 (95% CI: 5; 8), co oznacza że leczenie 7 chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo przez 12 tygodni skutkuje pojawieniem się jednego dodatkowego przypadku uzyskania poprawy klinicznej PASI 100. Ponieważ w przeprowadzonych obliczeniach nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,6671$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

Analogiczną metaanalizę dla ustekinumabu podawanego w dawce 90 mg przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 73. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18, ustekinumab 90 mg vs placebo.



Ustekinumab podawany w dawce 90 mg znamienne ( $p < 0,0001$ ) zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania PASI 100 w porównaniu do grupy placebo, w podgrupie chorych z wyjściowym PASI ≤ 18: RB = 62,16 (95% CI: 8,77; 440,58). Leczenie 6 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 ustekinumabem w dawce 90 mg zamiast placebo w okresie 12 tygodni skutkuje pojawieniem się jednego dodatkowego przypadku uzyskania poprawy klinicznej PASI 100; NNT = 6 (95% CI: 5; 8). W przeprowadzonych obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), ponieważ nie odnotowano znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,5840$ ).

### 3.1.5. 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 w obu badaniach włączonych do analizy. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 90. Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                 | Ustekinumab |     |                  |       | Placebo |                  |       | MD (95% CI)*                |
|-------------------------|-------------|-----|------------------|-------|---------|------------------|-------|-----------------------------|
|                         | dawka       | N   | Średnia % zmiana | SD    | N       | Średnia % zmiana | SD    |                             |
| <b>Populacja ogólna</b> |             |     |                  |       |         |                  |       |                             |
| PHOENIX 1               | 45 mg       | 255 | 75,6             | 27,04 | 253     | 7,0              | 30,77 | <b>68,60 (63,56; 73,64)</b> |
|                         | 90 mg       | 251 | 77,2             | 23,67 |         |                  |       | <b>70,20 (65,40; 75,00)</b> |
| PHOENIX 2               | 45 mg       | 405 | 77,0             | 25,78 | 404     | 4,9              | 34,78 | <b>72,10 (67,88; 76,32)</b> |



| Badanie                                 | Ustekinumab |     |                  |       | Placebo |                  |    | MD (95% CI)*                |
|---|-------------|-----|------------------|-------|---------|------------------|----|-----------------------------|
|   | dawka       | N   | Średnia % zmiana | SD    | N       | Średnia % zmiana | SD |                             |
|   | 90 mg       | 407 | 82,1             | 22,57 |         |                  |    | <b>77,20 (73,17; 81,23)</b> |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18</b>    |             |     |                  |       |         |                  |    |                             |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 66,90 (60,03; 73,77)        |
|   | 90 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 68,80 (62,35; 75,25)        |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 70,70 (64,56; 76,84)        |
|   | 90 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 75,80 (69,77; 81,83)        |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b> |             |     |                  |       |         |                  |    |                             |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 69,20 (61,55; 76,85)        |
|   | 90 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 70,80 (63,47; 78,13)        |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 72,40 (66,56; 78,24)        |
|   | 90 mg       | ■   | ■                | ■     | ■       | ■                | ■  | 77,50 (72,10; 82,90)        |

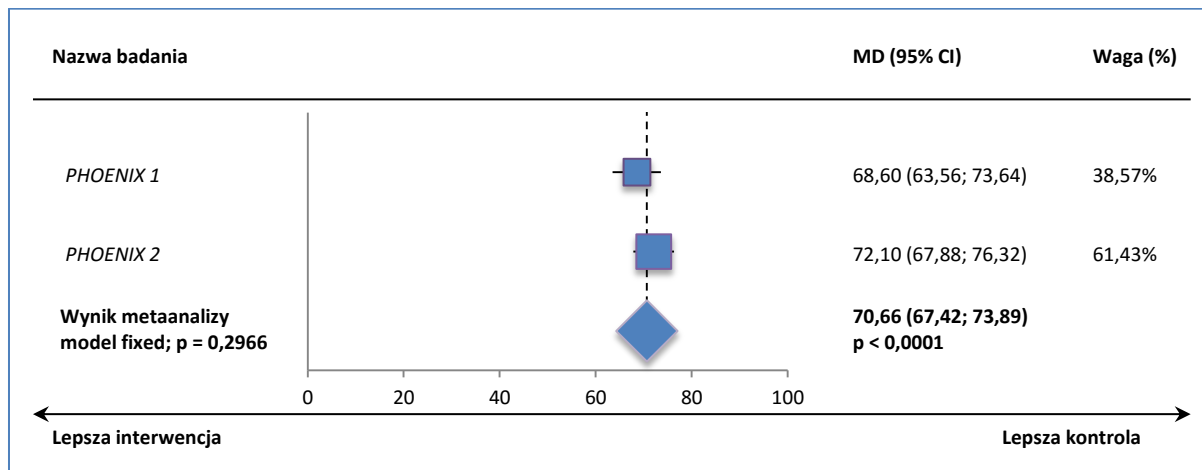
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Populacja ogólna

W 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.

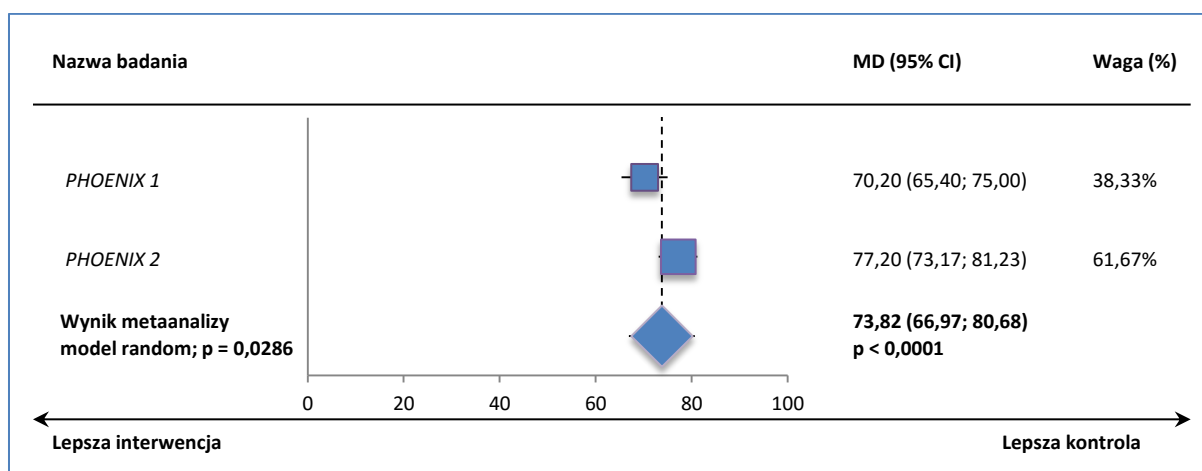
Wykres 74. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości początkowej, dla porównania ustekinumabu w dawce 45 mg z placebo wynosi 70,66 (95% CI: 67,42; 73,89);  $p < 0,0001$ . 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. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych (z ang. *fixed*), z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,2966$ ).

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



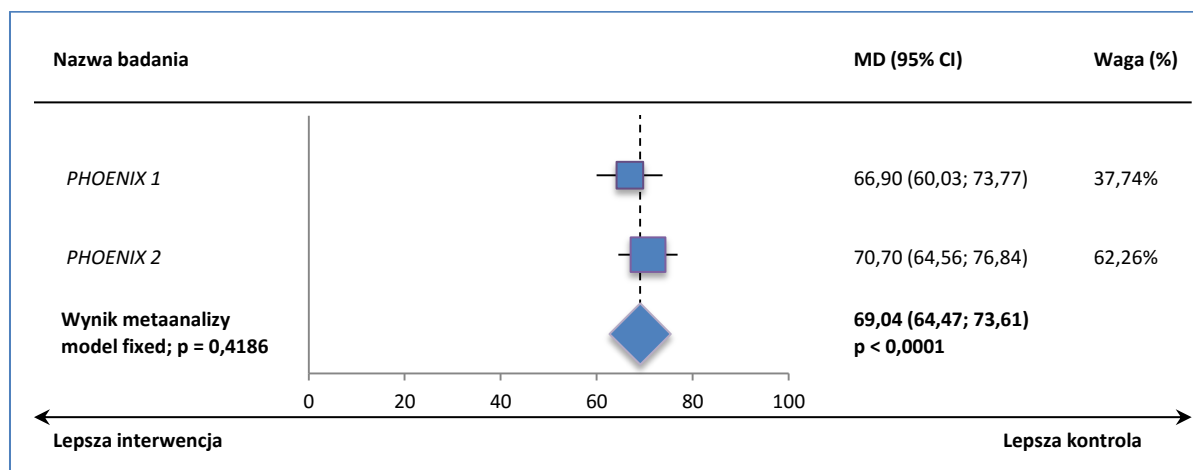
Średnia ważona różnica procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej, dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z placebo wynosi 73,82 (95% CI: 66,97; 80,68);  $p < 0,0001$ ; co oznacza, że poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12 tygodniu terapii jest o około 74 punkty procentowe większa w grupie ustekinumabu 90 mg w porównaniu z placebo. Wynik był statystycznie istotny. Heterogeniczność wśród analizowanych badań okazała się znamienne statystycznie ( $p = 0,0286$ ), dlatego w obliczeniach konieczne było posłużenie się modelem efektów losowych (z ang. *random*).

### Populacja chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$

Chorzy z wyjściowym PASI  $\leq 18$  punktów uzyskiwali podobną procentową poprawę PASI co chorzy w populacji ogólnej podczas terapii ustekinumabem, i była ona średnio o 70 punktów procentowych większa niż w grupie kontrolnej (placebo), co stanowiło znamienne statystycznie różnicę.

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*), przeprowadzono metaanalizę różnicy w średniej procentowej zmianie wskaźnika PASI u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, w podgrupie pacjentów z wyjściowym PASI  $\leq 18$ . Wyniki tej metaanalizy zaprezentowano na wykresie poniżej.

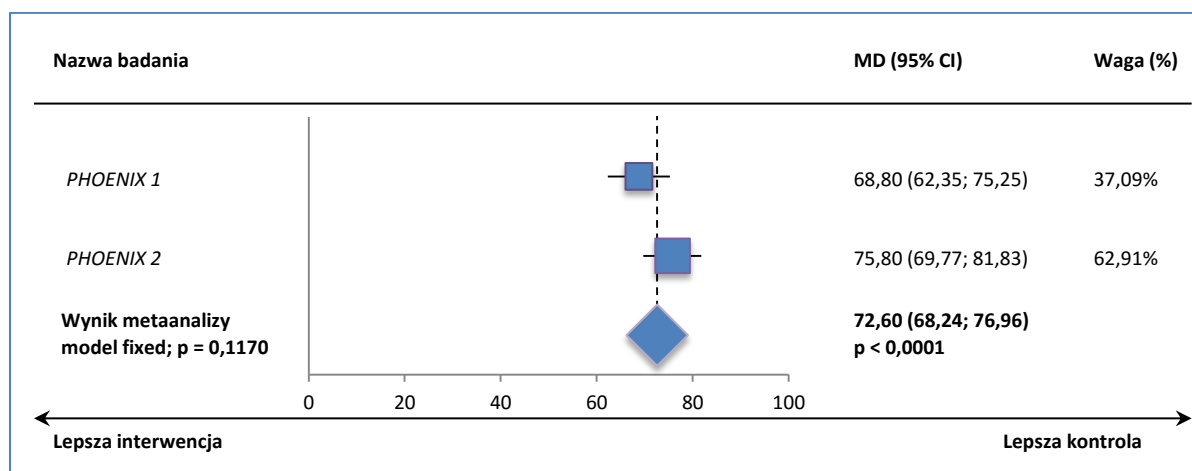
Wykres 76. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$ ; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Średnia zmiana procentowa wyniku PASI była o prawie 70 punktów procentowych wyższa w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg, w porównaniu do leczenia kontrolnego: WMD = 69,04 (95% CI: 64,47; 73,61) i różnica ta była znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Obliczenia w ramach wykonanej metaanalizy przeprowadzono przy użyciu modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności w obrębie analizowanych badań ( $p = 0,4186$ ).

Wykonano również metaanalizę różnicy procentowej poprawy PASI dla podgrupy chorych z wyjściowym PASI 18 lub mniej, w której porównano ustekinumab 90 mg z placebo. Wyniki tych obliczeń pokazano na wykresie poniżej.

Wykres 77. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$ ; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Średnia ważona różnica w procentowej zmianie wskaźnika PASI między grupą otrzymującą ustekinumab 90 mg a placebo, w obrębie chorych z wyjściowym PASI wynoszącym  $\leq 18$  punktów wyniosła 72,60 (95% CI: 68,24; 76,96) punktów procentowych i była znamienna statystycznie ( $p < 0,0001$ ), świadcząc o znacznie większej poprawie PASI podczas terapii ustekinumabem. Z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,1170$ ), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

### 3.1.6. Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0) w okresie 12 tygodni terapii

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 91. Liczba i odsetek pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                                 | dawka | Ustekinumab |     |       | Placebo |   |      | RB (95% CI)*                            |
|---|-------|-------------|-----|-------|---------|---|------|---|
|   |       | N           | n   | %     | N       | n | %    |   |
| <b>Populacja ogólna</b>                 |       |             |     |       |         |   |      |   |
| 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% |         |   |      |   |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18</b>    |       |             |     |       |         |   |      |   |
| PHOENIX 1                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | 51,11 (5,41; 495,23); NNT = 6 (4; 8)    |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      |   |
| PHOENIX 2                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | 97,68 (10,29; 941,88); NNT = 5 (4; 7)   |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      |   |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b> |       |             |     |       |         |   |      |   |
| PHOENIX 1                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | 21,75 (3,83; 126,64); NNT = 6 (5; 10)   |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      |   |
| PHOENIX 2                               | 45 mg |             |     |       |         |   |      | 42,06 (7,50; 240,84); NNT = 5 (4; 6)    |
|   | 90 mg |             |     |       |         |   |      |   |

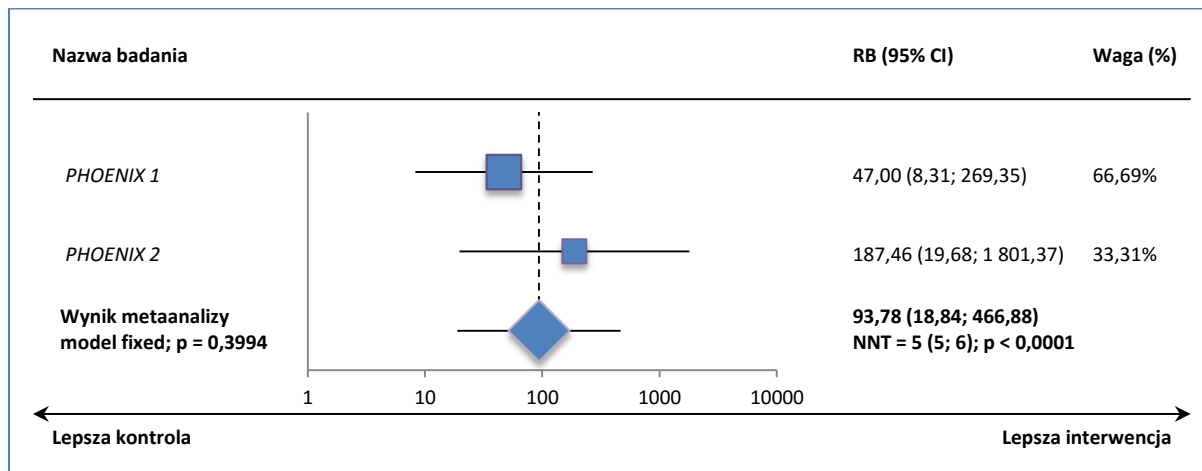
\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

### Populacja ogólna

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.

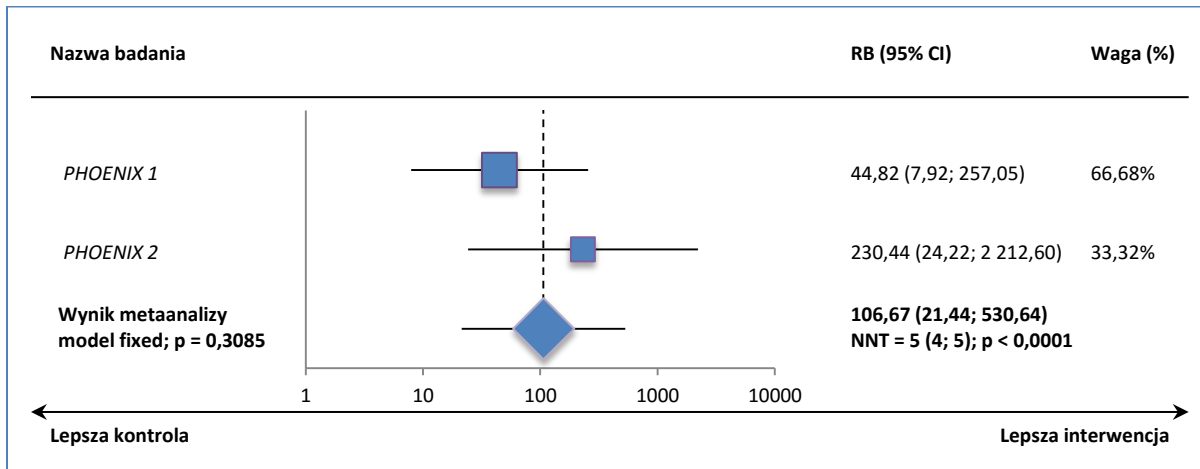
Wykres 78. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników wskazuje na ponad 90-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii, w porównaniu z placebo; RB = 93,78 (95% CI: 18,84; 466,88); p < 0,0001. Wynik był istotny statystycznie. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitego ustąpienia objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni należy podawać ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo 5 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 5 (95% CI: 5; 6). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań (p = 0,3994).


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



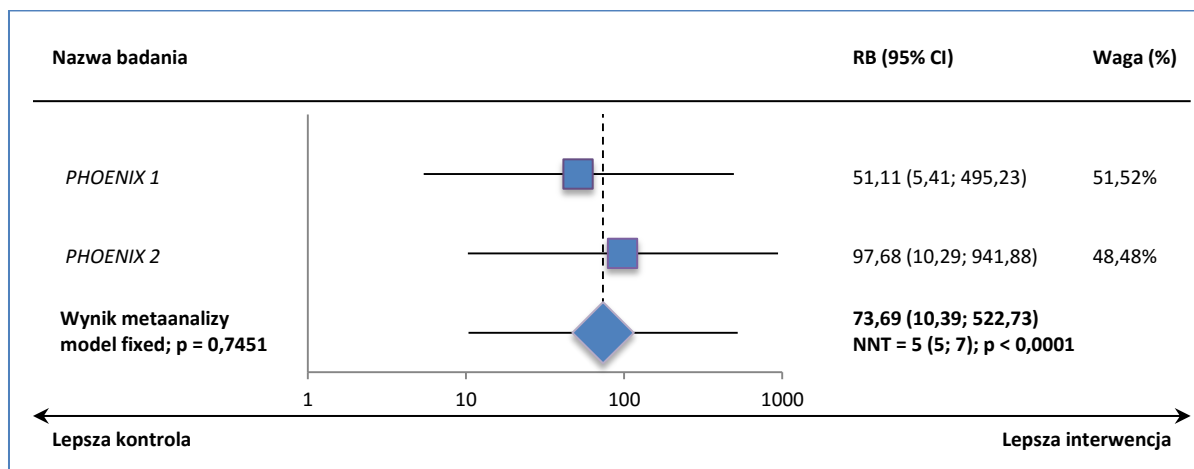
Korzyść względną obliczoną w wyniku metaanalizy wynosi 106,67 (95% CI: 21,44; 530,64);  $p < 0,0001$ , co wskazuje na ponad 100-krotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii (po podaniu 2 wstrzyknięć ustekinumabu), w porównaniu 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). Heterogeniczność wśród analizowanych badań nie okazała się znamiennej statystycznie ( $p = 0,3085$ ), co pozwoliło na wykorzystanie w analizie modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

#### Populacja chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$

W podgrupie chorych z wyjściowym PASI wynoszącym 18 punktów lub mniej, częstość uzyskiwania całkowitego usunięcia objawów choroby według wskaźnika PGA była zbliżona do tej obserwowanej w populacji ogólnej (około  w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do braku zdarzeń w grupie kontrolnej).

Poniżej na wykresie przedstawiono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania całkowitego usunięcia objawów choroby według oceny PGA dla porównania ustekinumabu 45 mg z placebo, w populacji chorych z wyjściowym wskaźnikiem PASI wynoszącym 18 punktów lub mniej.

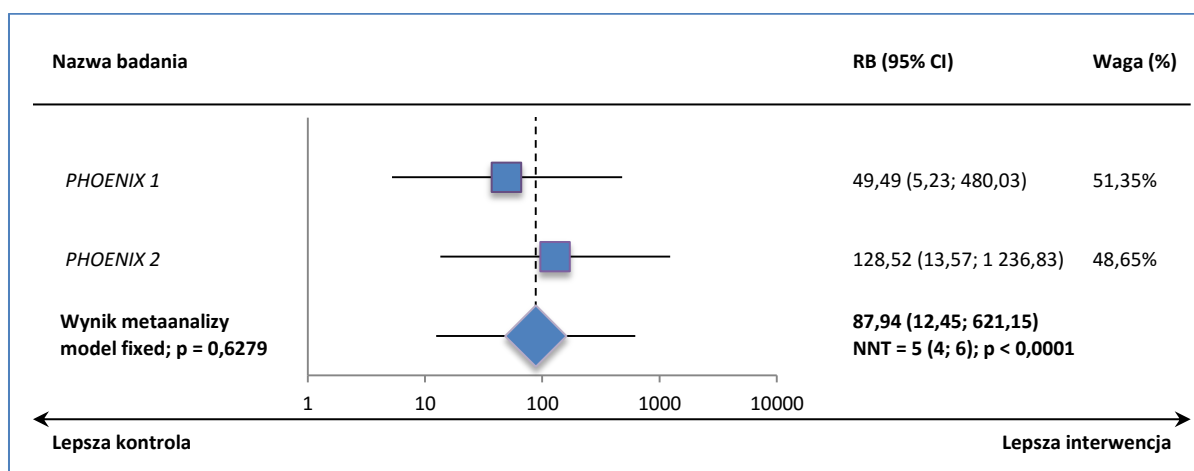
Wykres 80. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego usunięcia objawów według wskaźnika PGA było znacznie większe ( $p < 0,0001$ ) u chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg w porównaniu do placebo: RB = 73,69 (95% CI: 10,39; 522,73). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 5; 7) co oznacza, że lecząc 5 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego usunięcia objawów według wskaźnika PGA. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,7451$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

Analogiczną metaanalizę wykonano dla porównania ustekinumabu 90 mg z placebo – jej wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 81. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab 90 mg vs placebo.





Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego ustąpienia objawów choroby według wskaźnika PGA było ponad 80-krotnie większe u chorych leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (w obrębie podgrupy chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów): RB = 87,94 (95% CI: 12,45; 621,15), co było znamienym statystycznie wynikiem ( $p < 0,0001$ ). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 4; 6), więc należy leczyć 5 chorych ustekinumabem w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia całkowitego ustąpienia objawów choroby według wskaźnika PGA w populacji chorych z wyjściowym PASI 18 lub mniej. Ponieważ w przeprowadzonej metaanalizie nie zaobserwowano znamiennej heterogeniczności w obrębie analizowanych badań ( $p = 0,6279$ ), w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (z ang. *fixed*).

### 3.1.7. Całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 0-1) 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. Dane dla populacji ogólnej pochodzą z opublikowanych wyników badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, natomiast dane w podgrupach pochodzą z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (*Janssen 2015*), stąd rozbieżności w sumie danych dla podgrup z danymi dla populacji ogólnej.

Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                              | dawka | Ustekinumab |     |       | Placebo |    |      | RB (95% CI)*                               |
|--------------------------------------|-------|-------------|-----|-------|---------|----|------|--|
|                                      |       | N           | n   | %     | N       | n  | %    |  |
| <b>Populacja ogólna</b>              |       |             |     |       |         |    |      |  |
| <i>PHOENIX 1</i>                     | 45 mg | 255         | 154 | 60,4% | 255     | 10 | 3,9% | <b>15,40 (8,47; 28,38); NNT = 2 (2; 3)</b> |
|                                      | 90 mg | 256         | 158 | 61,7% |         | 10 | 3,9% |  |
| <i>PHOENIX 2</i>                     | 45 mg | 409         | 278 | 68,0% | 410     | 20 | 4,9% | <b>13,93 (9,12; 21,48); NNT = 2 (2; 2)</b> |
|                                      | 90 mg | 411         | 302 | 73,5% |         | 20 | 4,9% |  |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18</b> |       |             |     |       |         |    |      |  |
| <i>PHOENIX 1</i>                     | 45 mg | ■           | ■   | ■     | ■       | ■  | ■    | <b>13,32 (6,26; 29,11); NNT = 2 (2; 3)</b> |
|                                      | 90 mg | ■           | ■   | ■     | ■       | ■  | ■    |  |
| <i>PHOENIX 2</i>                     | 45 mg | ■           | ■   | ■     | ■       | ■  | ■    | <b>12,52 (7,45; 21,37); NNT = 2 (2; 2)</b> |

| Badanie                                 | Ustekinumab |   |   | Placebo |   |   | RB (95% CI)* |                                     |
|---|-------------|---|---|---------|---|---|--------------|-------------------------------------|
|   | dawka       | N | n | %       | N | n |              | %                                   |
|   | 90 mg       | ■ | ■ | ■       |   |   |              | 13,29 (7,92; 22,66); NNT = 2 (2; 2) |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b> |             |   |   |         |   |   |              |                                     |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ |              | 12,33 (5,78; 27,02); NNT = 2 (2; 3) |
|   | 90 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ |              | 13,15 (6,19; 28,75); NNT = 2 (2; 3) |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ |              | 18,75 (8,78; 40,91); NNT = 2 (2; 2) |
|   | 90 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ |              | 20,61 (9,67; 44,89); NNT = 2 (2; 2) |

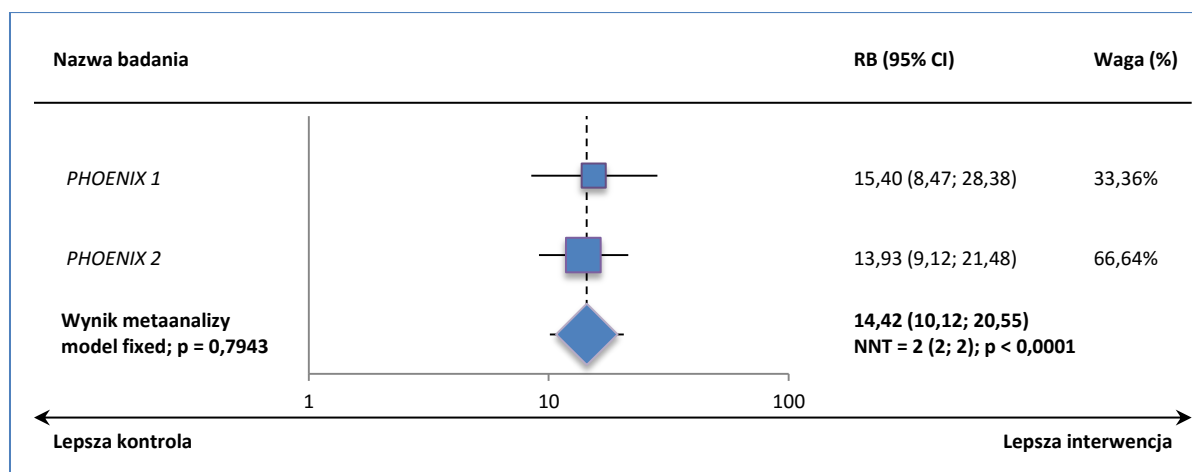
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Populacja ogólna

W obu włączonych badaniach prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego ustąpienia lub minimalnych objawów łuszczycy było znamienne, kilkunastokrotnie 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 82. 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.

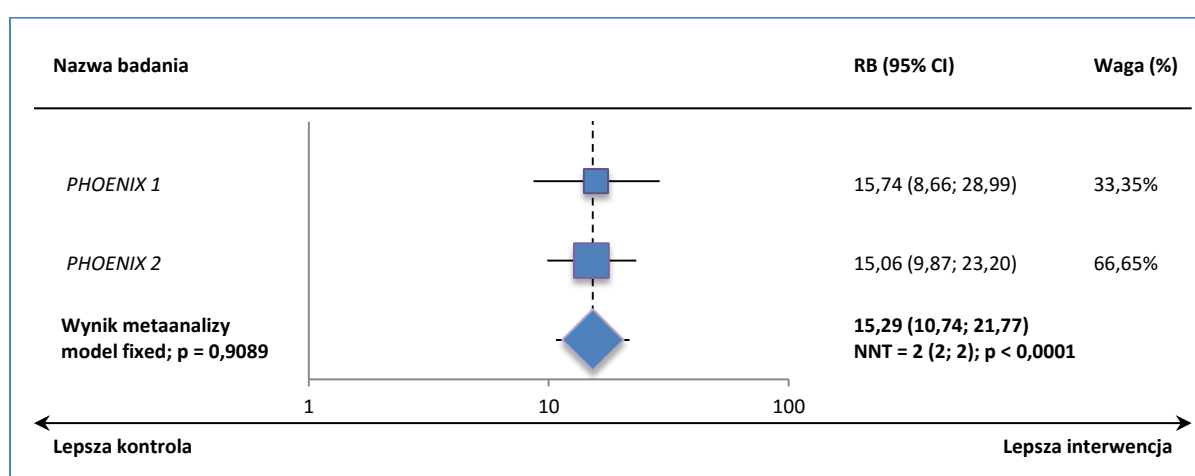


Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego ustąpienia lub minimalnych objawów choroby w 12 tygodniu leczenia po podaniu ustekinumabu w dawce 45 mg jest prawie 15-krotnie większe w porównaniu do grupy placebo: RB = 14,42 (95% CI: 10,12; 20,55); p < 0,0001. Wynik był znamiennej statystycznie. Należy podawać ustekinumab 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). W przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,7943$ ), więc w obliczeniach możliwe było wykorzystanie modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

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 83. 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.



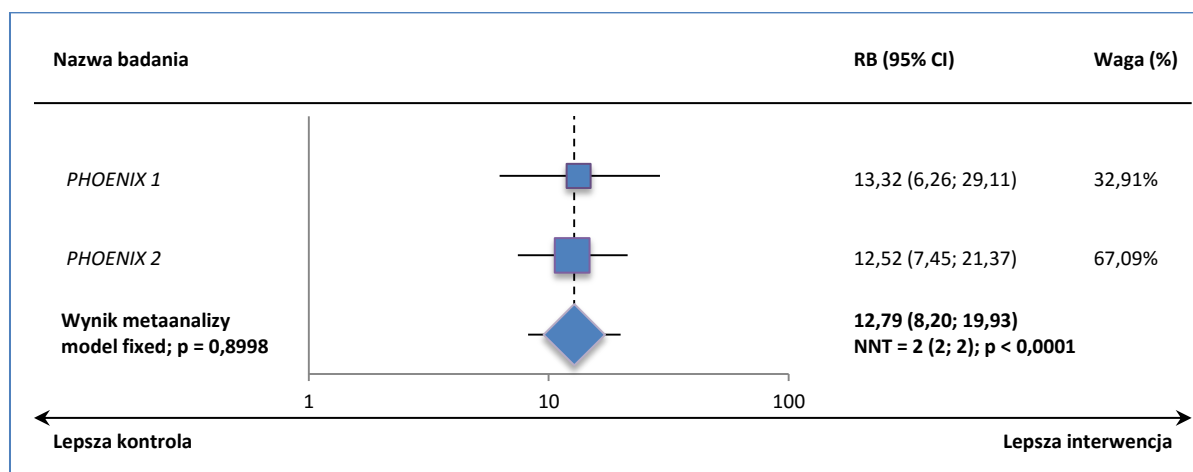
Korzyść względna obliczona w wyniku metaanalizy wynosiła 15,29 (95% CI: 10,74; 21,77);  $p < 0,0001$ , co wskazuje na ponad 15-krotnie większe prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów choroby w 12 tygodniu leczenia, po podaniu 2 wstrzyknięć ustekinumabu w dawce 90 mg, w porównaniu do grupy placebo. Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia nasilenia objawów choroby w okresie 12 tygodni terapii należy podawać ustekinumab w dawce 90 mg zamiast placebo 2 pacjentom z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 2 (95% CI: 2; 2). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż heterogeniczność danych uwzględnionych w obliczeniach nie była znamienna statystycznie ( $p = 0,9089$ ).

#### Populacja chorych z wyjściowym PASI ≤ 18

W populacji chorych wyjściowym PASI ≤ 18 prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego ustąpienia lub minimalnych objawów łuszczycy było znamienne, kilkunastokrotnie 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 w podgrupie pacjentów z wyjściowym PASI ≤ 18, u których zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia.

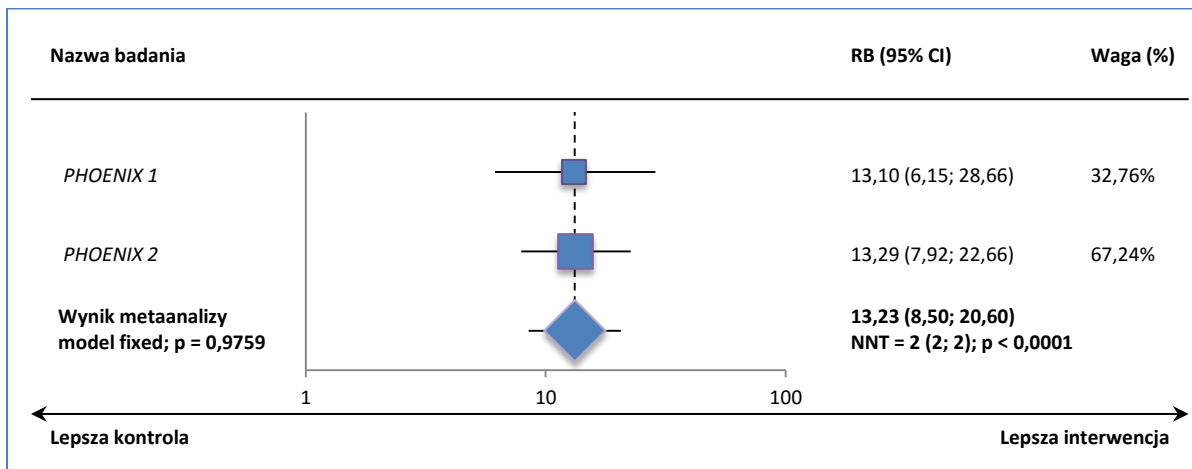
Wykres 84. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Ustekinumab w dawce 45 mg podawany pacjentom z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów ponad 12-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania wyniku PGA wynoszącego 0 lub 1 (czyli ustąpienia lub obecności minimalnych objawów łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza) wobec placebo – uzyskana w wyniku metaanalizy korzyść względna dla tego porównania wyniosła 12,79 (95% CI: 8,20; 19,93) i była znamienne statystycznie (p < 0,0001). Lecząc 2 chorych ustekinumabem zamiast placebo przez 12 tygodni, należy spodziewać się odnotowania jednego dodatkowego przypadku uzyskania wyniku PGA 0 lub 1; NNT = 2 (95% CI: 2; 2). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż heterogeniczność wśród analizowanych badań nie była znamienne statystycznie (p = 0,8998).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg lub placebo w podgrupie pacjentów z wyjściowym PASI ≤ 18, u których zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika PGA w 12 tygodniu leczenia.

Wykres 85. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18; ustekinumab 90 mg vs placebo.



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, podanie ustekinumabu w dawce 90 mg, kilkunastokrotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania PGA 0 lub 1 w podgrupie chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 w porównaniu do placebo, a wynik był znamieny statystycznie: RB = 13,23 (95% CI: 8,50; 20,60), p < 0,0001. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza, że lecząc 2 chorych 90 mg ustekinumabu 12 tygodni zamiast placebo należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku uzyskania PGA 0 lub 1. Ze względu na nieznamieną heterogeniczność danych (p = 0,9759), obliczenia wykonano przy użyciu modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

### 3.1.8. Znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza (PGA 4-5) w okresie 12 tygodni terapii

Ten punkt końcowy oceniano w obu badaniach 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 93. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo.

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

| Badanie                                 | Ustekinumab |   |   | Placebo |   |   | RR (95% CI)* |                                      |
|---|-------------|---|---|---------|---|---|--------------|--------------------------------------|
|   | dawka       | N | n | %       | N | n |              | %                                    |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18</b>    |             |   |   |         |   |   |              |                                      |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,012 (0,001; 0,114); NNT = 4 (3; 5) |
|   | 90 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,05 (0,01; 0,19); NNT = 4 (3; 6)    |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,06 (0,02; 0,17); NNT = 5 (4; 6)    |
|   | 90 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,020 (0,003; 0,110); NNT = 5 (4; 6) |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b> |             |   |   |         |   |   |              |                                      |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,08 (0,03; 0,19); NNT = 3 (2; 3)    |
|   | 90 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,09 (0,04; 0,20); NNT = 3 (2; 4)    |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,07 (0,03; 0,16); NNT = 3 (3; 3)    |
|   | 90 mg       | ■ | ■ | ■       | ■ | ■ | ■            | 0,03 (0,01; 0,10); NNT = 3 (2; 3)    |

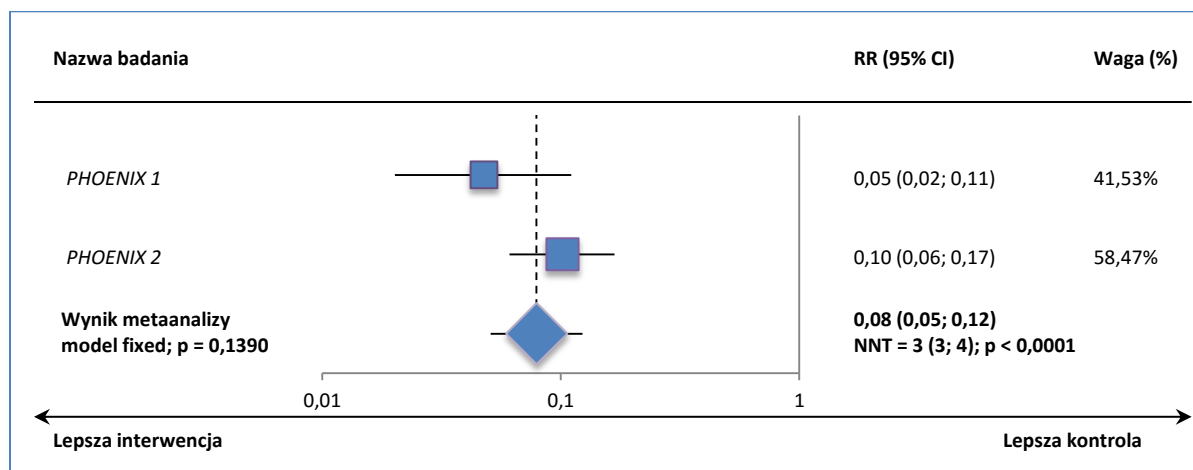
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Populacja ogólna

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.

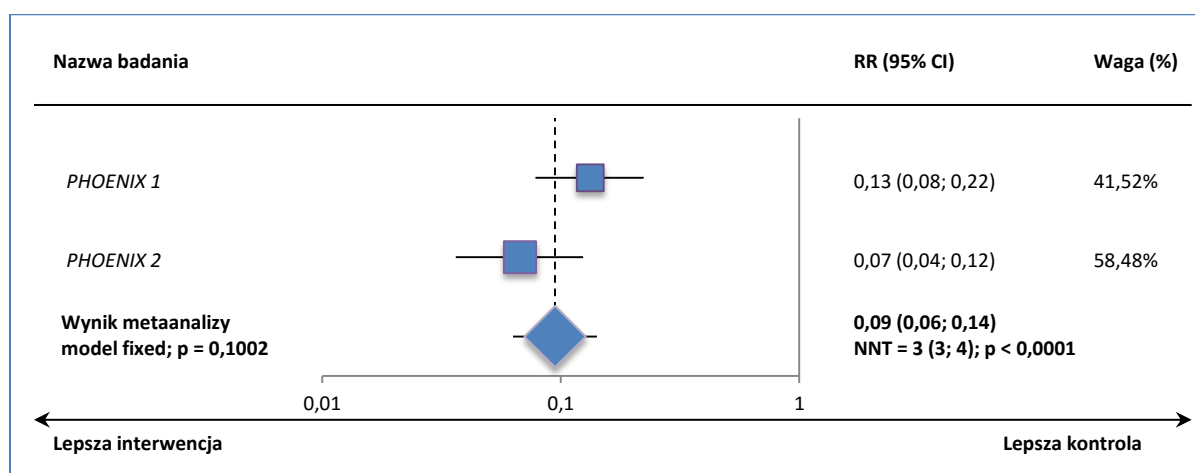
Wykres 86. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



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). W przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych badań ( $p = 0,1390$ ), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

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 87. 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.



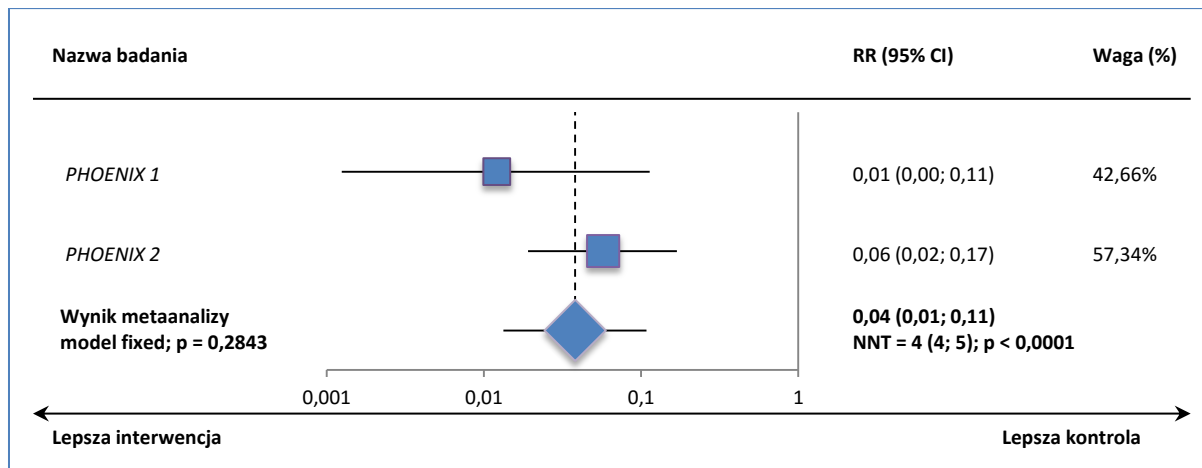
Ryzyko względne obliczone w wyniku metaanalizy wynosiło 0,09 (95% CI: 0,06; 0,14);  $p < 0,0001$ , co oznacza, że w grupie ustekinumabu 90 mg ryzyko zaostrzenia objawów choroby w ocenie lekarskiej z użyciem wskaźnika GA w okresie 12 tygodni leczenia jest znamienne mniejsze i stanowi 9% tego ryzyka w grupie placebo. Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Należy leczyć 3 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej ustekinumabem w dawce 90 mg zamiast placebo przez 12 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku znaczących lub ciężkich objawów choroby wg wskaźnika PGA, NNT = 3 (95% CI: 3; 4). Metaanalizę wykonano z użyciem modelu efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych badań ( $p = 0,1002$ ).

**Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18**

Podobnie jak to obserwowano w populacji ogólnej, odsetki chorych ze znaczącymi lub ciężkimi objawami łuszczycy według wskaźnika PGA były niskie u pacjentów z wyjściowym PASI ≤ 18 otrzymującymi ustekinumab (0%-1,5%), podczas gdy w grupie kontrolnej kształtowały się na poziomie 23-29%.

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*) wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów łuszczycy podczas terapii ustekinumabem 45 mg w porównaniu do kontroli, u pacjentów z wyjściowym PASI wynoszącym 18 lub mniej punktów. Jej wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

*Wykres 88. 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; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów.*

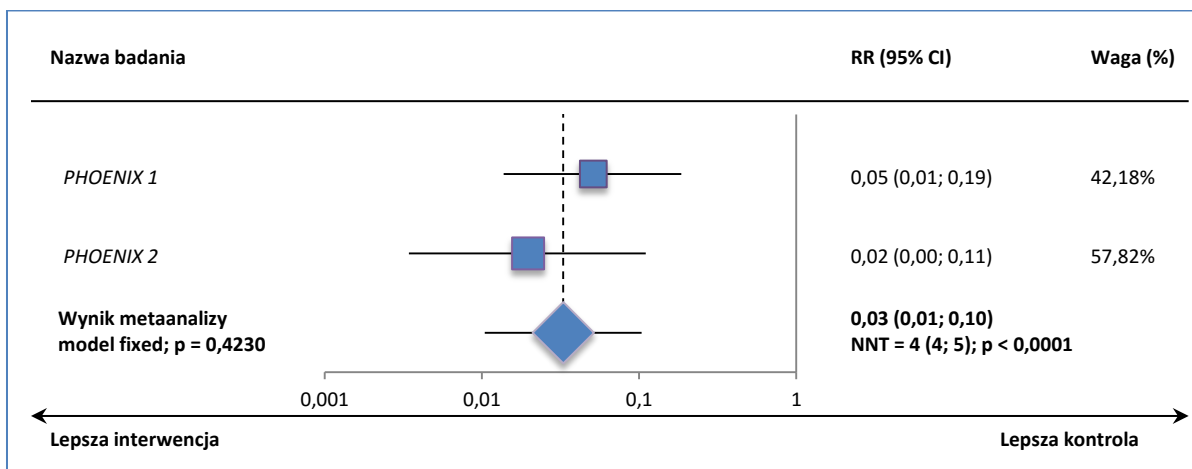


Ryzyko względne wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów łuszczycy wg oceny PGA u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg w porównaniu do placebo (populacja chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów) wyniosło 0,04 (95% CI: 0,01; 0,11) i było znamienne statystycznie (p < 0,0001), co oznaczało 96% zmniejszenie ryzyka wystąpienia wspomnianych objawów. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 4; 5), co oznacza że lecząc 4 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów ustekinumabem 45 mg zamiast placebo w ciągu 12 tygodni, unikniemy jednego dodatkowego przypadku pojawienia się znaczących lub ciężkich objawów choroby według wskaźnika PGA. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*), gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań (p = 0,2843).

Na wykresie poniżej przedstawiono również wynik analogicznej metaanalizy, przeprowadzonej dla ustekinumabu w dawce 90 mg.



Wykres 89. 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; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów.



Ustekinumab w dawce 90 mg zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby według wskaźnika PGA o 97% w porównaniu do placebo, w podgrupie chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów: RR = 0,03 (95% CI: 0,01; 0,10), co było znamiennej statystycznie wynikiem (p < 0,0001). Wskaźnik NNT w tym porównaniu wyniósł 4 (95% CI: 4; 5), więc lecząc 4 chorych (z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów) ustekinumabem 90 mg zamiast placebo w ciągu 12 tygodni, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia znaczących lub ciężkich objawów choroby według wskaźnika PGA. Ponieważ w przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań (p = 0,4230), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

### 3.1.9. Poprawa jakości życia wg dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI) w 12. tygodniu terapii

Powyższy punkt końcowy był oceniany w obu 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 94. Średnia zmiana punktacji wskaźnika DLQI w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                                 | Ustekinumab |     |         |      | Placebo |         |      | MD (95% CI)                                |
|---|-------------|-----|---------|------|---------|---------|------|--|
|   | dawka       | N   | Średnia | SD   | N       | Średnia | SD   |  |
| <b>Populacja ogólna</b>                 |             |     |         |      |         |         |      |  |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       | 254 | -8,0    | 6,87 | 252     | -0,6    | 5,97 | <b>-7,40 (-8,52; -6,28)*; p &lt; 0,001</b> |
|   | 90 mg       | 249 | -8,7    | 6,47 |         |         |      |  |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       | 401 | -9,3    | 7,12 | 400     | -0,5    | 5,66 | <b>-8,80 (-9,69; -7,91)*; p &lt; 0,001</b> |
|   | 90 mg       | 402 | -10,0   | 6,67 |         |         |      |  |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18</b>    |             |     |         |      |         |         |      |  |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-7,30 (-8,83; -5,77)</b>                |
|   | 90 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-8,10 (-9,53; -6,67)</b>                |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-7,80 (-8,95; -6,64)</b>                |
|   | 90 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-8,00 (-9,10; -6,90)</b>                |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b> |             |     |         |      |         |         |      |  |
| PHOENIX 1                               | 45 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-7,40 (-9,11; -5,69)</b>                |
|   | 90 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-8,00 (-9,71; -6,29)</b>                |
| PHOENIX 2                               | 45 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-9,70 (-11,11; -8,29)</b>               |
|   | 90 mg       |     |         |      |         |         |      | <b>-11,00 (-12,34; -9,66)</b>              |

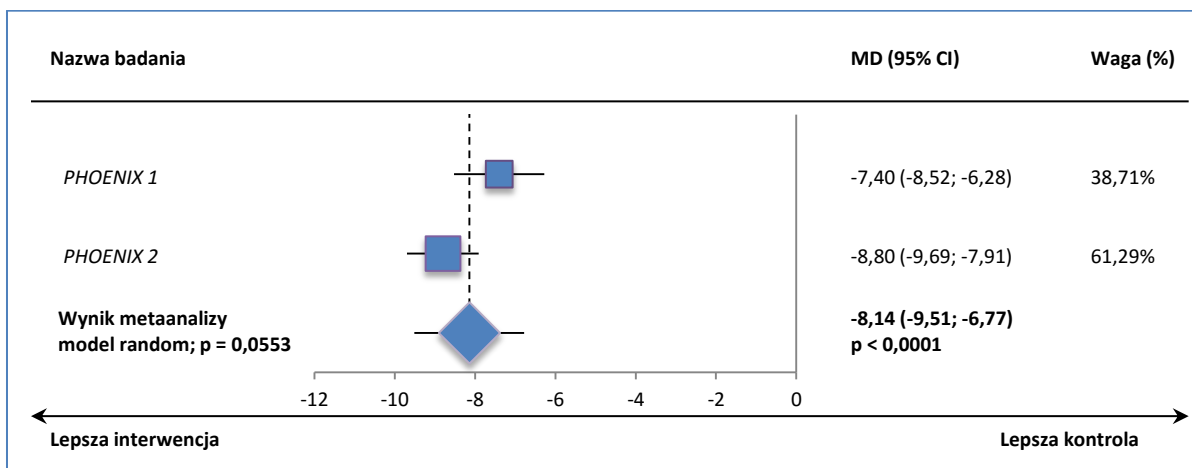
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Populacja ogólna

W 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.

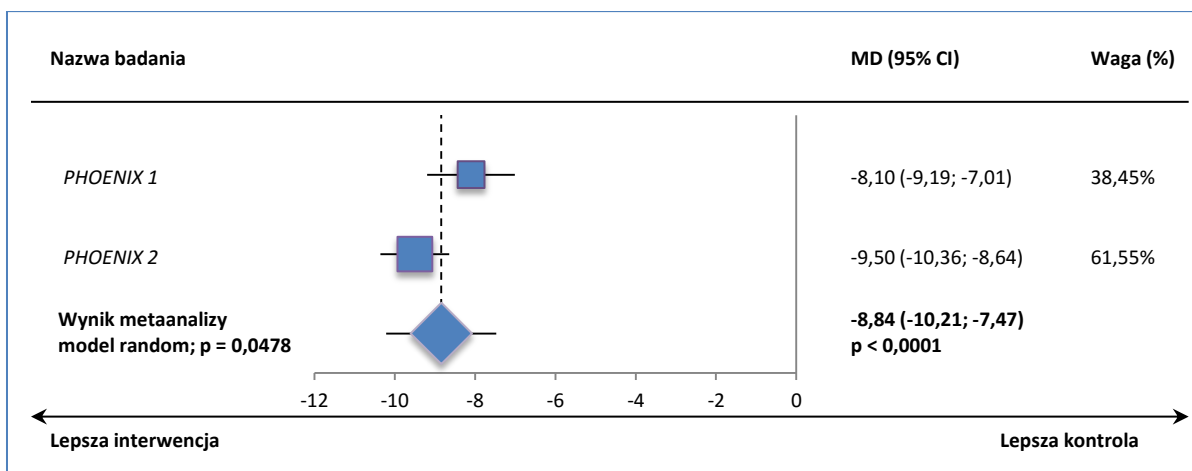
Wykres 90. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Średnia ważona różnica zmiany punktacji wskaźnika DLQI obliczona w wyniku metaanalizy wyniosła -8,14 (95% CI: -9,51; -6,77);  $p < 0,0001$ , co oznacza większą o 8,14 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. Z uwagi na odnotowanie znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,0553$ ), w obliczeniach przyjęto model efektów losowych (z ang. *random*).

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 91. 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 otrzymują-

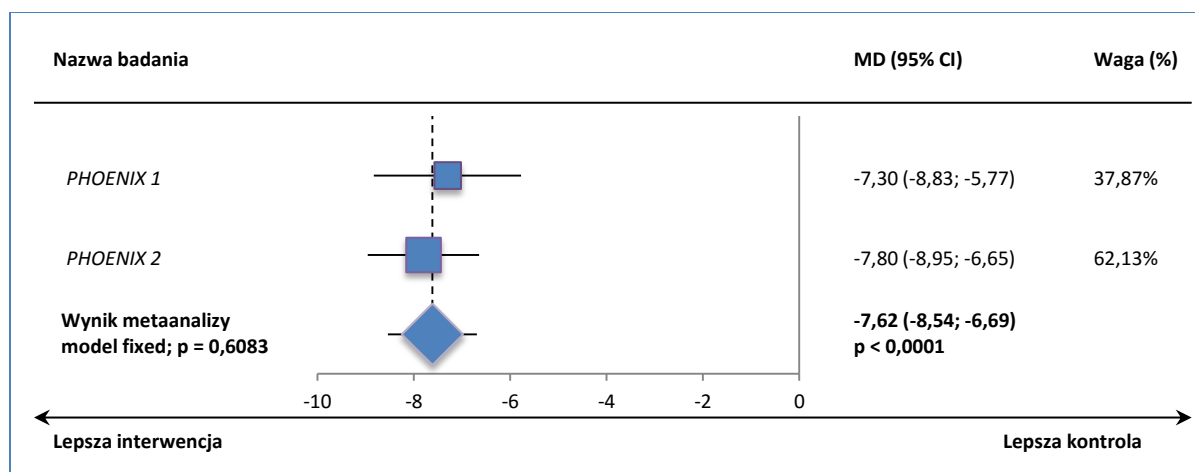
cej 2 wstrzyknięcia ustekinumabu 90 mg w porównaniu do grupy placebo. Średnia ważona różnica zmiany punktacji wskaźnika DLQI wynosi -8,84 (95% CI: -10,21; -7,47);  $p < 0,0001$ . Wynik osiągnął poziom znamienność statystycznej. Obliczenia wykonano w oparciu o model efektów losowych (z ang. *random*), z uwagi na stwierdzenie znamiennej ( $p = 0,0478$ ) heterogeniczności analizowanych danych.

### Chorzy z wyjściowym PASI $\leq 18$

Podobnie do wyników w populacji ogólnej, chorzy z podgrupy pacjentów z wyjściowym PASI wynoszącym 18 punktów lub mniej otrzymujący ustekinumab uzyskiwali poprawę jakości życia, co wyrażało się zmniejszeniem wyniku oceny w skali DLQI, które było znamienne większe niż w grupie kontrolnej.

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań (*PHOENIX 1*, *PHOENIX 2*) przeprowadzono metaanalizę średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI u chorych leczonych ustekinumabem 45 mg wobec grupy kontrolnej, której wyniki zestawiono na wykresie poniżej.

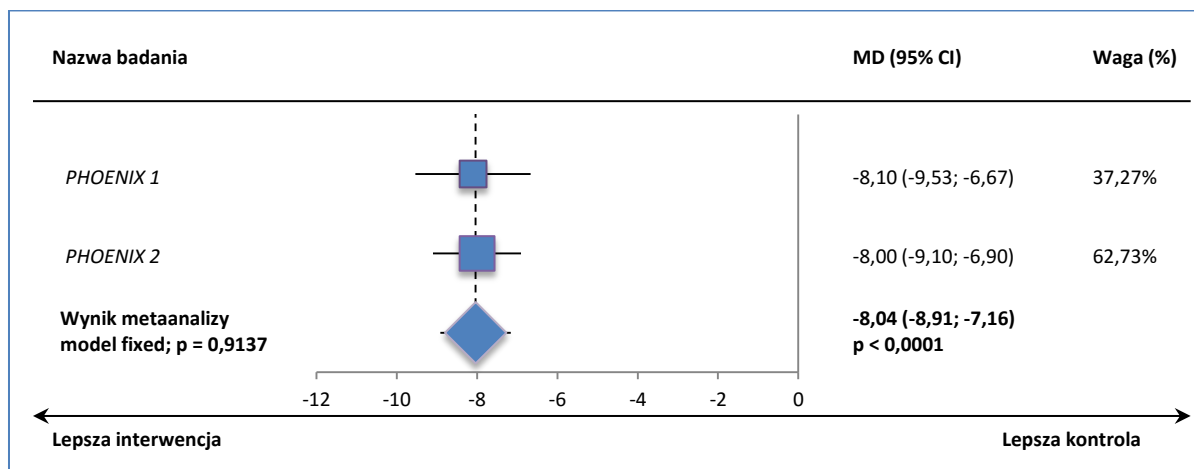
Wykres 92. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo; podgrupa chorych z wyjściowym PASI  $\leq 18$  punktów.



Ustekinumab w dawce 45 mg podawany chorym z wyjściowym PASI wynoszącym 18 punktów lub mniej wpływał na zmniejszenie wskaźnika DLQI o 7,62 punkty w stosunku do grupy kontrolnej: WMD = -7,62 (95% CI: -8,54; -6,69), co było znamienne statystycznie różnicą wskazującą na większą poprawę jakości życia chorych otrzymujących ustekinumab. W przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności wśród analizowanych badań ( $p = 0,6083$ ), dlatego w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

Analogiczną metaanalizę dla ustekinumabu w dawce 90 mg przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 93. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów.



U chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów obserwowano znamienne poprawę jakości życia podczas terapii ustekinumabem 90 mg – w grupie tej zmniejszenie wyniku DLQI było o około 8 punktów większe niż w grupie kontrolnej: WMD = -8,04 (95% CI: -8,91; -7,16), co było znamienym statystycznie wynikiem (p < 0,0001). Z uwagi na nieznamienne heterogeniczność wśród analizowanych badań (p = 0,9137), w obliczeniach możliwe było wykorzystanie modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

### 3.1.9.1. Klinicznie istotna poprawa wyniku DLQI

W badaniu PHOENIX 1 przez klinicznie istotną poprawę wyniku DLQI rozumiano jego zmniejszenie o przynajmniej 5 punktów. W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie odsetka chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia po 12 tygodniach leczenia. Dane pochodziły z publikacji *Lebwohl 2010*.

Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę DLQI; ustekinumab vs placebo.

| Badanie   | Ustekinumab |     |      | Placebo |     |  | RB (95% CI)* |  |
|-----------|-------------|-----|------|---------|-----|--|--------------|--|
|           | dawka       | N   | n    | %       | N   | n  |              | %  |
| PHOENIX 1 | 45 mg       | 254 | 164* | 64,6%   | 252 | 45*                                      | 17,9%        | <b>3,62 (2,75; 4,81); NNT = 3 (2; 3)</b> |
|           | 90 mg       | 249 | 178* | 71,3%   |     | <b>4,00 (3,06; 5,30); NNT = 2 (2; 3)</b> |              |  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ustekinumab podawany w dawce 45 lub 90 mg znamienne (p < 0,001) zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów klinicznie istotnej poprawy jakości życia, ocenionej za pomocą skali DLQI, w porównaniu do placebo, a prawdopodobieństwo uzyskania wspomnianej poprawy było ponad 3-krotnie większe przy zastosowaniu ustekinumabu.

### 3.1.10. Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta (DLQI 0-1)

Ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjentów oceniano w obu analizowanych. Oceny dokonywali pacjenci z użyciem dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI. W 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 raportowali, iż choroba nie ma wpływu, bądź ma minimalny wpływ na jakość ich życia.

Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                                 | dawka | Ustekinumab |     |       | Placebo |    |      | RB (95% CI)                                       |
|---|-------|-------------|-----|-------|---------|----|------|---|
|   |       | N           | n   | %     | N       | n  | %    |   |
| <b>Populacja ogólna</b>                 |       |             |     |       |         |    |      |   |
| PHOENIX 1                               | 45 mg | 254         | 135 | 53,1% | 252     | 15 | 6,0% | 8,93 (5,47; 14,78); NNT = 3 (2; 3)*;<br>p < 0,001 |
|   | 90 mg | 249         | 131 | 52,4% |         |    |      |   |
| PHOENIX 2                               | 45 mg | 401         | 223 | 55,3% | 400     | 13 | 3,2% | 17,11 (10,07; 29,33); NNT = 2 (2; 3)              |
|   | 90 mg | 402         | 228 | 56,4% |         |    |      |   |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI ≤ 18</b>    |       |             |     |       |         |    |      |   |
| PHOENIX 1                               | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 10,06 (4,98; 20,87); NNT = 3 (2; 3)               |
|   | 90 mg |             |     |       |         |    |      | 8,93 (4,39; 18,62); NNT = 3 (2; 3)                |
| PHOENIX 2                               | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 12,93 (7,11; 23,87); NNT = 2 (2; 3)               |
|   | 90 mg |             |     |       |         |    |      | 13,14 (7,23; 24,26); NNT = 2 (2; 3)               |
| <b>Chorzy z wyjściowym PASI &gt; 18</b> |       |             |     |       |         |    |      |   |
| PHOENIX 1                               | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 7,89 (4,06; 15,73); NNT = 3 (2; 3)                |
|   | 90 mg |             |     |       |         |    |      | 8,99 (4,66; 17,82); NNT = 2 (2; 3)                |
| PHOENIX 2                               | 45 mg |             |     |       |         |    |      | 22,97 (9,09; 59,31); NNT = 2 (2; 3)               |
|   | 90 mg |             |     |       |         |    |      | 23,78 (9,42; 61,34); NNT = 2 (2; 3)               |

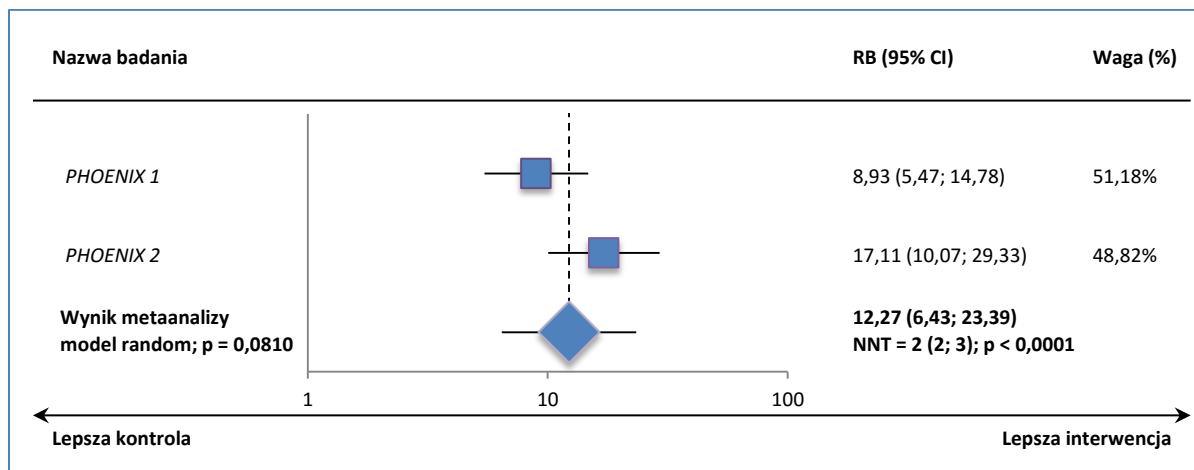
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### Populacja ogólna

W analizowanych 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.

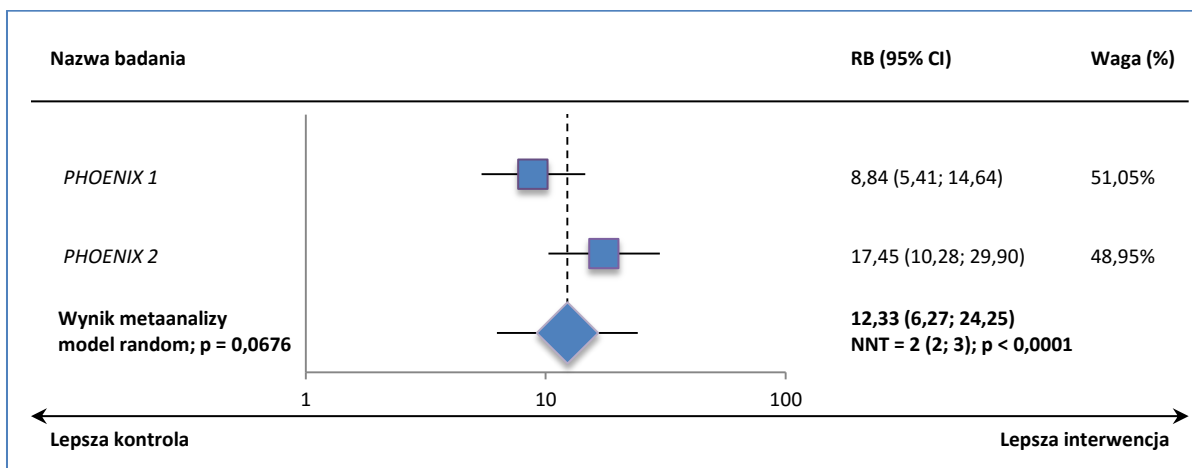
Wykres 94. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab 45 mg vs placebo.



Metaanaliza wyników badań wskazywała 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 ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu do grupy placebo: RB = 12,27 (95% CI: 6,43; 23,39); p < 0,0001. Wynik ten był 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 podawać ustekinumab w dawce 45 mg zamiast placebo 2 chorym z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej; NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Wśród analizowanych badań stwierdzono znamiennej heterogeniczność (p = 0,0810), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych (z ang. *random*).

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 95. 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 12,33 (95% CI: 6,27; 24,25);  $p < 0,0001$ , 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 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 = 2 (95% CI: 2; 3). Ponieważ ocena heterogeniczności analizowanych badań wskazywała na znamienne różnice ( $p = 0,0676$ ), w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych (z ang. *random*).

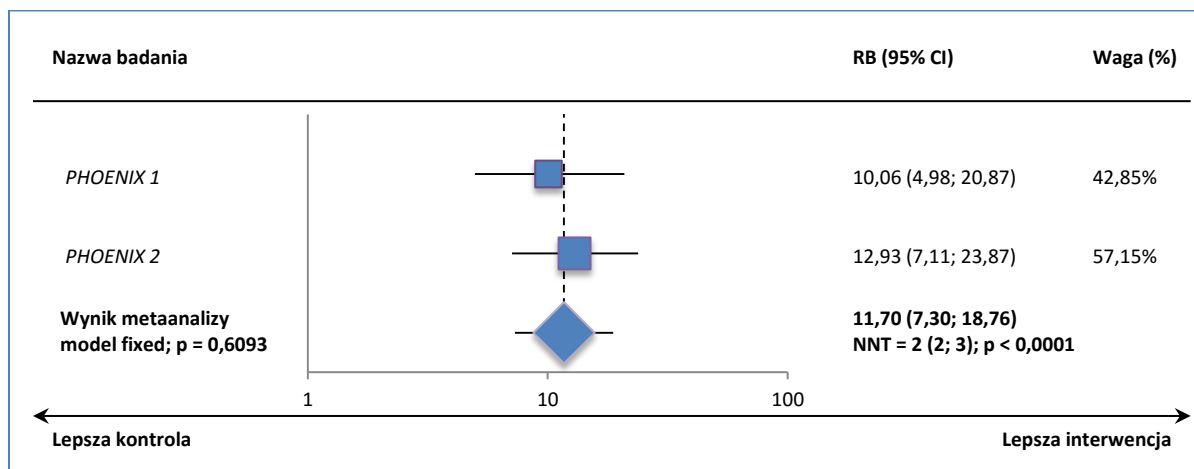
### Chorzy z wyjściowym PASI $\leq 18$

Wśród chorych z wyjściowym PASI wynoszącym 18 punktów lub mniej, około 50% odnotowało brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia (DLQI 0 lub 1), podczas gdy w grupie kontrolnej odsetki te wyniosły około 5%.

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania DLQI 0 lub 1 podczas terapii ustekinumabem 45 mg w porównaniu do placebo, u chorych z PASI wynoszącym wyjściowo 18 lub mniej punktów.



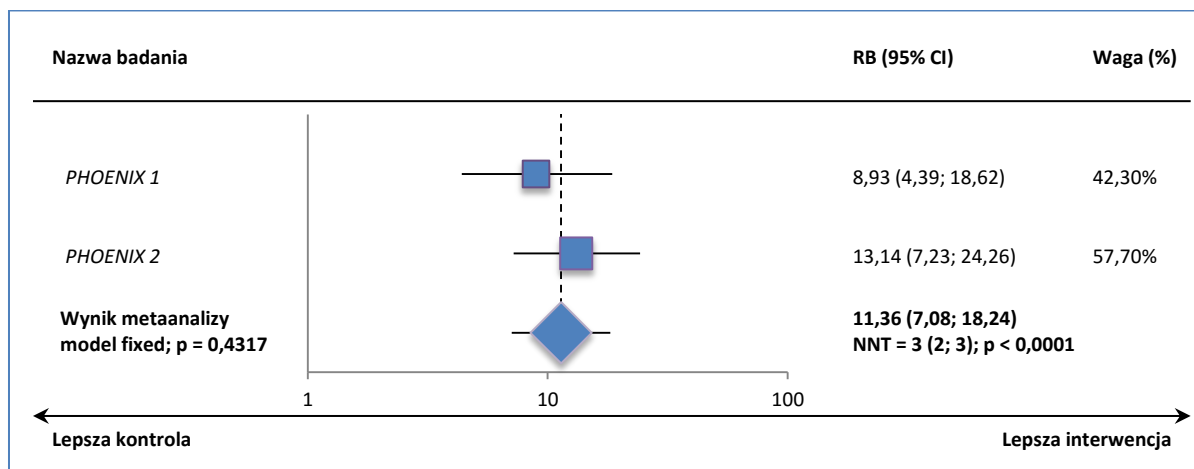
Wykres 96. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab 45 mg vs placebo; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18.



Prawdopodobieństwo uzyskania wyniku DLQI 0 lub 1, czyli braku lub minimalnego wpływu choroby na jakość życia, było niemal 12-krotnie większe u chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg, w porównaniu do grupy kontrolnej (pacjenci z wyjściowym PASI ≤ 18): RB = 11,70 (95% CI: 7,30; 18,76) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 3), więc lecząc 2 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów ustekinumabem w dawce 45 mg zamiast placebo w okresie 12 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania stanu, w którym choroba nie wywiera wpływu na jakość życia pacjenta lub jest on minimalny. Ponieważ w obliczeniach nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,6093), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

Analogiczną metaanalizę wykonano również dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg z placebo, jej wyniki zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 97. 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; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18.



Ustekinumab w dawce 90 mg ponad 11-krotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania wyniku oceny DLQI 0 lub 1 w porównaniu do placebo, u chorych z wyjściowym PASI wynoszącym 18 lub mniej: RB = 11,36 (95% CI: 7,08; 18,24), wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001). Lecząc 3 chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów ustekinumabem w dawce 90 mg zamiast placebo, zyskamy jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia do poziomu wyniku 0 lub 1 w skali DLQI, NNT = 3 (95% CI: 2; 3). Ponieważ w przeprowadzonych obliczeniach wśród analizowanych badań nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności (p = 0,4317), możliwe było wykorzystanie do obliczeń modelu efektów stałych (z ang. *fixed*).

### 3.1.11. Ocena jakości życia według kwestionariusza SF-36

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu PHOENIX 1. 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 istotną klinicznie poprawę jakości życia. Dane dotyczące zmian punktacji kwestionariusza SF-36 w 12. tygodniu próby zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 97. Średnia zmiana punktacji kwestionariusza SF-36 w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

| Badanie                        | Ustekinumab |     |         |     | Placebo |         |     | MD (95% CI)                             |
|--------------------------------|-------------|-----|---------|-----|---------|---------|-----|---|
|                                | dawka       | N   | Średnia | SD  | N       | Średnia | SD  |   |
| <b>Podskala fizyczna (PCS)</b> |             |     |         |     |         |         |     |   |
| PHOENIX 1                      | 45 mg       | 255 | 2,0     | 7,4 | 255     | -0,51   | 7,5 | <b>2,51 (1,22; 3,80)*; p &lt; 0,001</b> |
|                                | 90 mg       | 256 | 3,2     | 7,6 |         |         |     |   |

| Badanie                          | Ustekinumab |     |         |     | Placebo |         |     | MD (95% CI)                             |
|----------------------------------|-------------|-----|---------|-----|---------|---------|-----|---|
|                                  | dawka       | N   | Średnia | SD  | N       | Średnia | SD  |   |
| <b>Podskala psychiczna (MCS)</b> |             |     |         |     |         |         |     |   |
| PHOENIX 1                        | 45 mg       | 255 | 2,1     | 9,3 | 255     | -1,3    | 7,5 | <b>3,40 (1,93; 4,87)*; p &lt; 0,001</b> |
|                                  | 90 mg       | 256 | 2,5     | 9,5 |         |         |     |   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanym badaniu zarówno w ocenie stanu fizycznego, jak i psychicznego chorych w grupach przyjmujących ustekinumab (45 mg lub 90 mg) obserwowano poprawę jakości życia chorych, natomiast w grupie placebo odnotowano pogorszenie w ocenie stanu fizycznego i psychicznego chorych. Obserwowane różnice między grupami były istotne statystycznie w obu podskalach ( $p < 0,001$  dla każdego z porównań). W 12 tygodniu odnotowano istotnie większą poprawę we wszystkich ośmiu domenach kwestionariusza SF-36 u chorych otrzymujących ustekinumab niż placebo. Różnice średnich zmian wyniku kwestionariusza w grupach ustekinumabu w porównaniu do kontrolnych wyniosły od 2,51 do 3,80 punktów.

### 3.1.12. 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 ciężkość 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 98. Średnia zmiana punktacji podskali HADS w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

| Badanie       | Ustekinumab |     |         |     | Placebo |         |     | MD (95% CI)                                |
|---------------|-------------|-----|---------|-----|---------|---------|-----|--|
|               | dawka       | N   | Średnia | SD  | N       | Średnia | SD  |  |
| <b>HADS-A</b> |             |     |         |     |         |         |     |  |
| PHOENIX 2     | 45 mg       | 399 | -1,6    | 3,6 | 395     | -0,11   | 2,7 | <b>-1,49 (-1,93; -1,05)*; p &lt; 0,001</b> |
|               | 90 mg       | 399 | -1,6    | 3,4 |         |         |     |  |
| <b>HADS-D</b> |             |     |         |     |         |         |     |  |
| PHOENIX 2     | 45 mg       | 399 | -1,7    | 3,1 | 398     | 0,21    | 2,8 | <b>-1,91 (-2,32; -1,50)*; p &lt; 0,001</b> |
|               | 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 *PHOENIX 2* 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 99. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono prawidłową punktację podskal HADS-A i HADS-D w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo.*

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

### 3.1.13. Ocena produktywności według podskali VAS

Ocenę produktywności według skali VAS przedstawiono jedynie w badaniu PHOENIX 2. Wartość 0% na skali VAS oznaczała, że łuszczyca 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 100. Mediana procentowej zmiany w wyniku skali VAS dotyczącego oceny produktywności w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo.

| Badanie  | Ustekinumab |     |                  |     | Placebo |                  |     | Różnica procentowych zmian |
|--|-------------|-----|------------------|-----|---------|------------------|-----|----------------------------|
|  | dawka       | N   | Mediana % zmiany | SD  | N       | Mediana % zmiany | SD  |                            |
| <b>Chorzy poddani randomizacji</b>                             |             |     |                  |     |         |                  |     |                            |
| PHOENIX 2  | 45 mg       | 395 | 72,6             | bd. | 399     | 0,0              | bd. | 72,6*; p < 0,001           |
|  | 90 mg       | 399 | 71,4             | bd. |         |                  |     |                            |
| <b>Chorzy z ≥ 1 dniem absencji w pracy na początku badania</b> |             |     |                  |     |         |                  |     |                            |
| 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  $p < 0,001$ .

### 3.1.14. 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 101. Liczba i odsetek pacjentów z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy w okresie 4 tygodni przed 12. tygodniem terapii; ustekinumab vs placebo.

| Badanie   | Ustekinumab |     |   | Placebo |     |    | RR (95% CI) |   |
|-----------|-------------|-----|---|---------|-----|----|-------------|---|
|           | dawka       | N   | n | %       | N   | n  |             | %   |
| PHOENIX 2 | 45 mg       | 307 | 6 | 2,0%    | 306 | 25 | 8,3%        | <b>0,24 (0,10; 0,56); NNT = 17 (10; 35)*; <math>p &lt; 0,001</math></b> |
|           | 90 mg       | 306 | 6 | 2,0%    |     |    |             |   |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupach obu dawek ustekinumabu ryzyko wystąpienia  $\geq 1$  dnia absencji w pracy było 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 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,  $p < 0,012$ .

### 3.1.15. 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*), psychicznie-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.

### 3.1.16. Ocena skuteczności klinicznej w okresie do 28. tygodnia badania

W obu analizowanych badaniach 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 ta trwała od 12 tygodnia do 28 (*PHOENIX 2*; u części pacjentów z PASI 75, którzy nie zostali w tym badaniu włączeni do III fazy – 52 tygodnie) oraz do 40 (*PHOENIX 1*).

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% chorych z grupy ustekinumabu 45 mg i 85,0% 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 badania *PHOENIX 1*, 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.

Tabela 102. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28. tygodniu terapii – faza II badania *PHOENIX 1* (publikacja Leonardi 2008).

| Parametr  | Ustekinumab 45 mg<br>(N = 250) | Ustekinumab 90 mg<br>(N = 243) | Placebo → UST 45 mg<br>(N = 123) | Placebo → UST 90 mg<br>(N = 119) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Poprawa punktacji wskaźnika PASI (odsetek pacjentów)</b> |                                |                                |                                  |                                  |
| <b>PASI 50</b>  | 228 (91,2%)                    | 234 (96,3%)                    | 118 (95,9%)                      | 117 (98,3%)                      |



| Parametr  | Ustekinumab 45 mg<br>(N = 250) | Ustekinumab 90 mg<br>(N = 243) | Placebo → UST 45 mg<br>(N = 123) | Placebo → UST 90 mg<br>(N = 119) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>PASI 75</b>  | 178 (71,2%)                    | 191 (78,6%)                    | 81 (65,9%)                       | 101 (84,9%)                      |
| <b>PASI 90</b>  | 123 (49,2%)                    | 135 (55,6%)                    | 55 (44,7%)                       | 74 (62,2%)                       |
| <b>PASI 100</b>   | 52 (20,8%)                     | 71 (29,%)                      | 24 (19,5%)                       | 40 (33,6%)                       |
| <b>Procentowa poprawa punktacji wskaźnika PASI</b>  |                                |                                |                                  |                                  |
| <b>Średnia (SD)</b>   | 80,3 (23,65)                   | 85,2 (19,40)                   | 80,4 (20,60)                     | 88,2 (15,73)                     |
| <b>Mediana (IQR)</b>  | 89,38 (69,7; 97,9)             | 91,43 (77,8; 100,0)            | 86,43 (67,8; 97,6)               | 93,48 (81,8; 100,0)              |
| <b>Ocena nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w odniesieniu do wartości wyjściowych (odsetek pacjentów)</b> |                                |                                |                                  |                                  |
| <b>Ustąpienie objawów choroby</b>   | 66 (26,4%)                     | 86 (35,4%)                     | 28 (22,8%)                       | 48 (40,3%)                       |
| <b>Zmniejszenie nasilenia objawów choroby</b>   | 147 (58,8%)                    | 161 (66,3%)                    | 75 (61,0%)                       | 87 (73,1%)                       |
| <b>Wzrost nasilenia objawów choroby</b>   | 15 (6,0%)                      | 5 (2,1%)                       | 1 (0,8%)                         | 2 (1,7%)                         |
| <b>Zmiana punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI</b>  |                                |                                |                                  |                                  |
|   | N = 249                        | N = 241                        | N = 123                          | N = 118                          |
| <b>Średnia (SD)</b>   | -8,1 (7,23)                    | -9,6 (7,17)                    | -8,7 (7,56)                      | -9,6 (6,75)                      |
| <b>Mediana (IQR)</b>  | -7,00 (-12,0; -3,0)            | -8,00 (-13,0; -4,0)            | -8,00 (-13,0; -4,0)              | -8,00 (-14,0; -4,0)              |
| <b>Brak lub minimalny wpływ choroby na ograniczenie jakości życia wg wskaźnika DLQI (odsetek pacjentów)*</b>      |                                |                                |                                  |                                  |
| <b>n (%)</b>  | 146 (58,6%)                    | 167 (69,0%)                    | 74 (60,2%)                       | 90 (76,3%)                       |
| <b>Zmiana punktacji podskal kwestionariusza SF-36</b>   |                                |                                |                                  |                                  |
| <b>Podskala fizyczna</b>  | 1,9 (8,3)                      | 3,2 (7,9)                      | 2,7 (8,6)                        | 2,9 (9,3)                        |
| <b>Podskala psychiczna</b>  | 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.

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 badania PHOENIX 2, 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.

Tabela 103. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28. tygodniu terapii – faza II badania PHOENIX 2 (publikacja Papp 2008).

| Parametr  | Ustekinumab 45 mg<br>(N=397) | Ustekinumab 90 mg<br>(N=400) | Placebo → Ustekinu-<br>mab 45 mg<br>(N=193) | Placebo → Ustekinu-<br>mab 90 mg<br>(N=194) |
|---|------------------------------|------------------------------|---|---|
| <b>Poprawa punktacji wskaźnika PASI (odsetek pacjentów)</b>   |                              |                              |   |   |
| 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%)                                  |
| <b>Procentowa poprawa punktacji wskaźnika PASI</b>  |                              |                              |   |   |
| Średnia (SD)  | 79,8 (23,70)                 | 84,8 (20,46)                 | 79,7 (21,40)                                | 84,0 (19,44)                                |
| Mediana (IQR)   | 87,50 (71,5; 96,7)           | 92,29 (78,7; 100,0)          | 86,90 (69,2; 95,2)                          | 90,37 (76,1; 97,5)                          |
| <b>Ocena nasilenia objawów choroby wg wskaźnika PGA w odniesieniu do wartości wyjściowych (odsetek pacjentów)</b> |                              |                              |   |   |
| 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%)                                    |
| <b>Zmiana punktacji dermatologicznego wskaźnika jakości życia DLQI</b>  |                              |                              |   |   |
|   | 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 (IQR)   | -8,00 (-14,0; -4,0)          | -9,00 (-16,0; -5,0)          | -8,00 (-13,0; -5,0)                         | -8,00 (-12,0; -4,0)                         |
| <b>Brak lub minimalny wpływ choroby na ograniczenie jakości życia wg wskaźnika DLQI (odsetek pacjentów)*</b>      |                              |                              |   |   |
| n (%)   | 251 (63,4%)                  | 258 (64,3%)                  | 88 (46,6%)                                  | 108 (56,0%)                                 |
| <b>Zmiana punktacji podskal HADS-A**</b>  |                              |                              |   |   |
|   | N = 393                      | N = 395                      | N = 183                                     | N = 191                                     |

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

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.











[Redacted Table Content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]



| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] |            |            |            |            |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [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] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

### 3.1.18. 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 przerwanego leczenia, u których doszło do utraty co najmniej 50% uzyskanej odpowiedzi, ponownie je otrzymywali. Pozostali chorzy z wyjściowych grup ustekinumabu, którzy nie osiągnęli  $\geq 75\%$  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 rok) 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, skuteczność 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 przerwali leczenie w 40 tygodniu terapii, uległy pogorszeniu.

### 3.1.19. Ocena skuteczności klinicznej w dłuższym okresie obserwacji (LTE)

Informacje na temat długoterminowej oceny skuteczności klinicznej ustekinumabu odnaleziono w publikacji *Kimball 2012* (ocena po 3 latach leczenia) oraz *Kimball 2013* (ocena po 5 latach leczenia), a także w trzech dodatkowych doniesieniach konferencyjnych do badania *PHOENIX 1* (*Gordon 2011*, *Kimball 2010* i *Leonardi 2011*). W pierwszym abstrakcie konferencyjnym przedstawiono informacje na temat długotrwałej skuteczności w populacji chorych odpowiadających na leczenie ustekinumabem, w drugim zaprezentowano dane odnośnie populacji pacjentów z masą ciała  $\leq 100$  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. Również do badania *PHOENIX 2* odnaleziono publikację prezentującą uaktualnione wyniki z długoterminowego okresu obserwacji: *Langley 2014*.

W tabeli poniżej przedstawiono dane z publikacji *Kimball 2012*, *Kimball 2013* oraz *Langley 2014*.

Tabela 114. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu w dłuższym okresie leczenia (do 5 lat) – badania *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*.

| Parametr  | Ustekinumab 45 mg               |  |                   | Ustekinumab 90 mg |                   |                   |               |
|---|---------------------------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|
|   | 76 tydzień                      | po 3 latach  | po 5 latach       | 76 tydzień        | po 3 latach       | po 5 latach       |               |
| <b>PHOENIX 1</b>  |                                 |  |                   |                   |                   |                   |               |
| <u>Populacja ogólna</u>   |                                 |  |                   |                   |                   |                   |               |
| PASI 75   | 61,2%                           | 62,7%  | 63,4%             | 72,4%             | 72,2%             | 72,0%             |               |
| PASI 90   | 33,9%                           | 36,1%  | -                 | 44,9%             | 45,5%             | -                 |               |
| Mediana procentowej poprawy PASI  | 82,4%                           | 83,6%  | 85,0%             | 87,2%             | 88,4%             | 89,5%             |               |
| PGA = 0 lub 1   | 43,6%                           | 42,6%  | 42,5%             | 54,9%             | 52,5%             | 51,0%             |               |
| <u>Chorzy z początkową odpowiedzią (Initial Responders) – PASI <math>\geq 75</math></u> |                                 |  |                   |                   |                   |                   |               |
| PASI 75   | Kontynuacja leczenia            | 81,8%  | 80,9%             | 79,1%             | 86,6%             | 82,7%             | 80,8%         |
|   | Wycofanie leczenia              | Po wycofaniu leczenia PASI 50 do 3 roku leczenia utrzymało n = 4 chorych, PASI 75 n = 1 chory; po ponownym podaniu leku PASI 75 w ciągu 12 tygodni uzyskało 83,7% chorych z grupy UST 45 oraz 85,4% z grupy UST 90 |                   |                   |                   |                   |               |
|   | PASI 90 (kontynuacja leczenia)  | bd.  | 42,6%             | 47,8%             | bd.               | 58,0%             | 58,9%         |
|   | PASI 100 (kontynuacja leczenia) | bd.  | 22,1%             | 31,3%             | bd.               | 38,3%             | 38,4%         |
| Średnia poprawa DLQI  | Kontynuacja leczenia            | 9,1 (SD: 7,0)  | 8,43 <sup>#</sup> | 7,2 (SD: 6,9)     | 9,6 (SD: 6,3)     | 8,97 <sup>#</sup> | 8,1 (SD: 5,8) |
|   | Wycofanie                       | 0,25 <sup>#</sup>  | -                 | -                 | 3,91 <sup>#</sup> | -                 | -             |



| Parametr  |                      | Ustekinumab 45 mg  |                    |  | Ustekinumab 90 mg  |                     |       |
|---|----------------------|--|--------------------|--|--|---------------------|-------|
| <b>leczenia</b>   |                      |  |                    |  |  |                     |       |
| Odsetek chorych z poprawą DLQI $\geq$ 5 punktów   | Kontynuacja leczenia | 73,2% <sup>#</sup>   | 68,7% <sup>#</sup> | bd.  | 75,5% <sup>#</sup>   | 71,8% <sup>#</sup>  | bd.   |
|   | Wycofanie leczenia   | 17,1% <sup>#</sup>   | -                  | bd.  | 17,7% <sup>#</sup>   | -                   | bd.   |
| <b><u>Chorzy z częściową odpowiedzią (Partial Responders) – PASI 50-75</u></b>                            |                      |  |                    |  |  |                     |       |
| PASI 75   |                      | 51,7%  | 50,9%              | 57,6%  | 42,3%  | 52,0%               | 55,1% |
| PASI 90   |                      | bd.  | bd.                | 27,2%  | bd.  | bd.                 | 27,5% |
| <b><u>PHOENIX 2 (wyniki po 5 latach)</u></b>  |                      |  |                    |  |  |                     |       |
| <b><u>Populacja ogólna</u></b>  |                      |  |                    |  |  |                     |       |
| PASI 75   |                      | 76,5% w 244 tyg  |                    |  | 78,6% w 244 tyg  |                     |       |
| PASI 90   |                      | 50,0% w 244 tyg  |                    |  | 55,5% w 244 tyg  |                     |       |
| PASI 100  |                      | 28,1% w 244 tyg  |                    |  | 31,3% w 244 tyg  |                     |       |
| PGA = 0 lub 1   |                      | 54,0% w 244 tyg  |                    |  | 58,6% w 244 tyg  |                     |       |
| PASI $\leq$ 5   |                      | 76,7% w 244 tyg  |                    |  | 78,1% w 244 tyg  |                     |       |
| PASI $\leq$ 3   |                      | 64,2% w 244 tyg  |                    |  | 67,0% w 244 tyg  |                     |       |
| PASI $\leq$ 1   |                      | 39,3% w 244 tyg  |                    |  | 41,4% w 244 tyg  |                     |       |
| <b><u>Chorzy z wczesną intensyfikacją dawkowania (Early Adjusters)</u></b>                                |                      |  |                    |  |  |                     |       |
| PASI 75   |                      | w 52 tyg.,<br>UST co 8 tyg: 34,9%<br>UST co 12 tyg: 31,3%<br>p = 0,718   | w 244 tyg          | w 52 tyg.,<br>UST co 8 tyg: 68,8%<br>UST co 12 tyg: 33,3%<br>p = 0,004 | w 244 tyg  | UST co 8 tyg: 67,9% |       |
| <b><u>Chorzy z późną intensyfikacją dawkowania (Late Adjusters) [wyniki dla 144 tygodni leczenia]</u></b> |                      |  |                    |  |  |                     |       |
| PASI 75   |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>PASI &lt; 50 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>57,1% w 144 tyg</li> <li><u>PASI 50-75 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>88,6% w 144 tyg</li> </ul> |                    |  | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>PASI &lt; 50 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>44,4% w 144 tyg</li> <li><u>PASI 50-75 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>77,8% w 144 tyg</li> </ul> |                     |       |
| PASI 90   |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>PASI 75- &lt; 90 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>56,4% w 144 tyg</li> </ul>  |                    |  | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>PASI 75- &lt; 90 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>52,9% w 144 tyg</li> </ul>  |                     |       |
| PASI 100  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>PASI 90 - &lt; 100 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>31,6% w 144 tyg</li> </ul>  |                    |  | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>PASI 90 - &lt; 100 w momencie dopasowania dawkowania</u><br/>18,2% w 144 tyg</li> </ul>  |                     |       |

| Parametr   | Ustekinumab 45 mg   | Ustekinumab 90 mg                   |
|--|---|-------------------------------------|
| <b>mediana PASI</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>PASI &lt; 50 w momencie dopasowania dawkowania</u></li> </ul>       |                                     |
|  | – 12,0 w momencie dopasowania dawki   | – 12,4 w momencie dopasowania dawki |
|  | – 3,7 w 144 tyg   | – 7,2 w 144 tyg                     |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>PASI 50-75 w momencie dopasowania dawkowania</u></li> </ul>         |                                     |
|  | – 6,4 w momencie dopasowania dawki  | – 6,2 w momencie dopasowania dawki  |
|  | – 2,2 w 144 tyg   | – 2,4 w 144 tyg                     |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>PASI 75- &lt; 90 w momencie dopasowania dawkowania</u></li> </ul>   |                                     |
|  | – 3,2 w momencie dopasowania dawki  | – 4,4 w momencie dopasowania dawki  |
|  | – 2,0 w 144 tyg   | – 2,3 w 144 tyg                     |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>PASI 90 - &lt; 100 w momencie dopasowania dawkowania</u></li> </ul> |                                     |
|  | – 1,3 w momencie dopasowania dawki  | – 1,3 w momencie dopasowania dawki  |
|  | – 0,6 w 144 tyg   | – 0,9 w 144 tyg                     |
| <b><u>Chorzy bez intensyfikacji dawkowania (Non-Adjusters)</u></b> |   |                                     |
| <b>PASI 75</b>   | 91,3% w 244 tyg   |                                     |
| <b>PASI 90</b>   | 74,2% w 244 tyg   |                                     |
| <b>mediana PASI</b>  | – 0,10 w 244 tyg  | – 0,00 w 244 tyg                    |

<sup>^</sup> chorzy poddani ponownej randomizacji w 28 tygodniu do grupy otrzymującej ustekinumab co 8 tygodni lub kontynuujący leczenie z dawkowaniem co 12 tygodni, wyniki dla okresu 28-52 tygodni;

<sup>\*\*</sup> wyniki w momencie dopasowania dawkowania;

<sup>#</sup> dane odczytane z wykresu.

## Populacja ogólna

Długoterminowe wyniki oceny skuteczności klinicznej ustekinumabu 45 mg i 90 mg wskazują, że w populacji ogólnej uzyskana odpowiedź utrzymuje się w czasie dalszego podawania ustekinumabu. Wyniki badania *PHOENIX 1* uzyskane po 3 i 5 latach były podobne do tych uzyskanych w 76. tygodniu terapii: PASI 75 uzyskało w 76 tygodniu 61,2% chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg, natomiast w 3 i 5 roku odsetek ten wzrósł do odpowiednio 62,7% oraz 63,4% chorych; dla pacjentów otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg analogiczne wartości wyniosły 72,4%, 72,2% oraz 72,0%. Podobnie, w kolejnych latach leczenia obserwowano stałą medianę procentowej poprawy PASI, która w okresie od 76 tygodnia do 5 lat leczenia wynosiła około 83-85% dla ustekinumabu 45 mg oraz 87-89% dla ustekinumabu 90 mg. Odsetek chorych uzyskujących PGA 0 lub 1 wyniósł w tych kolejnych okresach obserwacji około 43-44% u chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg, oraz 51-55% u pacjentów leczonych ustekinumabem w dawce 90 mg.

W badaniu *PHOENIX 2* przedstawiono wyniki po 5 latach obserwacji i w momencie ostatniej oceny 76,5% chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 45 mg oraz 78,6% chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg uzyskało odpowiedź PASI 75. Odpowiedź na poziomie PASI 90 uzyskało od-

powiednio 50,0% oraz 55,5% chorych w tych grupach, natomiast odpowiedź PASI 100 stwierdzono u 28,1% oraz 31,3% chorych z tych grup. Odsetki chorych uzyskujących PGA 0 lub 1 były podobne do odsetków obserwowanych w badaniu *PHOENIX 1* i wyniosły 54,0% w grupie ustekinumabu 45 mg oraz 58,6% w grupie ustekinumabu 90 mg. Autorzy badania *PHOENIX 2* przedstawili również odsetki chorych uzyskujących PASI mniejsze lub równe 5, 3 lub 1 i odsetki chorych uzyskujących taką poprawę po 5 latach terapii wyniosły 76,7%, 64,2% oraz 39,3% u pacjentów leczonych ustekinumabem 45 mg oraz 78,1%, 67,0% i 41,4% u chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg.

### **Chorzy z początkową odpowiedzią (*Initial Responders*)**

W publikacjach *Kimball 2012* oraz *Kimball 2013* przedstawiono również analizę w podgrupie chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w badaniu *PHOENIX 1*, czyli uzyskujących poprawę PASI  $\geq 75$  (pacjenci początkowo przypisani do leczenia ustekinumabem w 40 tygodniu poddani byli ponownej randomizacji – albo kontynuowali ustekinumab albo go przerywali).

Autorzy publikacji *Kimball 2012* podali, że 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 PASI  $\geq 50$  do 3 lat. 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 ( $\geq 5$  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.

W publikacji *Kimball 2013* po 5 latach leczenia zaobserwowano podobny efekt ustekinumabu, co w trzyletnim okresie obserwacji. W grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg PASI 75 uzyskało 79,1% chorych, PASI 90 47,8% chorych, natomiast PASI 100 uzyskało 31,3% chorych; z kolei w grupie gdzie stosowano ustekinumab 90 mg odsetki te wyniosły odpowiednio 80,8%, 58,9% oraz 38,4%. Podobne wyniki dała dodatkowa analiza z imputowaniem brakujących danych (metoda LOCF, z ang. *last observation carried forward*) – PASI 75 w tej analizie uzyskało po 5 latach 79,2% chorych utrzymujących

ustekinumab w dawce 45 mg oraz 78,8% chorych otrzymujących ustekinumab 90 mg. Średnia poprawa wyniku DLQI obserwowana w 76 tygodniu leczenia wyniosła 9,1 (SD: 7,0) punktów w grupie UST 45 oraz 9,6 (SD: 6,3) punktów w grupie UST 90 i utrzymywała się na mniej więcej tym samym poziomie w dalszym okresie obserwacji do 5 lat, wynosząc na jego końcu odpowiednio 7,2 (SD: 6,9) punktów oraz 8,1 (SD: 5,8) punktów. Dodatkowo, autorzy badania wykonali analizę poprawy PASI przy pomocy metody odwrotności dystrybuanty (RCDF, z ang. *reverse cumulative distribution function*), oceniając rozkład odpowiedzi na leczenie w 5-letnim okresie obserwacji. Dla około 80% chorych, rozkład odpowiedzi wg PASI pozostał stały w miarę upływu czasu: przynajmniej 50% chorych utrzymało uzyskane w 40 tygodniu PASI 90. Wśród 20% chorych z odpowiedzią mniejszą niż PASI 75, odsetek chorych z częściową odpowiedzią (PASI 50-75) był różny w poszczególnych punktach czasowych i wynosił od 8,6% do 17,1%, natomiast odsetek chorych z PASI < 50 był niski (2,5% do 9,3%). Na końcu okresu obserwacji (tydzień 244) 13/140 chorych zostało sklasyfikowanych z odpowiedzią PASI < 50 – dwóch z tych chorych miało faktycznie mniejszą odpowiedź niż PASI 50, natomiast 4 zostało wycofanych z badania z powodu stwierdzenia braku skuteczności. Pozostałych 7 chorych co prawda uzyskało PASI 75, jednak stosowano u nich leczenie nie dozwolone w ramach protokołu badania, więc ostatecznie zostali sklasyfikowani jako nie odpowiadający na leczenie (poprawa procentowa PASI wynosząca 0).

### **Chorzy z częściową odpowiedzią (*Partial Responders*)**

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. W dłuższym okresie obserwacji (do 5 lat, *Kimball 2013*) odsetek chorych uzyskujących PASI 75 był nieco wyższy niż po 3 latach obserwacji i wyniósł 57,6% w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg oraz 55,1% w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg, z kolei odsetki chorych uzyskujących PASI 90 wyniosły w tych grupach odpowiednio 27,2% oraz 27,5%.

### **Chorzy z wczesną intensyfikacją dawkowania (*Early Adjusters*)**

Informacje dla tej podgrupy chorych przedstawiono w badaniu *PHOENIX 2*, w publikacji *Langley 2014*. Byli to chorzy z częściową odpowiedzią na leczenie (poprawa PASI  $\geq$  50 do < 75 w 28 lub 40 tygodniu),

u których zastosowano (zgodnie z protokołem) intensyfikację dawki (podawanie ustekinumabu co 8 tygodni zamiast co 12) w 28 lub 40 tygodniu badania. Na końcu okresu dostosowywania dawki (tygodnie 28-52) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania PASI 75 u chorych randomizowanych w 28 tygodniu do intensyfikacji terapii w porównaniu do pacjentów randomizowanych do kontynuacji standardowego leczenia, przy dawce 45 mg ustekinumabu: 34,9% vs 31,3%,  $p = 0,718$ . Stwierdzono jednak znamienne różnice w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg: 68,8% vs 33,3%,  $p = 0,004$ , co sugeruje że intensyfikacja dawki 90 mg może przynieść dodatkowe korzyści chorym z częściową odpowiedzią na leczenie. W dalszym okresie obserwacji, do 5 lat, odsetek pacjentów uzyskujących PASI 75 wzrastał w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg, natomiast u chorych otrzymujących lek w wyższej dawce pozostawał stosunkowo stały; w momencie zakończenia analizy w 244 tygodniu PASI 75 uzyskało 64,2% chorych z grupy UST 45 mg oraz 67,9% chorych z grupy UST 90 mg. Obserwowane różnice mogą wynikać z faktu, że część pacjentów otrzymujących początkowo ustekinumab w dawce 45 mg decyzją badaczy otrzymała ustekinumab w dawce 90 mg podawany co 8 tygodni.

#### **Chorzy z późną intensyfikacją dawkowania (*Late Adjusters*)**

Tą grupę chorych opisano tylko w badaniu *PHOENIX 2* i byli to pacjenci, którzy otrzymywali przepisane leczenie do 52 tygodnia, a ewentualną intensyfikację leczenia zastosowano u nich dopiero w późniejszym okresie. W momencie intensyfikacji leczenia, około połowa chorych z późną intensyfikacją dawkowania miała odpowiedź PASI 75 (w tym 12% chorych z PASI 90), 40% chorych miała odpowiedź częściową (PASI 50 do < 75), natomiast 10% klasyfikowano jako nie odpowiadających na leczenie (PASI < 50), więc wyniki dla chorych z późną intensyfikacją dawkowania przedstawiono w podziale na te podgrupy, ponadto wydzielono wyniki dla chorych przed dopasowaniem otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz ustekinumab 90 mg.

W 144 tygodniu obserwacji odpowiedź PASI 75 uzyskało 88,6% chorych z grupy UST 45 oraz 77,8% z grupy UST 90, określanych wcześniej jako pacjenci z częściową odpowiedzią, oraz odpowiednio 57,1% i 44,4% chorych z wcześniejszym brakiem odpowiedzi na leczenie. Wśród chorych wykazujących wcześniej odpowiedź w zakresie PASI 75 do < 90 około 56,4% i 52,9% (UST 45 i UST 95) uzyskało PASI 90, natomiast 31,6% i 18,2% chorych leczonych ustekinumabem 45 mg oraz 90 mg, z odpowiedzią na poziomie PASI 90 do < 100 uzyskało odpowiedź PASI 100. Nieco wyższe wartości odpowiedzi na leczenie w grupie chorych początkowo otrzymujących ustekinumab 45 mg mogą wynikać z faktu, że chorzy ci mogli otrzymywać kolejną intensyfikację dawki (tzn. 60% chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg co 12 tygodni miało intensyfikowaną dawkę przez podanie ustekinumabu 45 mg co 8

tygodni, a następnie 90 mg co 8 tygodni), co mogło przekładać się na większą ekspozycję na lek niż u pacjentów mających pojedynczą intensyfikację z 90 mg co 12 tygodni na 90 mg co 8 tygodni.

Zgodnie z obserwacją poprawy procentowej zmiany PASI, odnotowano również poprawę samego wyniku PASI – mediany punktacji dla tej skali w podgrupie chorych nie odpowiadających wcześniej na leczenie uległy zmniejszeniu w okresie do 144 tygodnia leczenia od 12,0 do 3,7 oraz od 12,4 do 7,2 punktów, odpowiednio dla chorych otrzymujących początkowo ustekinumab w dawce 45 oraz 90 mg. W grupie pacjentów z częściową odpowiedzią wartości te uległy zmniejszeniu odpowiednio z 6,4 do 2,2 punktów oraz 6,2 do 2,4 punktów. W przypadku pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia intensyfikacji dawki wykazywali odpowiedź na poziomie PASI 75 do < 90, mediana PASI uległa zmniejszeniu od 3,2 do 2,0 punktów (UST 45) oraz od 4,4 do 2,3 punktów (UST 90), natomiast u chorych z PASI 90 do < 100 mediana PASI zmniejszyła się z 1,3 do 0,6 punktów u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz z 1,3 do 0,9 punktów u chorych otrzymujących ustekinumab 90 mg.

#### Chorzy bez intensyfikacji dawkowania (*Non-Adjusters*)

W tej grupie chorych, opisanych w badaniu *PHOENIX 2*, uwzględniono pacjentów kontynuujących przypisane leczenie w ciągu całego 5-letniego okresu obserwacji bez intensyfikacji dawkowania. Większość chorych z tej grupy (95,0%) uzyskała PASI 75 w 28 tygodniu leczenia, i odpowiedź ta utrzymywała się do 244 tygodnia, gdzie PASI 75 stwierdzono u 91,3% chorych, natomiast PASI 90 u 74,2% chorych. Mediana wyniku PASI na końcu okresu obserwacji wyniosła 0,10 punktów u chorych otrzymujących ustekinumab 45 mg oraz 0,00 u chorych otrzymujących ustekinumab 90 mg. Autorzy publikacji opisującej wyniki dla tej podgrupy (*Langley 2014*) zaznaczyli, że najprawdopodobniej pacjenci ci stanowią grupę bardzo dobrze odpowiadającą na terapię ustekinumabem.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej ustekinumabu w dłuższym okresie obserwacji odnaleziono również w doniesieniach konferencyjnych dla badania *PHOENIX 1*. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 115. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych grupach dawek ustekinumabu w 148 tygodniu leczenia – badanie PHOENIX 1 (dane z doniesień konferencyjnych).*

| Parametr                       | Ustekinumab 45 mg | Ustekinumab 90 mg |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| <i>doniesienie Gordon 2012</i> |                   |                   |
| PASI 50                        | 96%               | 98%               |
| PASI 75                        | 82%               | 87%               |

| Parametr  |               | Ustekinumab 45 mg | Ustekinumab 90 mg |
|---|---------------|-------------------|-------------------|
| PASI 90   |               | 43%               | 62%               |
| Mediana procentowej poprawy PASI  |               | 91%               | 97%               |
| PGA = 0 lub 1   |               | 53%               | 63%               |
| <b>doniesienie Kimball 2010</b>   |               |                   |                   |
| PASI 50   |               | 96%               | 92%               |
| PASI 75   |               | 88%               | 72%               |
| PASI 90   |               | 48%               | 44%               |
| Mediana procentowej poprawy PASI  |               | 96%               | 100%              |
| <b>doniesienie Leonardi 2011</b>  |               |                   |                   |
| 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.





## 3.2. Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 3.2.1. 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.

### 3.2.2. 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 kwestionariusza 10 zawierającego 10 pytań, a każde z nich jest oceniane w 4-punktowej skali, 0 – brak wpływu, 1 – mały, 2 - duży, 3 – bardzo duży wpływ. Można uzyskać maksymalnie 30 punktów, gdzie „0” oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, zaś „30” oznacza, że wpływ choroby jest bardzo silny (*Norlin 2012*).

### 3.2.3. 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.

### 3.2.4. 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 dołeczki, bielactwa paznokci, czerwonych plamek w obłączku lub kruchości płytki pozwala na przyznanie 1 punktu, jeżeli zmiany dotyczą jednego kwa-

drantu 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 NAPI wynosi od 0 do 80 punktów, lub do 160 punktów, jeżeli brane są pod uwagę również paznokcie stóp (Rich 2003).

### 3.2.5. 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).

### 3.3. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

| Badania RCT            |                           |  |  |
|------------------------|---------------------------|--|--|
| <u>PHOENIX 1</u>       | <b>Leonardi 2008</b>      | 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.  |  |
|                        | <b>Lebwohl 2010</b>       | 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.   |  |
|                        | <b>Kimball 2012</b>       | 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. <i>Br J Dermatol</i> . 2012;166(4):861-872.   |  |
|                        | <b>Kimball 2013</b>       | Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2013; 27(12):1535-1545.  |  |
|                        | doniesienia konferencyjne | <b>Bissonnette 2010</b>  | 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.                                |
|                        |                           | <b>Kimball 2010</b>  | 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.             |
|                        |                           | <b>Gordon 2011</b>   | 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. |
|                        | <b>Leonardi 2011</b>      | 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.   |  |
| <u>PHOENIX 2</u>       | <b>Papp 2008</b>          | 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.  |  |
|                        | <b>Langley 2010</b>       | 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.                        |  |
|                        | <b>Reich 2011</b>         | 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.  |  |
|                        | <b>Langley 2014</b>       | Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K, The PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. <i>Br. J. Dermatol</i> . 2014. doi:10.1111/bjd.13469. |  |
| dotatkowe materiały do | <b>Janssen 2015</b>       | Nieopublikowane dane z PHOENIX 1 i PHOENIX 2 udostępnione przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki dla populacji ogólnej oraz w podgrupach: z wyjściowym PASI ≤ 18,  |  |

badań dostarczone przez podmiot odpowiedzialny

**Janssen  
2015a**

PASI > 18 w populacji chorych o masie ciała ≤ 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg) oraz w populacji chorych o masie ciała > 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg), z okresu 12, 28, 40 tygodni leczenia.

Nieopublikowane dane z PHOENIX 1 udostępnione przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki dla populacji uzyskującej PASI 50 do ≤ 75 i z jednoczesną poprawą DLQI o ≥ 5 punktów, w podgrupach z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów i PASI > 18 punktów, z okresu 12, 28, 40 tygodni leczenia.

#### Badania bez randomizacji

**Puig 2015**

Puig L, Ruiz-Salas V. Long-term efficacy, safety and drug survival of ustekinumab in a Spanish cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2015;230(1):46-54.

**Talamonti 2014**

Talamonti M, Galluzzo M, Bianchi L, Boca AN, Costanzo A, Chimenti S. What happened after the clinical trials: long-term safety and efficacy of ustekinumab in daily clinical practice. *Dermatology*. 2014;229(4):324-332.

### 3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczytny wykluczeń

Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, Lasthein S, Lindhardsen J, Kristensen SL, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie nie miało na celu oceny konkretnych terapii i łącznie uwzględniono wiele terapii stosowanych w łuszczycy, nieznanym status PASI (podana średnia wyjściowa wartość 10 dla całej populacji), jedynym użytecznym wynikiem to częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych dla ustekinumabu (n = 178, *Incidence rate per 1000 patient-years*)

Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Pharmacological undertreatment of coronary risk factors in patients with psoriasis: Observational study of the danish nationwide registries. *PLoS ONE* 2012; 7(4)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano leczenie farmakologiczne sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, które mogą towarzyszyć terapii lekami biologicznymi, natomiast nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa samych leków biologicznych (pacjenci otrzymywali ustekinumab, jednak nie podano danych dla tej podgrupy chorych); badanie wykonano na podstawie rejestru DERMIBIO

Al-Mutairi N, Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: A randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(6):749-756

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba nie miała na celu oceny efektywności samych leków biologicznych (w tym ustekinumabu), a ocenę wpływu zmniejszenia masy ciała na wynik terapii tymi lekami, wszyscy chorzy otrzymywali leki biologiczne i byli poddawani randomizacji do stosowania diety lub jej braku

Au S-C, Goldminz AM, Kim N, Dumont N, Michelon M, Volf E, Hession M, Lizzul PF, Andrews ID, Kerensky T, Wang A, Yaniv S, Gottlieb AB. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatol Treat* 2013; 24(3):179-187

Nieodpowiednia populacja - prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, chorzy z łuszczycą dłoniowo-podeszwową, N = 20, nie podano informacji o wyjściowym wyniku PASI, nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18

Au S-C, Madani A, Alhaddad M, Alkofide M, Gottlieb AB. Comparison of the efficacy of biologics versus conventional systemic therapies in the treatment of psoriasis at a comprehensive psoriasis care center. *J Drugs Dermatol* 2013; 12(8):861-866

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne porównanie leków biologicznych z lekami konwencjonalnymi, nie wyróżniono oddzielnych wyników dla ustekinumabu

Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke W-H, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Stromer K, Wozel G, Kiedrowski RV, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K. German psoriasis registry PsoBest: Objectives, methodology and baseline data. *JDDG J German Soc Dermatol* 2014; 12(1):48-57

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie przedstawia opis i założenia metodologiczne niemieckiego rejestru chorych na łuszczycę, wraz z charakterystykami wyjściowymi aktualnie ocenianych pacjentów, ale nie przedstawiono żadnych wyników

Balogh O, Brodsky V, Gulacsi L, Heredi E, Herszenyi K, Jokai H, Karpati S, Baji P, Remenyik E, Szegedi A, Hollo P. Cost-of-

Nieodpowiedni rodzaj badania - ocena kosztów stosowania leków biologicznych i zużycia zasobów w warunkach węgier-

illness in patients with moderate to severe psoriasis: A cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. Eur J Health Econ 2014; 15(SUPPL. 1):S101-S109

Bardazzi F, Antonucci VA, Tengattini V, Odorici G, Balestri R, Patrizi A. A 36-week retrospective open trial comparing the efficacy of biological therapies in nail psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11(11):1065-1070

Bertelsen T, Kragballe K, Johansen C, Iversen L. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis. Int J Dermatol 2014

Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, Krueger JG. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(10):1298-1305

Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Ackermann H, Boehncke W-H, Ochsendorf FR. Changes in the sex hormone profile of male patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis under systemic therapy: Results of a prospective longitudinal pilot study. Arch Dermatol Res 2011; 303(6):417-424

Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Hardt K, Diehl S, Fichtlscherer S, Thaci D, Boehncke W-H. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: Results of a prospective longitudinal observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(10):1187-1193

Bonafede M, Fox KM, Watson C, Princic N, Gandra SR. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. Adv Ther 2012; 29(8):664-674

Bonafede M, Joseph GJ, Princic N, Harrison DJ. Annual acquisition and administration cost of biologic response modifiers per patient with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. J Med Econ 2013; 16(9):1120-1128

Cai Q, Carter C, Abu A, Schenkel B, Jones M, Tan H. Real-world dosing and utilization of ustekinumab among patients with psoriasis. Am J Pharm Benefits 2014; 6(3):129-136

Callis Duffin K, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, Shin DB, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. Br J Dermatol 2014; 170(3):672-680

Cao Z, Carter C, Wilson KL, Schenkel B. Ustekinumab dosing, persistence, and discontinuation patterns in patients with moderate-to-severe psoriasis. J Dermatolog Treat 2014

skiej służby zdrowia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w retrospektywnym badaniu oceniano chorych z łuszczycą plackowatą i łuszczycą paznokci, badanie miało na celu ocenę zmian nasilenia choroby w skali NAPSI w trakcie stosowania leków biologicznych (UST, ADA, ETN, INF), nie przedstawiono szczegółowych wyników dla skali PASI, nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 10-18

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis 11 przypadków chorych (*case series*) z krostkowicą dłoni i stóp lub łuszczycą krostkową na dłoniach i stopach (*palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis*), przedstawione w formie listu do edytora (a nie pełnej publikacji wyników badania klinicznego)

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT w populacji chorych z krostkowicą dłoni i stóp lub łuszczycą krostkową na dłoniach i stopach (*palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis*), ocena skal specjalnie opracowanych dla tych chorób

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali różne leczenie, w tym leczenie biologiczne, ustekinumab otrzymywał tylko jeden pacjent

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali różne leczenie, w tym leczenie biologiczne, ustekinumab otrzymywał tylko jeden pacjent

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywna ocena inhibitorów TNF

Nieodpowiedni rodzaj badania - w próbie nie oceniano efektywności poszczególnych terapii, a koszt rocznego leczenia terapiami biologicznymi pacjentów z łuszczycą i innymi schorzeniami (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytywniające zapalenie stawów kręgosłupa)

Nieodpowiedni rodzaj badania - w próbie nie oceniano efektywności poszczególnych terapii, opis dawkowania ustekinumabu i zużycia zasobów u chorych na łuszczycę

Nieodpowiednia populacja - przekrojowe badanie kliniczne oceniające leki biologiczne (w tym ustekinumab), ocena satysfakcji chorych z terapii, nie podano informacji o wyjściowym wyniku PASI, nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18

Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywna ocena praktyki klinicznej w dawkowaniu, przestrzeganiu leczenia oraz częstości przerywania terapii ustekinumabem na podstawie rejestru zawierającego informację o receptach wystawionych na ustekinumab przez poszczególne podmioty

Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Dauden E, Gomez-Garcia FJ, Herrera-Ceballos E, De La Cueva Dobao P, Belinchon I, Sanchez-Carazo JL, Alsina M, Lopez-Esteban JL, Ferran M, Peral F, Torrado R, Rivera R, Jimenez-Puya R, Mendiola MV, Ferrandiz C. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: Results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(7):907-914

Chiu H-Y, Chen C-H, Wu M-S, Cheng Y-P, Tsai T-F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol* 2013; 169(6):1295-1303

Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Cheng YP, Lin SJ, Tsai TF. Human leucocyte antigen-Cw6 as a predictor for clinical response to ustekinumab, an interleukin-12/23 blocker, in Chinese patients with psoriasis: a retrospective analysis. *Br J Dermatol* 2014

Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Cheng YP, Lin SJ, Tsai TF. Human leucocyte antigen-Cw6 as a predictor for clinical response to ustekinumab, an interleukin-12/23 blocker, in Chinese patients with psoriasis: A retrospective analysis. *British Journal of Dermatology* 2014; 171(5):1181-1188.

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

Conti A, Galdo G, Gisondi P. Safety of long-term therapy with biological drugs in psoriatic patients treated for latent tuberculosis infection: A retrospective study. *Clin Drug Invest* 2013; 33(SUPPL.2):S82-S84

Di Lernia V, Ficarelli E. Current therapeutic approaches of psoriasis are affected by age at disease onset. *J Dermatol Treat* 2014; 25(1):15-17

Downs AM. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumour necrosis factor alpha biologics and switched to ustekinumab. *Br J Dermatol* 2010; 163(2):433-434

Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Ferrandiz C, Dauden E, Sanchez-Carazo J-L, Alsina M, Herrera-Ceballos E, Gomez-Garcia F-J, Ferran M, Lopez-Esteban J-L, Hernanz J-M, Belinchon-Romero I, Vilar-Alejo J, Rivera R, Carrascosa J-M, Carazo C. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: Patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol* 2012; 148(4):463-470

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-

#### służby zdrowia

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali różne leczenie, w tym ustekinumab, ale nie ma osobnych wyników dla tego leku, ponadto badanie oceniało wpływ masy ciała na częstość wycofywania stosowanej terapii a nie efektywność poszczególnych schematów leczenia; na podstawie danych z rejestru Biobadaderm

Nieodpowiednia populacja - chorzy z łuszczycą i wirusowym zakażeniem wątroby typu B lub C, leczeni ustekinumabem; opis serii przypadków (*case series*), brak zbiorczych wyników

Nieodpowiednia populacja - chorzy z PASI wynoszącym średnio  $18,3 \pm 9,9$ , brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18, ponadto w badaniu oceniano głównie korelację obecności antygeny cw6 (polimorfizm HLA) z odpowiedzią na leczenie

Nieodpowiednia populacja - chorzy z PASI wynoszącym średnio  $18,3 \pm 9,9$  (zakres: 2,7-45,8), brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18; badanie miało na celu sprawdzenie czy polimorfizm genu HLA może być czynnikiem predykcyjnym wystąpienia odpowiedzi na leczenie ustekinumabem u chińskich chorych na łuszczycę

Nieodpowiednia populacja - na podstawie danych z bazy DermBio, ocena efektywności ustekinumabu w zależności od wcześniejszego leczenia lekami anty-TNF (lub braku), chorzy z wyjściowym PASI  $10,9 \pm 9,0$ ; brak wyników w podgrupie pacjentów z wyjściowym PASI 10-18

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali leczenie biologiczne, ustekinumab otrzymywał tylko jeden pacjent

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali różne terapie, w tym ustekinumab, lecz wyniki przedstawiono zbiorczo bez wyróżnienia chorych leczonych określonym lekiem; szukano związku pomiędzy wiekiem chorych a dobowym leków w terapii biologicznej

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis 10 przypadków w formie listu do edytora, chorzy z wysokim wyjściowym PASI (średnia 30, zakres: 15-35); brak wyników w podgrupie PASI 10-18

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali różne terapie, w tym ustekinumab, lecz wyniki przedstawiono zbiorczo bez wyróżnienia chorych leczonych określonym lekiem; na podstawie danych z rejestru Biobadaderm

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, nie podano informacji o wyjściowym wyniku PASI, nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18



Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: A prospective cohort study. *Br J Dermatol* 2013; 168(5):1124-1127

Gisondi P, Pezzolo E, Lo Cascio G, Girolomoni G. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis who are candidates for biological therapy. *Br J Dermatol* 2014; 171(4):884-890

Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 172(1):244-252.

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 AB, Cooper KD, McCormick TS, Toichi E, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Pendley CE, Graham MA, Mascelli MA. 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

Griffiths CE, Strober BE, 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. *New England journal of medicine* 2010; 362(2):118-128.

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

Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. *J Dermatol* 2014; 41(11):974-980.

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. *J Dermatol* 2012; 39(3):242-252

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

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wyjściowe średnie PASI 18,4 ± 8,2, nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18

Nieodpowiednia interwencja - ocena występowania gruźlicy utajonej w trakcie leczenia biologicznego, w tym ustekinumabem; spośród 20 chorych ze zdarzeniem tylko 2 leczonych UST

Nieodpowiednia populacja - chorzy leczeni ustekinumabem mieli średnie wyjściowe PASI 11,4 ± 8,3, brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18; ocena czasu do zakończenia leczenia (*drug survival*), brak oceny PASI

Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2, ACCEPT, Krueger 2007 (*pooled analysis*): długoterminowa analiza bezpieczeństwa, ocena zakażeń i nowotworów

Nieodpowiednia interwencja - ustekinumab podawany w niestandardowym dawkowaniu, w przeliczeniu na masę ciała w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym (1 dawka UST 0,27; 0,675; 1,35 i 2,70 mg/kg); badanie I fazy, mające na celu ustalenie dawkowania ustekinumabu u chorych na łuszczycę; mediana PASI 8,1-18,7 (zakres: 3,4-27,5)

Nieodpowiedni komparator – w badaniu ACCEPT porównywano ustekinumab z etanerceptem, ponadto nie można było opisać pojedynczego ramienia ustekinumabu z tego badania, gdyż przedstawiono zbyt krótki okres obserwacji – 64 tygodnie, podczas gdy w niniejszej analizie, w przypadku badań bez randomizacji, poszukiwano wyników w okresie pomiędzy 48 a 104 tygodniem (ze szczególnym uwzględnieniem wyników w 104 tygodniu); w badaniu nie przedstawiono również wyników w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 10-18.

Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2 (*pooled analysis*): analiza HRQoL i wpływu choroby/leczenia na funkcje seksualne

Nieodpowiednia populacja - chorzy z PASI wynoszącym średnio 12,9 ± 7,9 (zakres: 3,0-30,2), brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18; ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu u chorych na łuszczycę w podeszłym wieku, ponadto w badaniu przedstawiono zbyt krótki okres obserwacji – 52 tygodnie, podczas gdy w niniejszej analizie, w przypadku badań bez randomizacji, poszukiwano wyników w okresie pomiędzy 48 a 104 tygodniem (ze szczególnym uwzględnieniem wyników w 104 tygodniu).

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT *Igarashi 2012*: włączano chorych z PASI ≥ 12, średnie wyjściowe PASI wynosiło 30, u 23,0% PASI < 20; nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18

Nieodpowiednia populacja - badanie na podstawie rejestru, włączano chorych z PASI ≥ 10; nie podano informacji o wyjściowym PASI u włączonych chorych, brak wyników w pod-

in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):640-645

Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Menter A. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol* 2014; 171(1):137-147

Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356(6):580-592

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 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

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

Loo SKF, Lau KH, Ho KM. Ustekinumab for severe treatment-resistant psoriasis: A 24-week pilot study in Hong Kong Chinese. *Hong Kong J Dermatol Venereol* 2011; 19(2):59-64

Menting SP, Sitaram AS, Bonnerjee-van der Stok HM, de Rie MA, Hooft L, Spuls PI. Drug survival is not significantly different between biologics in patients with psoriasis vulgaris: a single-centre database analysis. *Br J Dermatol* 2014; 171(4):875-883

Molina-Leyva A, Husein-Elahmed H, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC. Safety and effectiveness of ustekinumab for treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective study in a clinical setting. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(8):971-974

Montaudie H, Albert-Sabonnadiere C, Acquacalda E, Fontas E, Danre A, Roux C, Ortonne JP, Lacour JP, Euller-Ziegler L, Passeron T. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: Results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(9):1186-1191

Morales-Munera C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 168(4):820-824

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

grupie PASI 10-18

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba przedstawiająca dane demograficzne dużej grupy chorych na łuszczycę na podstawie danych z rejestru PSOLAR, nie przedstawiono jednak oceny skuteczności poszczególnych terapii

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT *Krueger 2007*: włączano chorych z PASI  $\geq 12$ , średnie wyjściowe PASI wynosiło 18,8-19,9; nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie na podstawie danych z UK i Irlandia; średnie wyjściowe PASI  $22,9 \pm 10,1$ , brak wyników w podgrupie PASI 10-18

Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2, ACCEPT, *Krueger 2007 (pooled analysis)*: długoterminowa analiza bezpieczeństwa

Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2 (*pooled analysis*): wpływ masy ciała na skuteczność i bezpieczeństwo

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis 5 przypadków chorych; średnie wyjściowe PASI 22,8 (zakres: 17,4-27,6)

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne na podstawie bazy danych jednego ośrodka, ocena leków biologicznych, w tym ustekinumabu; niskie wyjściowe PASI (średnia 12,1, 95% CI: 8,2-16,1 dla UST podgrupy "non-naive" N = 22); brak wyników w podgrupie z wyjściowym PASI 10-18

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne dla ustekinumabu; niskie wyjściowe PASI, średnia  $12,6 \pm 6$ ; brak wyników w podgrupie z wyjściowym PASI 10-18

Nieodpowiednia interwencja - chorzy z łuszczycą plackowatą oraz z łuszczycowym zapaleniem stawów, ponadto chorzy otrzymywali różne leczenie i nie ma osobnych wyników dla pacjentów otrzymujących ustekinumab, brak wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18, wyjściowe PASI wynosiło średnio  $15,9 \pm 9,1$

Nieodpowiednia populacja - chorzy z łuszczycą krostkową dłoni i stóp, opis 5 przypadków

Nieodpowiednia populacja - dodatkowa publikacja do badania Igarashi 2012: brak wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18



from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 / 3 trial. *J Dermatol* 2012; 39(9):761-769

Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrasco JM, Taberner R, Ferran M, Garcia-Bustinduy M, Romero-Mate A, Pedragosa R, Garcia-Diez A, Dauden E. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2013; 168(3):609-616

Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology* 2012; 225(4):326-332

Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Rybak-d'Obyrn J, Wygonowska E. Influence of ustekinumab on body weight of patients with psoriasis: An initial report. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(1):29-31

Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, Ho V, Ghislain PD, Strober B, Reich K. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013; 168(4):844-854

Papp KA, Strober B, Augustin M, Calabro S, Londhe A, Chevrier M. PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(10):1210-1217

Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: An open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatol Treat* 2013; 24(2):96-100

Paul C, Puig L, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, Nicolas J-F, Rizova E, Lavie F, Mistry S, Bergmans P, Barker J, Reich K. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: A randomized clinical trial (TRANSIT). *Br J Dermatol* 2014; 170(2):425-434

Pescitelli L, Dini V, Gisondi P, Loconsole F, Piaserico S, Piccirillo A, Stinco G, Errichetti E, Talamonti M, Tripo L, Volpi W, Prignano F. Erythrodermic psoriasis treated with ustekinumab: An Italian multicenter retrospective analysis. *J Dermatol Sci* 2015.

Piaserico S, Conti A, Lo Console F, De Simone C, Prestinari F, Mazzotta A, Gualdi G, Guarneri C, Borsari S, Cassano N. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(3):293-297

Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, Li S, Hsu MC, Griffiths CE. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III

Nieodpowiednia populacja - opis serii 25 przypadków chorych z łuszczycą oraz z zakażeniem HCV/HBV, leczonych lekami biologicznymi, wśród których 3 chorych otrzymywało ustekinumab

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali różne terapie, w tym ustekinumab, lecz wyniki przedstawiono zbiorczo bez wyróżnienia chorych leczonych określonym lekiem, dane z rejestru PsoReg

Nieodpowiednia populacja - polskie badanie na 11 chorych z łuszczycą leczonych ustekinumabem; włączano chorych z PASI > 10, ale nie podano informacji o wyjściowym PASI u włączonych chorych; brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18

Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2, ACCEPT, Krueger 2007 (*pooled analysis*): długoterminowa analiza bezpieczeństwa, 5 lat obserwacji

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba przedstawiająca dane demograficzne dużej grupy chorych na łuszczycę z rejestru PSOLAR, nie przedstawiono jednak oceny skuteczności poszczególnych terapii

Nieodpowiednia populacja - prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, średnie wyjściowe PASI 24,4, zakres 10,6-45,5; brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18

Nieodpowiedni komparator - badanie RCT (TRANSIT), w którym komparator stanowiło podanie ustekinumabu przy jednoczesnym powolnym wycofywaniu metotreksatu (w ramieniu interwencji metotreksat wycofywano od razu), ponadto nie można było opisać pojedynczego ramienia ustekinumabu z tego badania, gdyż przedstawiono zbyt krótki okres obserwacji – 52 tygodnie, podczas gdy w niniejszej analizie, w przypadku badań bez randomizacji, poszukiwano wyników w okresie pomiędzy 48 a 104 tygodniem (ze szczególnym uwzględnieniem wyników na końcu tego okresu); w badaniu nie przedstawiono również wyników w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 10-18.

Nieodpowiednia populacja - chorzy z wyjściowym PASI wynoszącym od 35 do 63; włoskie retrospektywne badanie oceniające ustekinumab u chorych na łuszczycę erythrodermalną.

Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniało ogólnie starszych chorych leczonych różnymi terapiami, ustekinumab otrzymywało 4 chorych; średnie wyjściowe PASI 14,2 ± 6,1, nie wyróżniono podgrupy chorych z PASI 10-18

Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2, ACCEPT, Krueger 2007 (*pooled analysis*): długoterminowa analiza zdarzeń sercowo-naczyniowych

clinical studies. Br J Dermatol 2011; 164(4):862-872

Reich K, Papp KA, Griffiths CE, Szapary PO, Yeilding N, Wasfi Y, Ott E, Hsu MC, Lebwohl M, Gordon KB, PHOENIX 1, PHOENIX 2. 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. Journal of drugs in dermatology : JDD 2012; 11(3):300-312

Reich K, Puig L, Paul C, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, Nicolas J-F, Rizova E, Brunori M, Mistry S, Bergmans P, Barker J. One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: The TRANSIT randomized trial in moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2014; 170(2):435-444

Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain P-D, Poulin Y. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 1. Br J Dermatol 2014; 170(2):398-407

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 (Basel, Switzerland) 2011; 223(4):325-329

Ross C, Marshman G, Grillo M, Stanford T. Biological therapies for psoriasis: Adherence and outcome analysis from a clinical perspective. Australas J Dermatol 2015.

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

Sanchez-Moya AI, Garcia-Doval I, Carretero G, Sanchez-Carazo J, Ferrandiz C, Herrera Ceballos E, Alsina M, Ferran M, Lopez-Esteban J-L, Gomez-Garcia F, De La Cueva Dobao P, Carrascosa J-M, Vanaclocha F, Belinchon I, Peral F, Dauden E. Latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with psoriasis: A study on the incidence of tuberculosis and the prevalence of latent tuberculosis disease in patients with moderate-severe psoriasis in Spain. BIOBADADERM registry. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(11):1366-1374

Sanchez-Regana M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernandez M, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: A retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(5):579-588

Schaarschmidt ML, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch WK. Treatment Satisfaction of Patients with Psoriasis. Acta Derm Venereol 2014.

Shimauchi T, Hirakawa S, Suzuki T, Yasuma A, Majima Y,

Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2, ACCEPT, Krueger 2007 (*pooled analysis*): długoterminowa analiza bezpieczeństwa, 4 lata obserwacji

Nieodpowiedni komparator - badanie RCT (TRANSIT), w którym komparator stanowiło podanie ustekinumabu przy jednoczesnym powolnym wycofywaniu metotreksatu (w ramieniu interwencji metotreksat wycofywano od razu), ponadto nie można było opisać pojedynczego ramienia ustekinumabu z tego badania, gdyż przedstawiono zbyt krótki okres obserwacji – 52 tygodnie, podczas gdy w niniejszej analizie, w przypadku badań bez randomizacji, poszukiwano wyników w okresie pomiędzy 48 a 104 tygodniem (ze szczególnym uwzględnieniem wyników na końcu tego okresu); w badaniu nie przedstawiono również wyników w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 10-18.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza *post-hoc* do badania PHOENIX 1: ocena łuszczycy paznokci, brak wyników w podgrupie z wyjściowych PASI 10-18

Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawiała wyniki oceny łuszczycy paznokci u chorych z łuszczycą plackowatą, nie przedstawiono informacji o wyjściowym PASI dla ocenianych chorych, nie podano wyników w podgrupie z PASI 10-18

Nieodpowiednia populacja - brak informacji o wyjściowym PASI, brak wyników w podgrupie z wyjściowym PASI 10-18; ocena długoterminowego adherence (przestrzegania terapii) i zmian masy ciała związanych z terapią w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie oceniające ustekinumab u chorych z łuszczycą, włączano chorych z PASI  $\geq 10$ , średnie wyjściowe PASI 15,5 (zakres: 10-31); brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18

Nieodpowiednia interwencja - badanie na podstawie danych z rejestru Biobaderm, chorzy otrzymywali leki biologiczne, w tym ustekinumab, wyniki przedstawiono zbiorczo bez różnicowania danych dla ustekinumabu; nie ma wyników w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 10-18

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywna ocena skuteczności terapii (miejscowej i systemowej, brak leczenia ustekinumabem) u chorych z łuszczycą paznokci i umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy lub łżS

Nieodpowiednia populacja - chorzy z PASI wynoszącym średnio  $3,4 \pm 4,1$ , ocena satysfakcji z leczenia (w tym terapii ustekinumabem) u chorych na łuszczycę

Nieodpowiedni rodzaj badania - ocena parametrów bio-

- Tatsuno K, Yagi H, Ito T, Tokura Y. Serum interleukin-22 and vascular endothelial growth factor serve as sensitive biomarkers but not as predictors of therapeutic response to biologics in patients with psoriasis. *J Dermatol* 2013; 40(10):805-812
- Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013; 54(4):259-263
- Tichy M, Zapletalova J. Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(1):29-40
- Tsai T-F, Ho J-C, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen Y-K, Li S, Kim K-J, Kim T-Y, Choi J-H, Youn J-I. 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
- Tsai T-F, Ho V, Song M, Szapary P, Kato T, Wasfi Y, Li S, Shen YK, Leonardi C. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol* 2012; 167(5):1145-1152
- Tsai T-F, Song M, Shen Y-K, Schenkel B, Choe Y-B, Kim N-I, Lee J-H, Lee J-H, Song H-J, Youn J-I. Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: Results from the PEARL trial. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(8):943-949
- Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Risk of herpes zoster in psoriatic patients undergoing biologic treatment. *J Dermatol* 2014; 41(2):168-170
- Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol* 2013; 40(12):1008-1013
- Umezawa Y, Saeki H, Nakagawa H. Some clinical factors affecting quality of the response to ustekinumab for psoriasis. *J Dermatol* 2014; 41(8):690-696
- van den Reek JM, van Luumig PP, Otero ME, Zweegers J, van de Kerkhof PC, Ossenkoppele PM, Njoo MD, Mommers JM, Koetsier MI, Arnold WP, Sybrandy-Fleuren BA, Kuijpers AL, Andriessen MP, Seyger MM, Kievit W, de Jong EM. Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the Bio-CAPTURE network. *Br J Dermatol* 2014; 170(5):1158-1165
- van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Luumig PP, Driessen RJ, Ossenkoppele PM, Njoo MD, Mommers JM, Koetsier MI, Arnold WP, Sybrandy-Fleuren BA, Kuijpers AL, Andriessen MP, van de Kerkhof PC, Seyger MM, de Jong EM. Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from chemicznych (IL-22, VEGF, krążących Th17 lub Th22); opis przypadków leczonych różnymi lekami biologicznymi, w tym ustekinumabem, jednak nie przedstawiono zbiorczych wyników dla tego leku
- Nieodpowiednia populacja - brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniało ogólnie efektywność leczenia systemowego u chorych z ciężką postacią łuszczycy, ustekinumab otrzymywało 4 chorych, włączano chorych z PASI  $\geq 10$ ; nie wyróżniono podgrupy chorych z PASI 10-18
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT *PEARL*: włączano chorych z PASI  $\geq 12$ , średnie wyjściowe PASI wynosiło 24,1; nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18
- Nieodpowiedni rodzaj badania - nie jest to badanie pierwotne; wyniki łącznej analizy danych z badań PHOENIX 1 i 2, ACCEPT, PEARL, Igarashi 2012 (*pooled analysis*): ocena łuszczycy i gruźlicy utajonej, porównanie danych w badaniach nieazjatyckich i azjatyckich
- Nieodpowiednia populacja - dodatkowa publikacja do badania *PEARL* (analiza HRQoL): brak wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18
- Nieodpowiedni rodzaj badania - opis 4 przypadków, wśród których ustekinumab stosowano u 1 osoby
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym oceniano chorych z różnymi postaciami łuszczycy i ŁZS, leczonymi lekami biologicznymi, w tym ustekinumabem, włączano chorych z PASI lub BSA lub DLQI  $>10$ , średnie wyjściowe PASI w grupie UST 13,1 (SE: 7,0); brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym oceniano chorych z różnymi postaciami łuszczycy i ŁZS, leczonymi lekami biologicznymi, w tym ustekinumabem, włączano chorych z PASI  $\geq 10$ , średnie wyjściowe PASI 13,0  $\pm$  5,8 (zakres: 0,4-33,6); brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18
- Nieodpowiednia interwencja - badanie na podstawie rejestru Bio-CAPTURE, ocena satysfakcji z terapii biologicznej; opis chorych leczonych różnymi lekami biologicznymi, w tym ustekinumabem, nie przedstawiono zbiorczych wyników dla ustekinumabu, nie podano informacji o wyjściowym PASI, nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych z wyjściowym PASI 10-18
- Nieodpowiednia populacja - badanie na podstawie danych z rejestru Bio-CAPTURE, ocena leków biologicznych, w tym ustekinumabu (niewiele danych oddzielnie dla tego leku), średnie wyjściowe PASI dla grupy UST 15,4  $\pm$  7,8, brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18

the BioCAPTURE network. Br J Dermatol 2014

Van Den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, Van Lumig PPM, Driessen RJB, Ossenkoppele PM, Njoo MD, Mommers JM, Koetsier MIA, Arnold WP, Sybrandy-Fleuren BAM, Kuijpers ALA, Andriessen MPM, Van De Kerkhof PCM, Seyger MMB, De Jong EMGJ. Happy drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: Results from the BioCAPTURE network. British Journal of Dermatology 2014; 171(5):1189-1196.

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. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(3):283-291

Viguier M, Livideanu C, Beylot-Barry M, Richard M-A, Paul C, Bachelez H, Aubin F. Observational case series on a group of psoriasis patients who failed to respond to any TNF blockers. J Dermatol Treat 2014; 25(1):75-77

Vilarrasa E, Puig L. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with psoriasis may be associated with long-term treatment with efalizumab, but not with anti-TNF-alpha treatments or ustekinumab. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(3):609-611.

Vitiello M, Tosti A, Abuchar A, Zaiac M, Kerdel FA. Ustekinumab for the treatment of nail psoriasis in heavily treated psoriatic patients. Int J Dermatol 2013; 52(3):358-362

Wang TC, Chiu HY, Wang TS, Tsai TF. Practical experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who had inadequate therapeutic response to previous tumor necrosis factor blockers. Dermatologica Sinica 2015; 33(1):5-10.

Wang TS, Tsai TF. Clinical experience of ustekinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. J Dermatol 2011; 38(11):1096-1099

Wilder EG, Patel M, Hebel K, Menter A. Ustekinumab treatment for psoriasis in 119 patients maintained on therapy for a minimum of one year: a review. J Drugs Dermatol 2014; 13(8):905-910

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

Woo WA, Waite A, Rustin MHA, McBride SR. Switching

Nieodpowiednia populacja - chorzy z PASI wynoszącym średnio  $15,4 \pm 7,8$ , brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18; ocena 1-roczonego utrzymywania się terapii (1-year drug survival) i częstości uzyskiwania DLQI  $\leq 5$  w trakcie terapii adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem, na podstawie rejestru BioCAPTURE, ponadto w badaniu przedstawiono zbyt krótki okres obserwacji – 52 tygodnie, podczas gdy w niniejszej analizie, w przypadku badań bez randomizacji, poszukiwano wyników w okresie pomiędzy 48 a 104 tygodniem, ze szczególnym uwzględnieniem wyników na końcu tego okresu.

Nieodpowiednia interwencja - chorzy otrzymywali różne terapie, w tym ustekinumab, lecz wyniki przedstawiono zbiorczo bez wyróżnienia chorych leczonych określonym lekiem, brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18

Nieodpowiednia populacja - chorzy po niepowodzeniu leczenia anty-TNF, opis serii przypadków ze średnim wyjściowym PASI  $21 \pm 12,7$ , nie przedstawiono wyników w podgrupie z wyjściowym PASI 10-18; w publikacji zamieszczono uwagę, że 19 chorych otrzymało następnie ustekinumab i 94% (18 chorych) z nich uzyskało PASI 75; retrospektywna analiza na podstawie kwestionariuszy rozesłanych do 5 ośrodków dermatologicznych

Nieodpowiednia populacja - brak informacji o wyjściowym PASI, brak wyników w podgrupie z wyjściowym PASI 10-18; ocena ryzyka wystąpienia gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu podczas terapii lekami biologicznymi przedstawiona w formie listu do redakcji, opis 2 przypadków

Nieodpowiednia populacja - opis serii 13 przypadków chorych intensywnie leczonych (wszyscy oprócz łuszczycy plackowatej mieli łuszczycowe zapalenie stawów), w którym oceniono skuteczność ustekinumabu w leczeniu łuszczycy paznokci, nie przedstawiono wyniku PASI dla ocenianych chorych, ani wyników w podgrupach dla PASI 10-18

Nieodpowiednia populacja - brak informacji o wyjściowym PASI, wiadomo jedynie, że włączano chorych z PASI  $> 10$ ; ocena terapii ustekinumabem w ramach praktyki klinicznej u chorych na łuszczycę z niewystarczającą odpowiedzią na blokery TNF, ponadto w badaniu przedstawiono zbyt krótki okres obserwacji – 28 tygodni, podczas gdy w niniejszej analizie, w przypadku badań bez randomizacji, poszukiwano wyników w okresie pomiędzy 48 a 104 tygodniem, ze szczególnym uwzględnieniem wyników na końcu tego okresu.

Nieodpowiednia populacja - opis 8 przypadków leczonych ustekinumabem, wszyscy chorzy mieli wyjściowe PASI  $> 28$

Nieodpowiednia populacja - brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18 oraz informacji o średniej wyjściowej wartości PASI

Nieodpowiednia populacja - włączano z PASI lub BSA  $> 10$ , średnie wyjściowe PASI wyniosło 12,7 (zakres: 5,2-20,5), próba RCT w której wszyscy chorzy otrzymywali ustekinumab i dodatkowo pacjentów przydzielano do naświetlania losowych połówek ciała

Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywna próba

biological agents for psoriasis in secondary care: A single-centre, retrospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2014; 170(4):989-990

Yanaba K, Umezawa Y, Ito T, Hayashi M, Kikuchi S, Fukuchi O, Saeki H, Nakagawa H. Impact of obesity on the efficacy of ustekinumab in Japanese patients with psoriasis: a retrospective cohort study of 111 patients. *Archives of Dermatological Research* 2014; 306(10):921-925.

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

Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, Wang B. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013; 12(2):166-174

opisująca doświadczenia jednego ośrodka odnośnie rodzaju i częstości przeprowadzonych zmian terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy, przedstawiona w formie listu do redakcji, brak oceny skuteczności opisywanych leków

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne badanie oceniające wpływ otyłości na skuteczność ustekinumabu u japońskich pacjentów z łuszczycą, 46% (n=51) chorych z wyjściowym PASI <10, średnia 12,0 ± 6,8, brak wyróżnionej podgrupy z PASI 10-18

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba mająca na celu opracowanie modelu zależności odpowiedzi na leczenie ustekinumabem od ekspozycji na ten lek, na podstawie wyników badań PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT *LOTUS*: włączano chorych z PASI ≥ 12, średnie wyjściowe PASI wynosiło 22,9 ± 9,5; nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI 10-18



### 3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Bialynicki-Birula R, Baran E. The safety of ustekinumab in the treatment of psoriasis. *Dematol Kliniczna* 2011; 13(2):95-98
- Cantrell W, Kaler R. Biologic agents for moderate-to-severe plaque psoriasis: Mechanisms of action and treatment considerations. *J Dermatol Nurses' Assoc* 2014; 6(4):178-196
- Croxtall JD. Spotlight on Ustekinumab in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13(2):135-137
- Croxtall JD. Ustekinumab: A review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011; 71(13):1733-1753
- Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, Hsu S, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, Korman NJ. Psoriasis in the elderly: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3):537-545
- Gupta R, Levin E, Wu JJ, Koo J, Liao W. An update on drug-drug interactions with biologics for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatol Treat* 2014; 25(1):87-89
- Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2014; 170(2):261-273
- Laws PM, Warren RB. Ustekinumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7(2):155-164.
- Lee S, Coleman CI, Limone B, Kaur R, White CM, Kluger J, Sobieraj DM. 2012
- Mansouri Y, Goldenberg G. Biologic safety in psoriasis: review of long-term safety data. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8(2):30-42.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja ocenia bezpieczeństwo ustekinumabu na podstawie kilku badań z randomizacją (w tym prób PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2), jednak brak opisu zastosowanej strategii wyszukiwania oraz informacji odnośnie kryteriów selekcji czy liczby odnalezionych badań uniemożliwia zakwalifikowanie publikacji jako przeglądu systematycznego
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja zawiera aktualny przegląd leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy z przedstawieniem mechanizmu ich działania, jednak brak opisu wyszukiwania oraz kryteriów selekcji badań nie pozwala uznać jej za przegląd systematyczny, ponadto autorzy koncentrowali się głównie na opisie dostępnych metod leczenia, a nie na ocenie skuteczności poszczególnych leków
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja jest krótkim podsumowaniem właściwości klinicznych, efektywności terapeutycznej oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu, nie przedstawiono informacji o wyszukiwaniu prezentowanych danych
- Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - brak opisanego PASI, brak szczegółowych informacji o wykonanym przeglądzie systematycznym (np. zastosowanych słów kluczowych, lat przeszukiwania, uzyskanej liczby trafień, diagramu wyszukiwania, informacji o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kryteriów wyszukiwania)
- Przegląd systematyczny oceniający terapię pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat), chorych na łuszczycę, podano że nie odnaleziono żadnych informacji o stosowaniu ustekinumabu w takiej populacji
- Przegląd systematyczny celowany na ocenę interakcji pomiędzy lekami biologicznymi
- Przegląd nie oceniał efektywności klinicznej leków, a częstość pojawiania się przeciwciał przeciwko konkretnym lekom biologicznym
- Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - brak opisanego PASI, brak szczegółowych informacji o wykonanym przeglądzie systematycznym (np. zastosowanych słów kluczowych, lat przeszukiwania, uzyskanej liczby trafień, diagramu wyszukiwania, informacji o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kryteriów wyszukiwania)
- Przegląd systematyczny uwzględnił jedynie badania przedstawiające porównanie leków biologicznych z niebiologicznymi, uwzględniono tylko jedno badanie obserwacyjne prezentujące porównanie ustekinumabu z metotreksatem
- Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - brak opisanego PASI, brak szczegółowych informacji o wykonanym przeglądzie systematycznym (nie podano informacji o uzyskanej liczbie trafień, nie przedstawiono informacji ani diagramu wyszukiwania z przyczynami wykluczeń poszczególnych rekordów na kolejnych etapach wyszukiwania); ocena bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych (w

Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Gatto R, De Rosa M, Marinai C. Biological drugs for the treatment of moderate-to-severe psoriasis by subcutaneous route: Determining statistical equivalence according to evidence-based methods. *Clin Drug Invest* 2014; 34(8):593-598

Mustafa AA, Al-Hoqail IA. Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: A review. *J Taibah Univ Med Sci* 2013; 8(3):142-150

NIHR HSC. Ustekinumab (Stelara) for plaque psoriasis in adolescents (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013 (3)

Roberts Catherine, Angus Janet E, Williams Hywel C, Villanueva Elmer, Saeterdal Ingvil, Jobling Ray. Ustekinumab for plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (7)

Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, Mulani P. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol* 2015; 172(2):504-512.

Toussiroit E, Michel F, Bereau M, Binda D. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7:369-377

tym ustekinumabu) w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy

Poszukiwano jedynie opracowań wtórnych, z których wyciągano dane w celu oszacowania równoważności leków biologicznych stosowanych w łuszczycy, nie ma oceny skuteczności UST, jest porównawcza ocena pomiędzy lekami biologicznymi za pomocą metod EBM

Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - brak opisanego PASI, brak szczegółowych informacji o wykonanym przeglądzie systematycznym (np. zastosowanych słów kluczowych, lat przeszukiwania, uzyskanej liczby trafień, diagramu wyszukiwania, informacji o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kryteriów wyszukiwania)

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja zawiera krótkie podsumowanie dostępnych informacji odnośnie stosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy u chorych w wieku dojrzewania, zaznaczono że nie został wykonany przegląd systematyczny

Protokół przeglądu Cochrane mającego w założeniu oceniać skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu w terapii chorych na łuszczycę plackowatą

Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - brak szczegółowych informacji o wykonanym przeglądzie systematycznym (nie podano informacji o przeszukanych bazach danych, nie podano zastosowanych słów kluczowych, ani daty wyszukiwania, nie podano informacji o uzyskanej liczbie trafień, nie przedstawiono informacji ani diagramu wyszukiwania z przyczynami wykluczeń poszczególnych rekordów na kolejnych etapach wyszukiwania)

Brak znamion przeglądu systematycznego - ocena ustekinumabu ogólnie w przewlekłych chorobach immunologicznych, nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania oraz kryteriów selekcji badań

### 3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 29 marca 2015 r.

Tabela 116. 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]                                      | 586            |
| 3  | stelara[tw]   | 14             |
| 4  | "interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody"[all] | 0              |
| 5  | "interleukin 12/23 monoclonal antibody"all]           | 17             |
| 6  | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)                          | 593            |
| 7  | psoriasis[all]  | 37592          |
| 8  | psoriatic[all]  | 12505          |
| 9  | (#7 OR #8)  | 39140          |
| 10 | (#6 AND #9)   | 493            |

Tabela 117. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy*  | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1  | 'cnto 1275'                                      | 123            |
| 2  | 'ustekinumab'/exp                                | 2088           |
| 3  | stelara  | 260            |
| 4  | 'interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody' | 0              |
| 5  | 'interleukin 12/23 monoclonal antibody'          | 25             |
| 6  | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5                       | 2102           |
| 7  | 'psoriasis'/exp                                  | 44512          |
| 8  | 'psoriatic'                                      | 20271          |
| 9  | #7 OR #8   | 52937          |
| 10 | #6 AND #9  | 1667           |

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [Embase]/lim.



Tabela 118. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy*  | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1  | CNTO-1275  | 6              |
| 2  | ustekinumab                                      | 135            |
| 3  | stelara  | 6              |
| 4  | "interleukin 12 subunit p40 monoclonal antibody" | 0              |
| 5  | "interleukin 12/23 monoclonal antibody"          | 13             |
| 6  | #1 or #2 or #3 or #4 or #5                       | 141            |
| 7  | psoriasis  | 3533           |
| 8  | psoriatic  | 888            |
| 9  | #7 or #8   | 3805           |
| 10 | #6 and #9  | 123            |

\* in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments.

### 3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

#### 3.7.1. Badania RCT

Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 1.

| PHOENIX 1 (Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012, Kimball 2013, oraz doniesienia konferencyjne Bissonnette 2010, Kimball 2010, Gordon 2011 oraz Leonardi 2011; NCT00267969)   |   |
|---|---|
| Metodyka  |   |
| <b>Rodzaj badania</b>   | prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo  |
| <b>Zaślepienie</b>  | podwójne  |
| <b>Skala Jadad</b>  | 5 (R2; B2; W1)  |
| <b>Liczba ośrodków</b>  | 48  |
| <b>Okres obserwacji</b>   | 76 tygodni (12 tygodni fazy kontrolowanej placebo + 28 tygodni fazy ze zmianą interwencji + 36 tygodni fazy z dodatkową randomizacją)   |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b>  | na podstawie wyników wcześniejszego badania II fazy; zaplanowano włączenie 750 chorych  |
| <b>Analiza statystyczna</b>   | przyjęto hipotezę wyższości ( <i>superiority</i> ) ustekinumabu nad placebo w zmniejszeniu nasilenia objawów łuszczycy ocenianej za pomocą wskaźnika PASI; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$  |
| <b>Punkty końcowe</b>   | <p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa kliniczna PASI 50, PASI 90 i PASI 100 w 12. tygodniu</li> <li>średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu</li> <li>całkowite ustąpienie objawów choroby</li> <li>zmniejszenie nasilenia oraz wzrost nasilenia objawów wg wskaźnika PGA w 12. tygodniu</li> <li>poprawa jakości życia wg wskaźnika DLQI i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI w 12. tygodniu</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul> |
| Interwencja i komparatory   |   |
| <b>I faza (0-12 tygodni):</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ustekinumab 45 mg:</b> podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg w 0. i 4. tygodniu</li> <li><b>ustekinumab 90 mg:</b> podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 90 mg w 0. i 4. tygodniu</li> <li><b>placebo:</b> podskórne iniekcje placebo w 0. i 4. tygodniu</li> </ul> |   |
| <b>II faza (12-40 tygodni):</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul>                          |   |
| <b>III faza (40-76 tygodni):</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>losowe wycofanie z badania (a następnie powrót do leczenia) lub kontynuacja leczenia ustekinumabem co 12 tygodni, u pacjentów z długofalową odpowiedzią na leczenie</li> </ul>   |   |

**PHOENIX 1 (Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012, Kimball 2013, oraz doniesienia konferencyjne Bissonnette 2010, Kimball 2010, Gordon 2011 oraz Leonardi 2011; NCT00267969)**

Leczenie towarzyszące: kremy nawilżające, szampony

| Populacja                               |   |                      |   |                                  |                                      |                                |          |
|---|---|----------------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|----------|
| <b>Kryteria włączenia</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 18 lat</li> <li>rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy</li> <li>kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego,</li> <li>BSA ≥ 10%</li> <li>PASI ≥ 12</li> </ul>  |                      |   |                                  |                                      |                                |          |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>inna niż plackowata forma łuszczycy</li> <li>niedawne poważne zakażenie miejscowe lub uogólnione, rozpoznana choroba nowotworowa (z wyjątkiem podstawniokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry leczonych ≥ 5 lat)</li> <li>wcześniejsze leczenie jakimkolwiek specyficznym preparatem skierowanych przeciw interleukinom IL-12 i IL-23</li> <li>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</li> <li>aktywna gruźlica obecnie lub w wywiadzie (z wyjątkiem gruźlicy utajonej gdy leczenie rozpoczęło się przed lub równocześnie z rozpoczęciem badania)</li> </ul> |                      |   |                                  |                                      |                                |          |
| <b>Charakterystyka populacji</b>        | N   | Liczba mężczyzn (%)  | Średni wiek (SD) [lata]                   | Średnia wartość PASI (SD)        | Średnia wartość BSA (SD) [%]         | Liczba chorych z ŁZS (%)       |          |
| <b>UST 45 mg</b>                        | 255   | 175 (68,6%)          | 44,8 (12,5)                               | 20,5 (8,6)                       | 27,2 (17,5)                          | 74 (29,0%)                     |          |
| <b>UST 90 mg</b>                        | 256   | 173 (67,6%)          | 46,2 (11,3)                               | 19,7 (7,6)                       | 25,2 (15,0)                          | 94 (36,7%)                     |          |
| <b>placebo</b>                          | 255   | 183 (71,8%)          | 44,8 (11,3)                               | 20,4 (8,6)                       | 27,7 (17,4)                          | 90 (35,3%)                     |          |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami   |                      |   |                                  |                                      |                                |          |
| <b>Liczba chorych:</b>                  |   |                      |   |                                  |                                      |                                |          |
|   | Randomizacja  | Rozpoczęcie leczenia | Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.) | Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.) | Ukończenie 12 tyg. okresu obserwacji | Rozpoczęcie/ukończenie II fazy | III fazy |
| <b>UST 45 mg</b>                        | 255   | 255                  | 255                                       | 255                              | 254                                  | 254/216                        | 150/146  |
| <b>UST 90 mg</b>                        | 256   | 255                  | 256                                       | 255                              | 245                                  | 245/226                        | 172/165  |
| <b>placebo</b>                          | 255   | 255                  | 255                                       | 255                              | 243                                  | 243/227                        | 160/156  |
| <b>łącznie</b>                          | 766   | 765                  | 766                                       | 765                              | 742                                  | 742/669                        | 482/467  |

### Wyniki

**Skuteczność kliniczna (UST 45 mg, UST 90 mg vs placebo: N = 255 vs N = 256 vs N = 255)**

Okres leczenia: 12 tygodni

- PASI 75:** 67,1%, 66,4% vs 3,1%; różnica odsetków UST 45 mg vs placebo: 63,9% (95% CI: 57,8; 70,1),  $p < 0,0001$ ; UST 90 mg vs placebo: 63,3% (95% CI: 57,1; 69,4),  $p < 0,0001$
- w 40. tygodniu leczenia długoterminowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 150 i 172 pacjentów z grupy

**PHOENIX 1 (Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012, Kimball 2013, oraz doniesienia konferencyjne Bissonnette 2010, Kimball 2010, Gordon 2011 oraz Leonardi 2011; NCT00267969)**

UST 45 i 90 mg odpowiednio, z czego 162 losowo włączono do grupy kontynuującej leczenie UST co 12 tygodni i 160 wycofano z dalszej części badań

- poprawa kliniczna PASI istotnie częściej utrzymywała się przez okres  $\geq 1$  roku u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przez cały czas trwania badania niż u pacjentów wycofanych w 40 tygodniu ( $p < 0,0001$ )

**Bezpieczeństwo** (UST 45 i 90 mg vs placebo: N = 510 vs N = 255)

Okres leczenia: 12 tygodni

- $\geq 1$  AEs: 54,5% vs 48,2%
- SAEs: 1,2% vs 0,8%
- w II i III fazie badania częstość występowania AEs była podobna do zdarzeń obserwowanych w fazie porównania z placebo

#### Uwagi

- randomizacja – warstwowa; czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała ( $\leq 90$  kg vs  $> 90$  kg), liczba wcześniejszych terapii systemowych ( $< 3$  vs  $\geq 3$ )
- podwójne zaślepienie – placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia
- ocena skuteczności – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku
- przedstawiono dokładny opis utraty chorych na poszczególnych etapach badania, nie podano informacji o liczbie chorych utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*), jednak liczba chorych wykluczonych z przyczyn innych niż AEs lub brak skuteczności była niewielka
- publikacja *Kimball 2012*: dodatkowe dane z 3-letniego okresu obserwacji
- publikacja *Kimball 2013*: dodatkowe dane z 3-letniego okresu obserwacji
- publikacja *Rich 2014*: dodatkowe wyniki oceny łuszczycy paznokci

Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 2.

**PHOENIX 2 (Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011, Langley 2014; NCT00307437)**

| Metodyka                           |   |                            |     |                |                                |
|------------------------------------|---|----------------------------|-----|----------------|--------------------------------|
| <b>Rodzaj badania</b>              | prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo  |                            |     |                |                                |
| <b>Zaślepienie</b>                 | podwójne  |                            |     |                |                                |
| <b>Skala Jadad</b>                 | 5 (R2; B2; W1)  |                            |     |                |                                |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | 70  |                            |     |                |                                |
| <b>Okres obserwacji</b>            | 52 tygodnie (12 tygodni fazy z kontrolą placebo + 12 tygodni fazy ze zmianą interwencji + 24 tygodnie fazy intensyfikacji dawki)  |                            |     |                |                                |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | na podstawie wyników PASI 75;<br>zaplanowano włączenie 1200 chorych   |                            |     |                |                                |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | przyjęto hipotezę wyższości ( <i>superiority</i> ) ustekinumabu nad placebo w zmniejszeniu nasilenia objawów łuszczycy ocenianej za pomocą wskaźnika PASI;<br>przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ |                            |     |                |                                |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodni</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b>  |                            |     |                |                                |
|                                    | <table border="1"> <tr> <td><b>Klasyfikacja AOTMiT</b></td> <td>IIA</td> </tr> <tr> <td><b>Sponsor</b></td> <td>Janssen Research &amp; Development</td> </tr> </table>  | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> | IIA | <b>Sponsor</b> | Janssen Research & Development |
| <b>Klasyfikacja AOTMiT</b>         | IIA   |                            |     |                |                                |
| <b>Sponsor</b>                     | Janssen Research & Development  |                            |     |                |                                |

**PHOENIX 2 (Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011, Langley 2014; NCT00307437)**

- 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):**

- **ustekinumab 45 mg:** podskórne iniekcje ustekinumabu w dawce 45 mg w 0. i 4. tygodniu
- **ustekinumab 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

Leczenie towarzyszące: kremy nawilżające, szampony

**Populacja**

|                                  | Populacja   |                     |                         |                           |                              |                          |
|----------------------------------|---|---------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Kryteria włączenia</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt; 18 lat</li> <li>• rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy</li> <li>• PASI ≥ 12</li> <li>• BSA ≥ 10%</li> <li>• kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego</li> </ul>   |                     |                         |                           |                              |                          |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• inna niż plackowata forma łuszczycy</li> <li>• niedawne poważne zakażenie miejscowe lub uogólnione, rozpoznana choroba nowotworowa (z wyjątkiem podstawniokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry leczonych od przynajmniej 5 lat)</li> <li>• 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</li> <li>• aktywna gruźlica obecnie lub w wywiadzie (z wyjątkiem gruźlicy utajonej gdy leczenie rozpoczęło się przed lub równocześnie z rozpoczęciem badania)</li> </ul> |                     |                         |                           |                              |                          |
| <b>Charakterystyka populacji</b> | N   | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (SD) [lata] | Średnia wartość PASI (SD) | Średnia wartość BSA (SD) [%] | Liczba chorych z ŁZS (%) |
| <b>ustekinumab 45 mg</b>         | 409   | 283 (69,2%)         | 45,1 (12,1)             | 19,4 (6,8)                | 25,9 (15,5)                  | 107 (26,2%)              |
| <b>ustekinumab 90 mg</b>         | 411   | 274 (66,7%)         | 46,6 (12,1)             | 20,1 (7,5)                | 27,1 (17,4)                  | 94 (22,9%)               |

**PHOENIX 2 (Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011, Langley 2014; NCT00307437)**

| placebo                                 | 410   | 283 (69,0%)                    | 47,0 (12,5)                               | 19,4 (7,5)                                  | 26,1 (17,4)                                     | 105 (25,6%)                                   |
|---|---|--------------------------------|---|---|---|---|
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami |                                |   |   |   |   |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Ran-<br>domi-<br>zacja  | Rozpoczę-<br>cie lecze-<br>nia | Ocena<br>skuteczno-<br>ści (0-12<br>tyg.) | Ocena<br>bezpie-<br>czeństwa<br>(0-12 tyg.) | Ukończe-<br>nie 12 tyg.<br>okresu<br>obserwacji | Rozpoczęcie/ukończenie<br>II fazy<br>III fazy |
| <b>ustekinumab 45 mg</b>                | 409   | 409                            | 409                                       | 409   | 403   | 403/366<br>93/88                              |
| <b>ustekinumab 90 mg</b>                | 411   | 411                            | 411                                       | 411   | 402   | 402/370<br>65/63                              |
| <b>placebo</b>                          | 410   | 410                            | 410                                       | 410   | 392   | 392/353<br>76/75                              |
| <b>łącznie</b>                          | 1230  | 1230                           | 1230                                      | 1230  | 1197  | 1197/1089<br>234/226                          |

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna** (Ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg vs placebo: N = 409 vs N = 411 vs N = 410)

Okres leczenia: 12 tygodni

- **PASI 75:** 66,7%, 75,7% vs 3,7%; różnica odsetków ustekinumab 45 mg vs placebo: 63,1% (95% CI: 58,2; 68,0),  $p < 0,0001$ ; ustekinumab 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 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** (Ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg vs placebo: N = 409 vs N = 411 vs N = 410)

Okres leczenia: 12 tygodni

- **≥ 1 AEs:** 53,1%, 47,9% vs 49,8%
- **SAEs:** 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

**Uwagi**

- **randomizacja** – warstwowa, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: ośrodek, masa ciała ( $\leq 90$  kg vs  $> 90$  kg), liczba wcześniejszych terapii systemowych ( $< 3$  vs  $\geq 3$ )
- **podwójne zaślepienie** – placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku
- przedstawiono dokładny opis utraty chorych na poszczególnych etapach badania, nie podano informacji o liczbie chorych utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*), jednak liczba chorych wykluczonych z przyczyn innych niż AEs lub brak skuteczności była niewielka

3.7.2. Badania bez randomizacji

Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania Puig 2015.

| Puig 2015   |  |                     |                             |   |   |
|---|--|---------------------|-----------------------------|---|---|
| <b>Rodzaj badania</b>                                     | retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej  |                     | <b>Okres obserwacji</b>     | maks. 156 tygodni (średnia: 20,2 [zakres: 8-36] miesiąca/około 113 pacjentów-lat);<br>okres zbierania danych: 02.2009 do 03.2013 r. |   |
| <b>Skala NICE</b>   | 5/8  |                     | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b>  | IVC   |   |
| <b>Liczba ośrodków</b>                                    | 1 (Hiszpania)  |                     | <b>Sponsor</b>              | bd.   |   |
| <b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b> | dla porównania proporcji wykorzystano test $\chi^2$ , a dla porównania średnich test t i Manna-Whitney'a;<br>nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji;<br>przyjęto poziom istotności $p < 0,05$   |                     |                             |   |   |
| <b>Interwencja</b>  | <p><b>Ustekinumab</b>, w iniekcji podskórnej, w dawce 45 mg u chorych z masą ciała <math>\leq 100</math> kg i 90 mg u chorych z masą ciała <math>&gt; 100</math> kg; lek wydawany był przez aptekę szpitalną a podawany w przychodni na początku próby, w 4. tygodniu badania, a następnie co 12 tygodni.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z powodu braku lub utraty uzyskania odpowiedzi na leczenie: metotreksat (7,5-15 mg/tydz.) w monoterapii: 15/67 (22,4%), lub w skojarzeniu z acytretyną (25 mg/dzień): 1/67 (1,5%), lub cyklosporyną (3 mg/kg/dzień): 1/67 (1,5%)</li> <li>• antybiotykoterapia z powodu zakażenia: 9/67 (13,4%)</li> <li>• terapia wielokrotnych brodawek i świądu: 2/67 (3,0%)</li> <li>• poważne zabiegi chirurgiczne: 2/67 (3,0%)</li> <li>• angioplastyka naczyń wieńcowych: 1/67 (1,5%)</li> </ul> |                     |                             |   |   |
| <b>Kryteria włączenia</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła łuszczycza plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI <math>\geq 10</math> lub BSA <math>\geq 10\%</math>)</li> <li>• leczenie przez <math>\geq 28</math> tygodni i <math>&lt; 3</math> lata w Zakładzie Dermatologii Szpitala św. Krzyża i św. Pawła w Barcelonie (w okresie: 02.2009 do 03.2013 r.)</li> <li>• chorego kwalifikowano do leczenia ustekinumabem w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań lub nietolerancji wcześniejszego leczenia cyklosporyną, metotreksatem, fototerapią lub inną terapią biologiczną</li> <li>• w ramach skryningu chorych poddawano ocenie pod kątem obecności zakażenia gruźlicą oraz wirusami HBV, HCV i HIV, a przed rozpoczęciem leczenia wykonywano morfologię krwi i ocenę parametrów biochemicznych</li> </ul>  |                     |                             |   |   |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>  |                     |                             |   |   |
| <b>Charakterystyka populacji</b>                          | N  | Liczba mężczyzn (%) | Średni wiek (zakres) [lata] | Średnia punktacja PASI (zakres)   | Średnia masa ciała (mediana; zakres) [kg] |
| <b>Ustekinumab</b>  | 67   | 42 (62,7%)          | 49 (18-81)                  | 15,7 (7-34)   | 80,0 (78,0; 47-130)                       |
| <b>Przeptyw chorych</b>                                   | do badania włączono 67 chorych; 65 (97,0%) pacjentów ukończyło 36 tygodni leczenia, 49 (73,1%) 1 rok leczenia, 41 (61,2%) 2 lata leczenia, a 22 (32,8%) 3 lata leczenia; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji  |                     |                             |   |   |
| <b>Skuteczność kliniczna</b>                              | 16 tydz. (n = 67) vs 28 tydz. (n = 67) vs 36 tydz. (n = 65) vs 1 rok (n = 49) vs 2 lata (n = 41) vs 3 lata (n = 23)  |                     |                             |   |   |



Puig 2015

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>Bezpieczeństwo</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>średnie PASI (SD):</b> 3,0 (4,3) vs 4,1 (5,8) vs 2,0 (4,5) vs 1,3 (2,7) vs 2,7 (4,7) vs 1,8 (3,0)</li> <li>• <b>PASI 50:</b> 85,1% vs 79,1% vs 89,2% vs 95,9% vs 87,8% vs 87,0%</li> <li>• <b>PASI 75:</b> 67,2% vs 64,2% vs 84,6% vs 81,6% vs 82,9% vs 73,9%</li> <li>• <b>PASI 90:</b> 55,2% vs 58,2% vs 70,8% vs 77,5% vs 63,4% vs 65,2%</li> </ul> <p><b>Populacja ogółem (N = 67):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• żadne działanie niepożądane nie doprowadziło do zakończenia leczenia</li> <li>• zakażenia: 9 (13,4%); nie stwierdzono konieczności hospitalizacji pacjentów – działania ustąpiły po zastosowaniu terapii antybiotykowej</li> <li>• inne AEs: zapalenie segmentu ruchowego kręgosłupa D<sub>3</sub>-D<sub>4</sub> i zapalenie stawów (1 chory), wielokrotne brodawki i świerzb na rękach (po 1 chorym), urazowe oderwanie tęczówki (1 chory)</li> <li>• stwierdzono 1 zgon u chorej z licznymi chorobami współwystępującymi – pacjentka zmarła w wyniku niewyrównanej POChP i zastoinowej niewydolności serca</li> </ul> |
| <b>Uwagi</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• w celu osiągnięcia i utrzymania przez chorego odpowiedzi na leczenie (PASI 75 lub bezwzględna wartość PASI &lt; 5) u 10 chorych zmniejszono odstępy między poszczególnymi dawkami (intensyfikacja dawkowania) i/lub u 18 pacjentów wprowadzono dodatkowe leczenie ogólnoustrojowe</li> <li>• pierwotne lub wtórne niepowodzenie leczenia zdefiniowano odpowiednio jako nieosiągnięcie PASI 50 w 20. tygodniu lub utrata PASI 50 w dowolnym punkcie czasowym badania</li> <li>• pacjenci wcześniej leczeni terapią ogólnoustrojową nie musieli uczestniczyć w okresie wymywania leków, z wyjątkiem okresu potrzebnego do uzyskania wyników badań przeprowadzanych w czasie skryningu</li> </ul>  |

Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania Talamonti 2014.

| Talamonti 2014  |  |                            |  |
|---|--|----------------------------|--|
| <b>Rodzaj badania</b>                                     | retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej  | <b>Okres obserwacji</b>    | 104 tygodnie (średnia 98 [zakres: 40-104] tygodni);<br>okres zbierania danych: 01.2010 do 07.2011 r. |
| <b>Skala NICE</b>   | 5/8  | <b>Klasyfikacja ATOMIT</b> | IVC  |
| <b>Liczba ośrodków</b>                                    | 1 (Włochy)   | <b>Sponsor</b>             | bd.  |
| <b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b> | dla porównania średnich wykorzystano test t;<br>nie przedstawiono opisu oszacowania wielkości populacji;<br>przyjęto poziom istotności p < 0,05  |                            |  |
| <b>Interwencja</b>  | <p><b>Ustekinumab</b>, w podskórnej iniekcji, w dawce 45 mg u chorych z masą ciała ≤ 100 kg i 90 mg u chorych z masą ciała &gt; 100 kg; lek podawany na początku próby, w 4. tygodniu badania, a następnie co 12 tygodni.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metotreksat (15 mg/tydz.): 1/71 (1,4%)</li> <li>• terapia zapalenia gardła, nieżyty nosa i półpaśca: 10/71 (14,1%)</li> </ul> |                            |  |
| <b>Kryteria włączenia</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycy plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI ≥ 10 lub BSA ≥ 10%)</li> <li>• niepowodzenie lub przeciwwskazanie lub nietolerancja (na podstawie włoskich wytycznych dotyczących przepisywania leczenia biologicznego) wcześniejszego leczenia ≥ 2 konwencjonalnymi terapiami, włączając terapię ogólnoustrojową (metotreksat, cyklo-</li> </ul>                              |                            |  |



Talamonti 2014

| <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <p><b>Charakterystyka populacji</b></p> | <p>sporyna, acytretyna) lub fototerapię (ultrafiolet B, psolaren plus ultrafiolet A)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy leczeni w Zakładzie Dermatologii Uniwersytetu Tor Vergata (w okresie: 01.2010 do 07.2011 r.)</li> <li>w ramach skryningu chorych poddawano ocenie pod kątem obecności zakażenia gruźlicą i wirusami HAV, HBV, HCV i HIV; wykonywano także ocenę określonych parametrów laboratoryjnych i życiowych; w przypadku kobiet wymagano wykonania testu ciążowego</li> <li>nie przedstawiono</li> </ul>   |                                 |                                     |                                      |                                     |                                      |    |            |                    |                  |                     |
|--|--|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----|------------|--------------------|------------------|---------------------|
| <p><b>Ustekinumab</b></p>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Średni wiek (SD; zakres) [lata]</th> <th>Średnia punktacja PASI (SD; zakres)</th> <th>Średnia masa ciała (SD; zakres) [kg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>71</td> <td>51 (71,8%)</td> <td>47,6 (12,7; 21-78)</td> <td>15,9 (8,8; 8-59)</td> <td>78,2 (14,7; 50-120)</td> </tr> </tbody> </table>   | N                               | Liczba mężczyzn (%)                 | Średni wiek (SD; zakres) [lata]      | Średnia punktacja PASI (SD; zakres) | Średnia masa ciała (SD; zakres) [kg] | 71 | 51 (71,8%) | 47,6 (12,7; 21-78) | 15,9 (8,8; 8-59) | 78,2 (14,7; 50-120) |
| N  | Liczba mężczyzn (%)  | Średni wiek (SD; zakres) [lata] | Średnia punktacja PASI (SD; zakres) | Średnia masa ciała (SD; zakres) [kg] |                                     |                                      |    |            |                    |                  |                     |
| 71   | 51 (71,8%)   | 47,6 (12,7; 21-78)              | 15,9 (8,8; 8-59)                    | 78,2 (14,7; 50-120)                  |                                     |                                      |    |            |                    |                  |                     |
| <p><b>Przeływ chorych</b></p>  | <p>do badania włączono 71 chorych; 104 tygodnie terapii ukończyło 61 (85,9%) chorych – 7 (9,9%) pacjentów przerwało terapię z powodu utraty odpowiedzi na leczenie, a 3 (4,2%) z powodu niezgodności z zaleceniami lekarskim i pogorszenia łuszczycowego zapalenia stawów; nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji</p> <p><b>4 tydz.</b> (n = 71) vs <b>12 tydz.</b> (n = 71) vs <b>28 tydz.</b> (n = 71) vs <b>52 tydz.</b> (n = 68) vs <b>76 tydz.</b> (n = 62) vs <b>104 tydz.</b> (n = 61)</p>  |                                 |                                     |                                      |                                     |                                      |    |            |                    |                  |                     |
| <p><b>Skuteczność kliniczna</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja AT: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PASI 50:</b> 80,3% vs 100% vs 97,2% vs 98,5% vs 100% vs 100%</li> <li><b>PASI 75:</b> 21,1% vs 87,3% vs 90,1% vs 89,7% vs 96,8% vs 98,4%</li> <li><b>PASI 90:</b> 8,5% vs 69,0% vs 76,1% vs 80,9% vs 88,7% vs 90,2%</li> </ul> </li> <li>populacja ITT-LOCF: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PASI 50:</b> 80,3% vs 100% vs 97,2% vs 95,8% vs 90,1% vs 91,5%</li> <li><b>PASI 75:</b> 21,1% vs 87,3% vs 90,1% vs 85,9% vs 85,9% vs 85,9%</li> <li><b>PASI 90:</b> 8,5% vs 69,0% vs 76,1% vs 77,5% vs 77,5% vs 77,5%</li> </ul> </li> </ul>   |                                 |                                     |                                      |                                     |                                      |    |            |                    |                  |                     |
| <p><b>Bezpieczeństwo</b></p>   | <p><b>Populacja ogółem (N = 71):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie stwierdzono poważnych TEAEs</li> <li>najczęstsze ostre (<i>acute</i>) AEs: 10% (7/71)</li> <li>zakażenia: 14% (10/72); większość łagodnych – nie stwierdzono konieczności hospitalizacji pacjentów</li> <li>nadmierne pocenie się: 4% (3/71)</li> <li>nie odnotowano żadnych przypadków gruźlicy, nowotworu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu</li> <li>nie stwierdzono istotnych zmian w parametrach życiowych oraz hematologicznych</li> </ul>   |                                 |                                     |                                      |                                     |                                      |    |            |                    |                  |                     |
| <p><b>Uwagi</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>do badania włączono 8 pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia i z wyjściową wartością PASI &lt; 10, u których łuszczycza obejmowała twarz i ręce, a przez to wpływała na jakość życia w związku ze stygmatyzacją (DLQI &lt; 10)</li> <li>populacje uwzględnione w ocenie skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>AT (z ang. <i>as treated</i>) – chorzy otrzymujący terapię, którzy posiadali dostępne dane w odpowiednich punktach czasowych okresu obserwacji;</li> <li>ITT-LOCF (z ang. <i>intention to treat-last observation carried forward</i>) – chorzy, którzy przerwali wcześniej leczenie i zastosowano u nich ekstrapolację ostatniej dostępnej obserwacji;</li> </ul> </li> <li>u pacjentów otrzymujących wcześniej terapię biologiczną stosowano 3-miesięczny okres wymywania leków</li> </ul> |                                 |                                     |                                      |                                     |                                      |    |            |                    |                  |                     |

### 3.8. Ustekinumab vs infliksymab (porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa)

#### 3.8.1. Dodatkowe wyniki porównania pośredniego

Tabela 123. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab – wyniki dla modelu fixed.

| Interwencja   | PASI 50                 | PASI 75                 | PASI 90                 |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model probitowy (95% CrI)</b>                         |                         |                         |                         |
| Ustekinumab   | 0,8746 (0,8321; 0,9128) | 0,7295 (0,6632; 0,7910) | 0,4576 (0,3824; 0,5347) |
| Infliksymab   | 0,9163 (0,8739; 0,9493) | 0,8009 (0,7280; 0,8636) | 0,5512 (0,4542; 0,6434) |
| Leczenie objawowe (placebo)   | 0,1122 (0,0916; 0,1336) | 0,0398 (0,0295; 0,0517) | 0,0067 (0,0044; 0,0096) |
| <b>Korzyść względna (RB) uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model probitowy (95% CrI)</b>                      |                         |                         |                         |
| Ustekinumab vs placebo  | 7,86 (6,68; 9,30)       | 18,63 (14,66; 23,79)    | 70,20 (50,32; 96,98)    |
| Infliksymab vs placebo  | 8,24 (6,95; 9,78)       | 20,47 (15,84; 26,30)    | 84,71 (58,91; 119,10)   |
| Ustekinumab vs infliksymab  | 0,95 (0,90; 1,01)       | 0,91 (0,82; 1,02)       | 0,84 (0,67; 1,04)       |
| <b>NNT, model probitowy (95% CrI)</b>   |                         |                         |                         |
| Ustekinumab vs placebo  | 2 (2; 2)                | 2 (2; 2)                | 3 (2; 3)                |
| Infliksymab vs placebo  | 2 (2; 2)                | 2 (2; 2)                | 2 (2; 3)                |
| Ustekinumab vs infliksymab  | NS                      | NS                      | NS                      |
| <b>Korzyść względna (RB) uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model logitowy dla zmiennej binarnej (95% CrI)</b> |                         |                         |                         |
| Ustekinumab vs placebo  | 8,30 (6,34; 10,91)      | 21,83 (15,08; 30,94)    | 39,74 (22,28; 67,35)    |
| Infliksymab vs placebo  | 8,80 (6,46; 12,05)      | 26,29 (16,41; 40,79)    | 75,34 (28,04; 198,50)   |
| Ustekinumab vs infliksymab  | 0,94 (0,87; 1,00)       | 0,84 (0,68; 1,01)       | 0,64 (0,20; 1,14)       |

Tabela 124. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab – ilorazy szans uzyskane w modelu logit (random i fixed).

| Interwencja   | PASI 50                | PASI 75                | PASI 90                |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Iloraz szans (OR) uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model logitowy efektów losowych (random) dla zmiennej binarnej (95% CrI)</b> |                        |                        |                        |
| Ustekinumab vs placebo  | 63,74 (26,72; 127,60)  | 79,09 (31,36; 169,10)  | 76,37 (14,92; 226,00)  |
| Infliksymab vs placebo  | 119,90 (49,47; 241,60) | 177,90 (72,31; 403,10) | 253,80 (45,81; 925,30) |
| Ustekinumab vs infliksymab  | 0,64 (0,18; 1,69)      | 0,53 (0,13; 1,44)      | 0,53 (0,04; 1,98)      |
| <b>Iloraz szans (OR) uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model logitowy efektów stałych (fixed) dla zmiennej binarnej (95% CrI)</b>   |                        |                        |                        |

| Interwencja                | PASI 50                | PASI 75                | PASI 90                |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Ustekinumab vs placebo     | 59,18 (41,59; 82,55)   | 72,03 (46,22; 110,30)  | 63,14 (31,37; 117,50)  |
| Infliksymab vs placebo     | 117,20 (61,87; 213,30) | 153,30 (79,94; 273,10) | 193,80 (56,11; 624,20) |
| Ustekinumab vs infliksymab | 0,56 (0,25; 1,04)      | 0,52 (0,23; 1,03)      | 0,49 (0,07; 1,32)      |

Tabela 125. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego bezpieczeństwa, ustekinumab vs infliksymab – wyniki dla modelu logit (fixed).

| Interwencja       | Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych (95% CrI) | RR (95% CrI)             |                          | NNT (95% CrI)       |                    |
|-------------------|---|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
|                   |   | vs placebo               | vs infliksymab           | vs placebo          | vs infliksymab     |
| Ustekinumab 45 mg | 0,0025 (0,0002; 0,0079)   | <b>0,15 (0,02; 0,46)</b> | <b>0,08 (0,01; 0,29)</b> | <b>83 (38; 181)</b> | <b>45 (20; 77)</b> |
| Ustekinumab 90 mg | 0,0125 (0,0038; 0,0293)   | 0,77 (0,31; 1,61)        | 0,43 (0,12; 1,08)        | NS                  | NS                 |
| Infliksymab       | 0,0313 (0,0155; 0,0515)   | 2,07 (0,96; 4,18)        | -                        | NS                  | -                  |
| Placebo           | 0,0164 (0,0073; 0,0287)   | -                        | -                        | -                   | -                  |

Tabela 126. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego bezpieczeństwa, ustekinumab vs infliksymab – wyniki ilorazu szans (OR) dla modelu logit (random oraz fixed).

| Interwencja       | OR (95% CrI), model <i>random</i> |                   | OR (95% CrI), model <i>fixed</i> |                   |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
|                   | vs placebo                        | vs infliksymab    | vs placebo                       | vs infliksymab    |
| Ustekinumab 45 mg | 0,17 (0,01; 0,55)                 | 0,09 (0,01; 0,36) | 0,15 (0,02; 0,46)                | 0,08 (0,01; 0,29) |
| Ustekinumab 90 mg | 0,84 (0,22; 2,24)                 | 0,47 (0,07; 1,61) | 0,77 (0,31; 1,63)                | 0,42 (0,11; 1,08) |
| Infliksymab       | 2,32 (0,78; 5,45)                 | -                 | 2,11 (0,96; 4,32)                | -                 |

Tabela 127. Wartości parametru DIC dla poszczególnych modeli wykorzystanych w metaanalizie sieciowej.

| Model   | DIC, model <i>random</i> | DIC, model <i>fixed</i> |
|---|--------------------------|-------------------------|
| probit (PASI 50, 75, 90)                                      | 6135,20                  | 6133,55                 |
| logit, PASI 50  | 68,90                    | 67,34                   |
| logit, PASI 75  | 86,02                    | 83,59                   |
| logit, PASI 90  | 74,02                    | 72,85                   |
| logit, prawdopodobieństwo przedwczesnego zakończenia leczenia | 73,23                    | 70,72                   |

### 3.8.2. Publikacje włączone do porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem

| Ustekinumab vs placebo                     |  |
|--|--|
| <b>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</b>           | Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB, PHOENIX 1 study investigators. 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>Lancet</i> 2008;371(9625):1665-1674. doi:10.1016/S0140-6736(08)60725-4.                             |
| <b>Papp 2008 (PHOENIX 2)</b>               | Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu M-C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K, PHOENIX 2 study investigators. 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>Lancet</i> 2008;371(9625):1675-1684. doi:10.1016/S0140-6736(08)60726-6. |
| <b>Janssen 2015</b> (materiały dodatkowe)  | Nieopublikowane dane z PHOENIX 1 i PHOENIX 2 udostępnione przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki dla populacji ogólnej oraz w podgrupach: z wyjściowym PASI ≤ 18, PASI > 18 w populacji chorych o masie ciała ≤ 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg) oraz w populacji chorych o masie ciała > 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg), z okresu 12, 28, 40 tygodni leczenia.  |
| <b>Janssen 2015a</b> (materiały dodatkowe) | Nieopublikowane dane z PHOENIX 1 udostępnione przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki dla populacji uzyskującej PASI 50 do ≤ 75 i z jednoczesną poprawą DLQI o ≥ 5 punktów, w podgrupach z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów i PASI > 18 punktów, z okresu 12, 28, 40 tygodni leczenia.  |
| Infliksymab vs placebo                     |  |
| <b>Chaudhari 2001</b>                      | 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. <i>Lancet</i> 2001;357(9271):1842-1847.  |
| <b>Gottlieb 2004 (SPIRIT)</b>              | 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. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 2004;51(4):534-542. doi:10.1016/j.jaad.2004.02.021.  |
| <b>Menter 2007 (EXPRESS II)</b>            | 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. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 2007;56(1):31.e1-15. doi:10.1016/j.jaad.2006.07.017.   |
| <b>Reich 2005 (EXPRESS)</b>                | Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CEM, EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. <i>Lancet</i> 2005;366(9494):1367-1374. doi:10.1016/S0140-6736(05)67566-6.  |
| <b>Torii 2010</b>                          | Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>J. Dermatol. Sci.</i> 2010;59(1):40-49. doi:10.1016/j.jdermsci.2010.04.014.   |
| <b>Yang 2012</b>                           | Yang H-Z, Wang K, Jin H-Z, Gao T-W, Xiao S-X, Xu J-H, Wang B-X, Zhang F-R, Li C-Y, Liu X-M, Tu C-X, Ji S-Z, Shen Y, Zhu X-J. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>Chin. Med. J.</i> 2012;125(11):1845-1851.  |

### 3.8.3. Charakterystyka badań włączonych do porównania pośredniego po stronie infliksymabu

Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chaudhari 2001.

| Chaudhari 2001  |   |
|---|---|
| Metodyka  |   |
| <b>Rodzaj badania</b>   | prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo   |
| <b>Zaślepienie</b>  | podwójne  |
| <b>Skala Jadad</b>  | 5 (R2; B2; W1)  |
| <b>Liczba ośrodków</b>  | 1 (USA)   |
| <b>Okres obserwacji</b>   | 10 tygodni  |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b>  | oszacowano, że 10 pacjentów w każdym z ramion pozwala wykryć różnice między grupami z 85% mocą statystyczną, przy założeniu odsetka odpowiedzi na poziomie 10% w ramieniu placebo i 70% w ramieniu infliksymabu, $\alpha = 0,05$  |
| <b>Analiza statystyczna</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) infliksymabu nad placebo w prawdopodobieństwie uzyskania głównego punktu końcowego</li> <li>dane przedstawiono w postaci średnich <math>\pm</math> SD lub odsetków</li> <li>porównanie różnic między grupami: test dokładny Fishera</li> <li>próg istotności statystycznej: <math>p = 0,05</math> (test dwustronny)</li> </ul> |
| <b>Punkty końcowe</b>   | <p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PGA w 10 tyg. – wyróżniano podgrupę chorych z odpowiedzią na leczenie (<i>responders</i>, PGA 50-100%) i brakiem odpowiedzi na leczenie (<i>non-responders</i>, PGA 0-49%)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PASI <math>\geq</math> 75% w 10 tyg.</li> </ul>  |
| Interwencja i komparatory   |   |
| <b>Faza porównawcza – z podwójnym zaślepieniem (0-10 tyg.):</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wlew dożylny <b>infliksymabu</b> w dawce 5 lub 10 mg/kg w 0., 2. i 6. tyg. badania</li> <li>wlew dożylny dopasowanego <b>placebo</b> w dawce 5 mg/kg 0., 2. i 6. tyg. badania</li> </ul>   |   |
| <b>Faza OLE (po 10 tyg.):</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><u>grupy infliksymabu:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy bez odpowiedzi na leczenie – otrzymującym INF w dawce 5 mg/kg podawano pojedynczą dawkę INF 10 mg/kg i obserwowano aż do momentu uzyskania odpowiedzi; otrzymujących INF w dawce 10 mg/kg wykluczano z badania</li> <li>chorzy, z odpowiedzią na leczenie – obserwacja aż do nawrotu objawów, następnie podawano pojedynczą dawkę INF</li> </ul> </li> <li><u>grupa placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy bez odpowiedzi na leczenie – randomizacja do INF w dawce 5 lub 10 mg/kg podawanego w 10., 12. i 16. tyg.</li> <li>chorzy, z odpowiedzią na leczenie – obserwacja aż do nawrotu objawów, następnie INF w schemacie jak wyżej</li> </ul> </li> </ul> |   |
| <b>Dodatkowe leczenie:</b>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>w trakcie badania chorzy nie stosowali dodatkowego leczenia przeciwłuszczykowego, z wyjątkiem niemedycznych emolientów oraz wydawanych bez recepty dziegciu lub szamponów z kwasem salicylowym</li> <li>leczenie systemowe (UVB, PUVA, cyklosporyna, metotreksat, acytretyna) przerywano <math>\geq</math> 4 tyg., a leczenie</li> </ul>   |   |

**Chaudhari 2001**

 miejscowe  $\geq 2$  tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki leku

| Populacja                               |   |                                  |                     |   |
|---|---|----------------------------------|---------------------|---|
| <b>Kryteria włączenia</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą (BSA <math>\geq 5\%</math>) trwającą <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>dobry stan ogólny</li> <li>niepowodzenie leczenia miejscowego kortykosteroidami</li> <li>brak zmian radiologicznych w obrazie płuc w okresie 1. miesiąca przed podaniem 1. dawki leku</li> </ul>  |                                  |                     |   |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie leczenia miejscowego w okresie 14 dni lub leczenia systemowego w okresie 28 dni przed włączeniem do badania</li> <li>stosowanie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-TNF<math>\alpha</math>, mysimi lub ludzkimi immunoglobulinami, białkami receptorowymi TNF<math>\alpha</math> lub innymi białkami receptorowymi, innego leczenia biologicznego</li> <li>stosowanie leków immunobiologicznych</li> <li>zakażenie HIV, HBV, HCV</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub narkotyków</li> <li>poważne zakażenia tj. zapalenie wątroby, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie płuc w wywiadzie w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>aktywna gruźlica w okresie ostatnich 3 lat w wywiadzie</li> <li>choroba nowotworowa w okresie ostatnich 5 lat w wywiadzie</li> <li>podejrzenie limfadenopatii lub splenomegalii w trakcie badania fizykalnego</li> <li>klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych</li> </ul> |                                  |                     |   |
| <b>Charakterystyka populacji</b>        | N   | Średni wiek (SD) [lata]          | Liczba mężczyzn (%) | Średnie wyjściowe PASI (SD)                     |
| INF 5 mg/kg                             | 11  | 51 (4)                           | 7 (63,6%)           | 22,1 (11,5)                                     |
| INF 10 mg/kg                            | 11  | 35 (11)                          | 8 (72,7%)           | 26,6 (10,3)                                     |
| placebo                                 | 11  | 45 (12)                          | 8 (72,7%)           | 20,3 (5,5)                                      |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami   |                                  |                     |   |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Chorzy poddani randomizacji   | Ukończenie leczenia <sup>^</sup> |                     | Analiza skuteczności (10-tyg. okres obserwacji) |
| INF 5 mg/kg                             | 11  | 10                               |                     | 11  |
| INF 10 mg/kg                            | 11  | 10                               |                     | 11  |
| placebo                                 | 11  | 10                               |                     | 11  |
| <b>łącznie</b>                          | 33  | 30                               |                     | 33  |

<sup>^</sup> chorzy, którzy nie ukończyli leczenia zostali uznani za chorych bez odpowiedzi na leczenie (*non-responders*) i zostali uwzględnieni w analizach

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna, 10-tyg. okres obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo:**

- **PASI  $\geq 75$ :** 9 (82%) vs 2 (18%), RB = 64% (95% CI: 20; 89), p = 0,0089
- **PGA 0-2:** 9 (82%) vs 2 (18%), RB = 64% (95% CI: 20; 89), p = 0,0089

**Chaudhari 2001**

- zmiana średniej wartości PASI: -18,3 vs -2,8,  $p < 0,0003$

**Bezpieczeństwo**

- nie odnotowano SAEs
- nie odnotowano
- reakcji związanych z wlewem
- AEs prowadzące do przerwania leczenia, INF 5 mg/kg vs placebo: 1/11 (9,1%) vs 0/11 (0,0%)

**Uwagi**

- w publikacji zaprezentowano również wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych przyjmujących infliksymab w dawce 10 mg/kg, jednak ze względu na fakt, iż jest to dawkowanie niezgodne z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego ich wyniki nie były wykorzystane w porównaniu pośrednim
- randomizacja blokowa w blokach po 6 osób, w stosunku 1:1:1
- do 10. tyg. zaślepieniu podlegali wszyscy pacjenci oraz badacze; zaślepieniu nie podlegał farmaceuta przygotowujący lek
- analizy przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji

Tabela 129. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXPRESS (Reich 2005).

**EXPRESS (publikacja Reich 2005)**
**Metodyka**

|                                    |   |                            |                           |
|------------------------------------|---|----------------------------|---------------------------|
| <b>Rodzaj badania</b>              | prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo   |                            |                           |
| <b>Zaślepienie</b>                 | podwójne  |                            |                           |
| <b>Skala Jadad</b>                 | 5 (R2; B2; W1)  | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> | IIA                       |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | 32  | <b>Sponsor</b>             | Centocor, Schering-Plough |
| <b>Okres obserwacji</b>            | 24 tygodnie fazy z porównaniem placebo, potem do 64. tygodnia terapia infliksymabem w obu grupach   |                            |                           |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby   |                            |                           |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) infliksymabu nad placebo w prawdopodobieństwie uzyskania głównego punktu końcowego</li> <li>• dane przedstawiano w postaci % lub średnich <math>\pm</math> SD</li> <li>• porównanie odsetków chorych z odpowiedzią na leczenie testem <math>\chi^2</math>, danych ciągłych testem t van der Waerden (rozkład normalny)</li> <li>• próg istotności statystycznej: <math>p = 0,05</math> (dwustronny)</li> </ul> <p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z PASI <math>\geq 75</math> w 10. tyg. badania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> |                            |                           |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z PASI <math>\geq 75</math> w kolejnych punktach czasowych badania</li> <li>• odsetek chorych z PASI 50</li> <li>• odsetek chorych z PASI 90</li> <li>• procentowa zmiana PASI w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>• procentowa zmiana NAPS1 w stosunku do wartości wyjściowej</li> </ul>   |                            |                           |



**EXPRESS (publikacja Reich 2005)**

- odsetek chorych z PGA 0 lub 1 w 10., 24. i 50. tyg. badania

**Interwencja i komparatory**

- wlew dożylny **infliksymabu** w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. do 64. tyg. badania
- wlew dożylny **placebo** w 0., 2. i 6., 14. i 22. tyg., następnie zachowując podwójne zaślepienie podawano im infliksymab w dawce 5 mg/kg w 24., 26. i 30. tyg., a następnie co 8 tyg. do 64. tyg. badania

**Dodatkowe leczenie:**

- leczenie systemowe oraz fototerapię przerywano 1 miesiąc, a leczenie miejscowe 2 tygodnie przed rozpoczęciem podawania leków ocenianych w badaniu
- jednoczesne stosowanie leków miejscowych, fototerapii lub leczenia systemowego było niedozwolone do 50. tyg. badania (z wyjątkiem 3,5% hydrokortyzonu lub jego odpowiedników aplikowanym miejscowo na twarz lub pachwiny, lub w oba te miejsca po 10. tygodniu badania)

**Populacja**

| Kryteria włączenia        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI <math>\geq</math> 12 i BSA <math>\geq</math> 10%) zdiagnozowana <math>\geq</math> 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>• kandydaci do fototerapii lub leczenia systemowego</li> </ul> |   |                         |                     |
|---------------------------|--|---|-------------------------|---------------------|
|                           | Kryteria wykluczenia   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zakażenia w wywiadzie lub ryzyko poważnych zakażeń</li> <li>• choroba limfoproliferacyjna</li> <li>• aktywna gruźlica</li> <li>• wcześniejsze leczenie infliksymabem lub innym antagonistą TNF<math>\alpha</math></li> </ul> |                         |                     |
| Charakterystyka populacji |  | N   | Średni wiek (SD) [lata] | Liczba mężczyzn (%) |
| INF 5 mg/kg               | 301  | 42,6 (11,7)   | 207 (68,8%)             | 34,1% (19)          |
| placebo                   | 77   | 43,8 (12,6)   | 61 (79,2%)              | 33,5% (18)          |

**Wyjściowe różnice między grupami** nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

| Liczba chorych: | Chorzy poddani randomizacji | Analiza skuteczności (predefiniowana) |                     |                     | Analiza bezpieczeństwa (24-tyg. okres obserwacji) | Ukończenie 50 tyg. leczenia |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---|-----------------------------|
|                 |                             | 10. tydzień badania                   | 24. tydzień badania | 50. tydzień badania |   |                             |
| INF 5 mg/kg     | 301                         | 301                                   | 276                 | 281                 | 298   | 236                         |
| placebo         | 77                          | 77                                    | 77                  | 68                  | 76  | 61                          |
| <b>łącznie</b>  | <b>378</b>                  | <b>378</b>                            | <b>353</b>          | <b>349</b>          | <b>374</b>  | <b>297</b>                  |

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna, 10-tyg. okres obserwacji:**

- INF 5 mg/kg vs placebo, analiza predefiniowana:
  - PASI  $\geq$  90: 172 (57%) vs 1 (1%),  $p < 0,0001$
  - PASI  $\geq$  75: 242 (80%) vs 2 (3%),  $p < 0,0001$
  - PASI  $\geq$  50: 274 (91%) vs 6 (8%),  $p < 0,0001$
- procentowa poprawa PASI: INF 5 mg/kg (N = 77) vs placebo (N = 292): 85,5 (SD: 21,4) vs 6,1 (29,9),  $p < 0,0001$
- PGA 0 lub 1: INF 5 mg/kg (N = 77) vs placebo (N = 292): 242 (83%) vs 3 (4%),  $p < 0,0001$



**EXPRESS (publikacja Reich 2005)**
**Bezpieczeństwo, 24-tyg. okres obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo**

- $\geq 1$  AEs: 82% vs 71%
- SAEs: 17 (6%) vs 2 (3%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 27 (9%) vs 5 (7%)
- zakażenia: 125 (42%) vs 30 (40%)
- reakcje związane z wlewem: 38 (3%) vs 7 (2%)

**Uwagi**

- w publikacji zaprezentowano również wyniki analiz skuteczności prowadzonych w 24- i 50-tygodniowym okresie obserwacji, a także wyniki analiz *per protocol*, jednak ich wyniki nie były wykorzystane w porównaniu pośrednim
- randomizacja w stosunku 4:1 do grup INF 5 mg/kg lub placebo, przeprowadzona metodą dopasowania do wcześniejszego leczenia (*adaptive treatment allocation*), ze stratyfikacją do miejsca badania, za pomocą systemu ClinPhone (Lawrenceville, NJ, USA) z wykorzystaniem algorytmu minimalizującego oraz interaktywnego systemu rozpoznawania mowy
- zaślepienie obejmowało pacjentów, badaczy oraz personel dodatkowy do 50 tyg. badania; zaślepieniu nie podlegali farmaceuci przygotowujący wszystkie infuzje w badaniu
- autorzy badania opisali przyczyny wyłączenia chorych z badania:
  - do 24. tyg. badania: grupa infliksymabu – AEs n = 20, niezadowolający wynik leczenia n = 2, zgon n = 1, inne n = 9; grupa placebo – AES n = 3, niezadowolający wynik leczenia n = 5, inne n = 1
  - do 50. tyg. badania: grupa infliksymabu – AEs n = 14, niezadowolający wynik leczenia n = 14, inne n = 4; grupa placebo – AEs n = 5, niezadowolający wynik leczenia n = 2
- do analiz skuteczności włączano pacjentów zgodnie z przydziałem w trakcie randomizacji (populacja ITT); chorzy z grupy placebo, którzy przeszli na leczenie infliksymabem zostali włączeni do analizy skuteczności po 24 tyg. badania; dane dotyczące bezpieczeństwa terapii podsumowywano względem aktualnie otrzymywanego leczenia, dla chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku lub placebo
- reakcje związane z wlewem definiowano jako AEs, które miały miejsce w ciągu lub 1 godzinę po zakończeniu wlewu; liczba oraz odsetki tych zdarzeń odnoszą się do całkowitej liczby wlewów - 1416 w grupie infliksymabu i 347 w grupie placebo

Tabela 130. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXPRESS II.

**EXPRESS II (publikacja Menter 2007)**
**Metodyka**

|                                    |   |                            |                           |
|------------------------------------|---|----------------------------|---------------------------|
| <b>Rodzaj badania</b>              | prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo   |                            |                           |
| <b>Zaślepienie</b>                 | podwójne  |                            |                           |
| <b>Skala Jadad</b>                 | 5 (R2; B2; W1)  | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> | IIA                       |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | 63 (USA, Kanada, Europa)  | <b>Sponsor</b>             | Centocor, Schering-Plough |
| <b>Okres obserwacji</b>            | 14 tygodni (do momentu drugiej randomizacji przeprowadzonej w grupach infliksymabu 3 lub 5 mg/kg i przeprowadzenia <i>crossing-over</i> w grupie placebo)   |                            |                           |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowano, że włączenie 300 chorych do każdej z grup infliksymabu i 200 chorych do grupy placebo umożliwi wykrycie efektu leczenia z <math>&gt; 99\%</math> mocą statystyczną dla każdej z dawek infliksymabu vs placebo (<math>\alpha = 0,025</math>, test dwustronny), jeśli główny punkt końcowy uzyska 10% chorych z grupy placebo, 60% chorych z grupy INF 5 mg/kg i 50% chorych z grupy INF 3 mg/kg</li> <li>• szacując wielkość populacji brano również pod uwagę pewność oszacowania bezpie-</li> </ul> |                            |                           |

**EXPRESS II (publikacja Menter 2007)**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Analiza statystyczna</b> | czerństwa terapii <ul style="list-style-type: none"> <li>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) infliksymabu nad placebo w prawdopodobieństwie uzyskania głównego punktu końcowego</li> <li>dane nieparametryczne przedstawiono w postaci median ± rozstęp ćwiartkowy (IQR), zmienne ciągłe jako średnie ± SD</li> <li>porównanie dla głównego punktu końcowego testem <math>\chi^2</math> Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją do miejsca; średnia zmiana PASI, zmiana DLQI pomiędzy ramionami z wykorzystaniem analizy ANOVA van der Waerden (rozkład normalny); inne dane dychotomiczne testem <math>\chi^2</math> Pearsona</li> </ul> |
| <b>Punkty końcowe</b>       | <b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z PASI 75 w 10. tyg. badania</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z PGA 0-1 w 10. tyg. badania</li> <li>zmiana DLQI w 10 tyg. badania</li> <li>procentowa poprawa PASI pomiędzy 16. a 30. oraz 16. a 50. tyg. badania</li> </ul>  |

**Interwencja i komparatory**

- wlew dożylny **infliksymabu** w dawce 3 mg/kg lub 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tyg. badania; następnie w 14. tyg. leczenia ponowna randomizacja do leczenia podtrzymującego w schemacie ciągłym (wlew infliksymabu co 8 tyg. w 14., 22., 30., 38. i 40. tyg. w tej samej dawce) lub w schemacie uzależnionym od odpowiedzi na leczenie (wlew co 4 tyg.: infliksymabu w tej samej dawce, jeśli PASI < 75%, lub placebo, jeśli PASI ≥ 75%)
- wlew dożylny **placebo**, następnie zmiana terapii na infliksymab w dawce 5 mg/kg w 16., 18. i 22. tyg. badania, a następnie co 8 tyg.

Wlew placebo wykonywano we wszystkich grupach w celu zachowania zaślepienia.

**Dodatkowe leczenie:**

- niedozwolone było jednoczesne stosowanie leczenia miejscowego, fototerapii lub leczenia systemowego (z wyjątkiem kortykosteroidów o niskim potencjale stosowanych miejscowo na twarz lub pachwiny po 10. tyg. badania)
- niedozwolone było stosowanie leków DMARD
- dopuszczano stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych o ustalonym dawkowaniu

**Populacja**

|   |  |                         |                     |                                |                             |
|---|--|-------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Kryteria włączenia</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (PASI ≥ 12 i BSA ≥ 10%)</li> <li>kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii</li> </ul> |                         |                     |                                |                             |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>poważne zakażenia, choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica w wywiadzie</li> <li>leczeni wcześniej infliksymabem</li> </ul>                                   |                         |                     |                                |                             |
| <b>Charakterystyka populacji</b>        | N  | Średni wiek (SD) [lata] | Liczba mężczyzn (%) | Średnie wyjściowe BSA (SD) [%] | Średnie wyjściowe PASI (SD) |
| INF 5 mg/kg                             | 314  | 44,5 (13,0)             | 204 (65,0%)         | 28,7 (16,4)                    | 20,4 (7,5)                  |
| INF 3 mg/kg                             | 313  | 43,4 (12,6)             | 206 (65,8%)         | 28,0 (16,3)                    | 20,1 (7,9)                  |
| placebo                                 | 208  | 44,4 (12,5)             | 144 (69,2%)         | 28,4 (17,6)                    | 19,8 (7,7)                  |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami  |                         |                     |                                |                             |

**EXPRESS II (publikacja Menter 2007)**

| Liczba chorych: | Chorzy poddani randomizacji | Analiza skuteczności (10. tydzień badania) | Analiza bezpieczeństwa (14-tyg. okres obserwacji) | Ukończenie badania (50. tydzień badania) |
|-----------------|-----------------------------|--|---|--|
| INF 3 mg/kg     | 313                         | 313  | 313   | 205                                      |
| INF 5 mg/kg     | 314                         | 314  | 314   | 228                                      |
| placebo         | 208                         | 208  | 207   | 149                                      |
| łącznie         | 835                         | 835  | 834   | 582                                      |

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna**, 10-tygodniowy okres obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo:

- PASI 75: 237 (75,5%) vs 4 (1,9%),  $p < 0,001$
- PASI 90: 142 (45,2%) vs 10 (0,5%),  $p < 0,001$
- PGA 0-1: 239 (76,0%) vs 2 (1,0%),  $p < 0,001$
- mediana zmiany DLQI: -9,0 vs 0,0,  $p < 0,001$

**Bezpieczeństwo**, 14-tygodniowy okres obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo:

- $\geq 1$  AEs: 216 (68,8%) vs 116 (56,0%)
- $\geq 1$  SAEs: 9 (2,9%) vs 5 (2,4%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 12/314 (3,8%) vs 4/208 (1,9%)
- $\geq 1$  zakażenie: 97 (30,9%) vs 62 (30,0%)
- $\geq 1$  reakcja na wlew: 30 (9,6%) vs 12 (5,8%)

**Uwagi**

- w publikacji zaprezentowano również wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych przyjmujących infliksymab w dawce 3 mg/kg, jednak ze względu na fakt, iż jest to dawkowanie niezgodne z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego ich wyniki nie były wykorzystane w porównaniu pośrednim; przedstawiono również wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa do 50 tyg. obserwacji, jednak wyniki te także nie były wykorzystane w porównaniu pośrednim
- randomizacja w stosunku 3:3:2 do grup INF 3 mg/kg, INF 5 mg/kg lub placebo, przeprowadzona za pomocą systemu ClinPhone (Lawrenceville, NJ), z wykorzystaniem algorytmu minimalizującego oraz interaktywnego systemu rozpoznawania mowy
- zaślepieniu podlegali pacjenci, badacze oraz personel dodatkowy, z wyjątkiem farmaceutów; w celu utrzymania zaślepienia każdy z badanych leków przygotowywał niezależny zespół farmaceutów
- analizy statystyczne prowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji; chorzy, którzy przegrali udział w badaniu z powodu niezadawalających wyników leczenia, rozpoczęli stosowanie leczenia zabronionego przed 10 tyg. badania, nie stawili się na wizytę kontrolną lub dla których wyniki oceny PASI w 10 tyg. były niepełne zostali uznani za nieosiągających głównego punktu końcowego
- autorzy szczegółowo przedstawili powody wykluczenia chorych z badania – do 14. tygodnia obserwacji:
  - w grupie placebo: AEs  $n = 4$ , niezadowolający wynik leczenia  $n = 10$ , inne  $n = 9$ , utrata z obserwacji  $n = 1$
  - w grupie INF 3 mg/kg: AEs  $n = 13$ , niezadowolający wynik leczenia  $n = 1$ , inne  $n = 7$ , utrata z obserwacji  $n = 0$
  - w grupie INF 5 mg/kg: AEs  $n = 12$ , niezadowolający wynik leczenia  $n = 0$ , inne  $n = 4$ , utrata z obserwacji  $n = 1$

Tabela 131. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPIRIT.

**SPIRIT (publikacja Gottlieb 2004)**
**Metodyka**

**SPiRiT (publikacja Gottlieb 2004)**

|                                    |  |                            |              |
|------------------------------------|--|----------------------------|--------------|
| <b>Rodzaj badania</b>              | prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo  |                            |              |
| <b>Zaślepienie</b>                 | podwójne   |                            |              |
| <b>Skala Jadad</b>                 | 5 (R2; B2; W1)   | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> | IIA          |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | 24 (USA)   | <b>Sponsor</b>             | Centocor Inc |
| <b>Okres obserwacji</b>            | 30 tygodni (2001-2003 r.)  |                            |              |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby  |                            |              |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) infliksymabu nad placebo w prawdopodobieństwie uzyskania głównego punktu końcowego</li> <li>zmienne ciągłe przedstawiano w postaci median <math>\pm</math> rozstęp ćwiartkowy (IQR)</li> <li>zmienne dychotomiczne porównywano testem <math>\chi^2</math>, zmienne ciągłe testem ANOVA van der Waerden</li> </ul> |                            |              |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z PASI <math>\geq</math> 75%</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PGA (0, 1 lub 2)</li> <li>częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych</li> </ul>   |                            |              |

**Interwencja i komparatory**

- wlew dożylny **infliksymabu** w dawce 3 mg/kg lub 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tyg. badania
- wlew dożylny **placebo** w 0., 2. i 6. tyg. badania

W 26. tyg. badania chorzy z PGA  $\geq$  3 otrzymywali dodatkowy pojedynczy wlew INF lub placebo, w zależności od ramienia, do którego zostali włączeni

**Dodatkowe leczenie:**

- systemowe leczenie przeciwłuszczycowe oraz fototerapia przeciwłuszczycowa były przerywane na okres 1 miesiąca przed i po rozpoczęciu badania
- leczenie miejscowe było niedozwolone w ciągu 2 tyg. przed i po rozpoczęciu badania, z wyjątkiem emolientów i szamponów zawierających dziegć lub kwas salicylowy

**Populacja**

|                                  |  |                            |                     |                          |                         |                          |
|----------------------------------|--|----------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Kryteria włączenia</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka postać łuszczycy plackowatej (PASI <math>\geq</math> 12 i BSA <math>\geq</math> 10%) zdiagnozowana <math>\geq</math> 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>wcześniejsze leczenie systemowe lub PUVA</li> </ul>   |                            |                     |                          |                         |                          |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycyca inna niż plackowata</li> <li>przewlekła choroba zakaźna lub zakażenie oportunistyczne w wywiadzie</li> <li>poważne zakażenie w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>aktywna lub utajona gruźlica</li> <li>ciąża lub planowana ciąża w okresie 12 miesięcy od włączenia do badania</li> <li>choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie</li> <li>aktywna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w okresie ostatnich 5 lat w wywiadzie (z wyjątkiem usuniętego nowotworu podstawnokomórkowego skóry bez objawów nawrotu)</li> </ul> |                            |                     |                          |                         |                          |
| <b>Charakterystyka populacji</b> | N  | Mediana wieku (IQR) [lata] | Liczba mężczyzn (%) | Mediana wyjściowego PASI | Mediana wyjściowego PGA | Mediana wyjściowego DLQI |

**SPiRiT (publikacja Gottlieb 2004)**

|                    |    |            |            | (IQR)      | (IQR) [%]  | (IQR)     |
|--------------------|----|------------|------------|------------|------------|-----------|
| <b>INF 5 mg/kg</b> | 99 | 44 (34-53) | 73 (73,7%) | 20 (14-28) | 25 (20-40) | 12 (8-17) |
| <b>INF 3 mg/kg</b> | 99 | 45 (37-55) | 70 (70,7%) | 20 (15-26) | 29 (18-45) | 11 (6-17) |
| <b>placebo</b>     | 51 | 45 (30-52) | 31 (60,8%) | 18 (15-27) | 26 (19-51) | 14 (9-18) |

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

| <b>Liczba chorych:</b> | Chorzy poddani randomizacji | Analiza skuteczności (10-tyg. okres obserwacji) | Analiza bezpieczeństwa (30-tyg. okres obserwacji) | Ukończenie badania (30-tyg. okres obserwacji) |
|------------------------|-----------------------------|---|---|---|
| <b>INF 5 mg/kg</b>     | 99                          | 99  | 99  | 82  |
| <b>INF 3 mg/kg</b>     | 99                          | 99  | 99  | 76  |
| <b>placebo</b>         | 51                          | 51  | 51  | 16  |
| <b>łącznie</b>         | 249                         | 249   | 249   | 174   |

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna, 10-tyg. okres obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo:**

- **PASI ≥ 90:** 57 (57,6%) vs 1 (2,0%),  $p < 0,001$
- **PASI ≥ 75:** 87 (87,9%) vs 3 (5,9%),  $p < 0,001$
- **PASI ≥ 50:** 96 (97,0%) vs 11 (21,6%),  $p < 0,001$

**Bezpieczeństwo, 30-tyg. okres obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo:**

- ≥ 1 AEs: 78 (78,8%) vs 32 (62,7%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 3 (3%) vs 1 (2%)
- SAEs: 8 (8,1%) vs 0 (0,0%)
- SAEs związane z leczeniem: 2 (2,0%) vs 0 (0,0%)
- SAEs związane z wlewem: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- poważne zakażenia: 1 (1,0%) vs 0 (0,0%)

**Uwagi**

- w publikacji zaprezentowano również wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych przyjmujących infliksymab w dawce 3 mg/kg, jednak ze względu na fakt, iż jest to dawkowanie niezgodne z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego ich wyniki nie były wykorzystane w porównaniu pośrednim
- randomizacja w stosunku 1:2:2 do grup placebo, INF 3 mg/kg lub INF 5 mg/kg, przeprowadzona metodą dopasowania do wcześniejszego leczenia (*adaptive treatment allocation*), ze stratyfikacją do miejsca badania
- zaślepienie obejmowało pacjentów oraz badaczy; utrzymywano je zatrudniając niezależnych farmaceutów lub personel przygotowujący wszystkie infuzje w badaniu; wlewy INF i placebo były przygotowywane w identyczny sposób, z wyjątkiem ostatnich, które nie zawierały INF
- do analizy bezpieczeństwa włączono chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę placebo lub INF
- autorzy badania opisali przyczyny wyłączenia chorych z badania:
  - w grupie placebo:  $n = 1$  z powodu AEs,  $n = 26$  z powodu braku skuteczności leczenia,  $n = 10$  z innych przyczyn
  - w grupie INF 3 mg/kg:  $n = 7$  z powodu AEs,  $n = 11$  z powodu braku skuteczności leczenia,  $n = 12$  z innych przyczyn

**SPiRiT (publikacja *Gottlieb 2004*)**

- w grupie INF 5mg/kg: n = 3 z powodu AEs, n = 5 z powodu braku skuteczności leczenia, n = 10 z innych przyczyn
- do analiz skuteczności w 10-tyg. okresie obserwacji włączono wszystkich chorych poddanych randomizacji, zaś do analizy bezpieczeństwa chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę placebo lub INF

Tabela 132. Charakterystyka (critical appraisal) badania Torri 2010.

| Torri 2010                         |   |
|------------------------------------|---|
| Metodyka                           |   |
| <b>Rodzaj badania</b>              | prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo   |
| <b>Zaślepienie</b>                 | podwójne  |
| <b>Skala Jadad</b>                 | 5 (R2; B2; W1)  |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | 28 (Japonia)  |
| <b>Okres obserwacji</b>            | 14 tygodni (faza leczenia indukcyjnego)   |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● przyjmując, że 70% chorych z grupy infliksymabu i 10% z grupy placebo osiągnie PASI 75 w 10 tyg. badania (główny punkt końcowy) oszacowano maksymalny poziom utraty chorych z badania (w fazie leczenia indukcyjnego) na 20%</li> <li>● oszacowano, że włączenie 30 chorych do ramienia interwencji oraz 15 chorych do ramienia kontroli pozwoli z 90% mocą statystyczną wykryć różnice w odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami dla głównego punktu końcowego stosując test t, <math>\alpha = 0,05</math></li> </ul> |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) infliksymabu nad placebo w prawdopodobieństwie uzyskania głównego punktu końcowego</li> <li>● porównanie dla PASI 75 w 10. tyg. badania oraz PGA modelem logicznym regresji, zmian DLQI z użyciem analizy ANCOVA, ocenę bólu w skali VAS testem dokładnym Wilcoxon dla par obserwacji</li> </ul>   |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● PASI 75</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● PASI 50, PASI 90</li> <li>● zmiana PGA</li> <li>● zmiana DLQI</li> <li>● ocena bólu w skali VAS</li> </ul>  |

**Interwencja i komparatory**
**Faza wstępna z podwójnym zaślepieniem (0-14. tydzień obserwacji):**

- wlew dożylny kroplowy **infliksymabu** (2 h) w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tyg. badania
- wlew dożylny kroplowy **placebo** (2h) w 0., 2. i 6. tyg. badania

**Faza OLE (leczenie podtrzymujące, do 78. tygodnia):**

- grupa infliksymabu: INF w dawce 5 mg/kg co 8 tyg. od 14. do 62. tyg. badania
- grupa placebo: *crossing-over* do INF w dawce 5 mg/kg w 16. tyg., infliksymab podawany 18., 22. tyg. a następnie co 8 tyg. do 62. tyg. badania

W celu utrzymania zaślepienia placebo podawano w 14. tyg. chorym z grupy placebo oraz w 16. i 18. tyg. chorym z grupy infliksymabu.

**Dodatkowe leczenie:**

**Torii 2010**

- w trakcie badania niedozwolone było stosowanie: leczenia systemowego, w tym DMARD (metotreksat, leflunomid, salazosulfapyrydyna itp.), immunosupresantów (cyklosporyna, takrolimus), etretynatu i kortykosteroidów (doustnych lub w iniekcji), leczenia miejscowego kortykosteroidami (z wyjątkiem łagodnych lub słabych kortykosteroidów stosowanych na skórę głowy, twarzy lub pachwin), aktywnych pochodnych witaminy D3 oraz fototerapii
- niedozwolone było stosowanie konwencjonalnego leczenia systemowego lub fototerapii 4 tyg., a leczenia miejscowego 2 tyg. przed włączeniem do badania

| Populacja                               |   |  |                     |                                  |  |
|---|---|--|---------------------|----------------------------------|--|
| <b>Kryteria włączenia</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej (PASI ≥ 12 i BSA ≥ 10%), zdiagnozowaną w okresie ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>• dopuszczano udział chorych z jednoczesnym łuszczycowym zapaleniem stawów</li> <li>• chorzy wymagający leczenia systemowego lub fototerapii</li> </ul> |  |                     |                                  |  |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zakażenia, choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica w wywiadzie lub ryzyko ich wystąpienia</li> </ul>  |  |                     |                                  |  |
| <b>Charakterystyka populacji</b>        | N   | Średni wiek (SD) [lata]  | Liczba mężczyzn (%) | Średnie PASI wyjściowe (SD)      | Średnie wyjściowe BSA (SD)               |
| <b>INF 5 mg/kg</b>                      | 35  | 46,9 (13,0)  | 22 (62,9%)          | 31,9 (12,8)                      | 45,6 (21,4)                              |
| <b>placebo</b>                          | 19  | 43,3 (12,3)  | 14 (73,7%)          | 33,1 (15,6)                      | 50,2 (27,3)                              |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami   |  |                     |                                  |  |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Chorzy poddani randomizacji   | Analiza skuteczności i bezpieczeństwa (14-tygodniowy okres obserwacji) |                     | Ukończenie 14 tygodni obserwacji | Ukończenie badania (78. tydzień badania) |
| <b>INF 5 mg/kg</b>                      | 35  | 35   |                     | 32                               | 28                                       |
| <b>placebo</b>                          | 19  | 19   |                     | 15                               | 12                                       |
| <b>łącznie</b>                          | 54  | 54   |                     | 47                               | 40                                       |

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna, 14-tygodniowy okres obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo:**

- PASI 50: 29 (83%) vs 2 (11%),  $p < 0,001$
- PASI 75: 24 (68,6%) vs 0 (0,0%),  $p < 0,001$
- PASI 90: 19 (54%) vs 0 (0,0%),  $p = 0,011$

**Bezpieczeństwo, 0-14 tydzień obserwacji, INF 5 mg/kg vs placebo:**

- ≥ 1 AEs: 34 (97,1%) vs 11 (57,9%)
- ≥ 1 SAEs: 1 (2,9%) vs 1 (5,3%)
- przerwanie leczenia z powodu AEs: 1 (2,9%) vs 1 (5,3%)
- ≥ 1 zakażenia: 22 (62,9%) vs 4 (21,1%)
- ≥ 1 reakcje związane z wlewem: 3 (8,6%) vs 1 (5,3%)

**Uwagi**

- w publikacji opisano również wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa z fazy OLE, które jednak nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim
- randomizacja w stosunku 2:1 do grup infliksymabu lub placebo metodą dynamicznego przydziału do grup



Torii 2010

(dynamic allocation method)

- autorzy opisali przyczyny wyłączenia chorych z badania - w 14-tygodniowym okresie obserwacji:
  - w grupie infliksymabu 5 mg/kg: niezadowolający wynik leczenia n = 2, AEs n = 1, wycofanie zgody na udział w badaniu n = 0
  - w grupie placebo: niezadowolający wynik leczenia n = 0, AEs n = 1, wycofanie zgody na udział w badaniu n = 3

Tabela 133. Charakterystyka (critical appraisal) badania (Yang 2012).

| Yang 2012 (NCT 01177800)    |  |
|-----------------------------|--|
| Metodyka                    |  |
| Rodzaj badania              | prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo  |
| Zaślepienie                 | podwójne   |
| Skala Jadad                 | 3 (R1; B1; W1)   |
| Liczba ośrodków             | 9 (Chiny)  |
| Okres obserwacji            | 26 tygodni (luty 2009-luty 2010)   |
| Oszacowanie wielkości próby | nie przeprowadzono statystycznego oszacowania wielkości próby  |
| Analiza statystyczna        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) infliksymabu nad placebo w prawdopodobieństwie uzyskania głównego punktu końcowego</li> <li>• dane w postaci średnich ± SD</li> <li>• PASI, PGA: oszacowanie różnic pomiędzy grupami (INF 5 mg/kg vs placebo) dwustronnym testem dokładnym Fishera</li> <li>• ocena DLQI i odsetka chorych z PGA 0 lub 1. w 10. tyg.: porównanie pomiędzy grupami (INF vs placebo); zmiana DLQI w okresie 0-10 tyg. i 0-26 tyg. nieparametryczna analiza wariacji van der Waerden</li> <li>• próg istotności statystycznej: p = 0,05 (test dwustronny)</li> </ul> <p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z PASI ≥ 75%</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana DLQI w 10 tyg. leczenia</li> <li>• odsetek chorych z PGA 0 lub 1</li> <li>• odsetek chorych z PASI ≥ 50%, PASI ≥ 90%, PASI ≥ 100%</li> <li>• odsetek chorych z PGA ≤ 2</li> <li>• ocena AEs, oznak życiowych, parametrów laboratoryjnych</li> </ul> |
| Punkty końcowe              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana DLQI w 10 tyg. leczenia</li> <li>• odsetek chorych z PGA 0 lub 1</li> <li>• odsetek chorych z PASI ≥ 50%, PASI ≥ 90%, PASI ≥ 100%</li> <li>• odsetek chorych z PGA ≤ 2</li> <li>• ocena AEs, oznak życiowych, parametrów laboratoryjnych</li> </ul>  |
| Interwencja i komparatory   |  |

Faza wstępna (0-10 tyg.):

- dożylny wlew kropekowy **infliksymabu** 5 mg/kg w ciągu ≥ 2h w 0., 2. i 6. tyg. badania
- dożylny wlew kropekowy **placebo** w ciągu ≥ 2h w 0., 2. i 6. tyg. badania

Faza podtrzymująca (10-26 tyg.):

- w grupie infliksymabu: dożylny wlew kropekowy infliksymabu 5 mg/kg w 14. i 22. tyg., dożylny wlew kropekowy placebo w 10., 12. i 16. tyg.



**Yang 2012 (NCT 01177800)**

- w grupie placebo: dożylny wlew kroplkowy infliksymabu 5 mg/kg w 10., 12. i 16. tyg., dożylny wlew kroplkowy placebo w 14. i 22. tyg.

**Dodatkowe leczenie:** nie sprecyzowano

| Populacja                               |   |                         |                                   |                     |                                   |                                    |  |
|---|---|-------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| <b>Kryteria włączenia</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-65 lat</li> <li>• umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata (PASI <math>\geq</math> 12 i BSA <math>\geq</math> 10%) zdiagnozowana w okresie <math>\geq</math> 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>• niepowodzenie leczenia konwencjonalnego w tym: cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną</li> </ul>  |                         |                                   |                     |                                   |                                    |  |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca inna niż plackowata</li> <li>• przewlekłe choroby zakaźne lub zakażenia oportunistyczne w wywiadzie</li> <li>• poważne zakażenia w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>• aktywna lub uśpiona gruźlica</li> <li>• ciąża lub ciąża planowana w okresie 12 miesięcy od włączenia do badania</li> <li>• choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie</li> <li>• aktywna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w okresie ostatnich 5 lat w wywiadzie (z wyjątkiem wcześniej usuniętego raka podstawnokomórkowego skóry bez objawów nawrotu)</li> </ul> |                         |                                   |                     |                                   |                                    |  |
| <b>Charakterystyka populacji</b>        | N   | Średni wiek (SD) [lata] | Liczba mężczyzn (%)               | Wyjściowe PASI (SD) | Wyjściowe DLQI (SD)               | Czas trwania łuszczycy (SD) [lata] | Wcześniejsze leczenie przeciwłuszczycowe (%) |
| <b>INF</b>                              | 84  | 39,4 (12,3)             | 60 (71,4%)                        | 23,9 (10,7)         | 14,4 (6,2)                        | 16,0 (10,8)                        | 34 (40,5%)                                   |
| <b>placebo</b>                          | 45  | 40,1 (11,1)             | 35 (77,8%)                        | 25,3 (12,7)         | 14,4 (6,3)                        | 16,0 (8,9)                         | 14 (31,1%)                                   |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b> | nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami   |                         |                                   |                     |                                   |                                    |  |
| <b>Liczba chorych:</b>                  | Chorzy poddani randomizacji   |                         | Kończący 10-tyg. okres obserwacji |                     | Kończący 26-tyg. okres obserwacji |                                    |  |
| <b>INF</b>                              | 84  |                         | 83 (98,8%)                        |                     | 74 (88,1%)                        |                                    |  |
| <b>placebo</b>                          | 45  |                         | 44 (97,8%)                        |                     | 40 (88,9%)                        |                                    |  |
| <b>łącznie</b>                          | 129   |                         | 127 (98,4%)                       |                     | 114 (88,4%)                       |                                    |  |

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna,**

- 10-tyg. okres obserwacji, INF (N = 84) vs placebo (N =45):
  - **PASI 50:** 79 (94,0%) vs 6 (13,3%), p < 0,001
  - **PASI 75:** 68 (81,0%) vs 1 (2,2%), p < 0,001
  - **PASI 90:** 48 (57,1%) vs 0 (0,0%), p < 0,001
  - **PGA 0 lub 1:** 74 (88,1%) vs 3 (6,7%), p < 0,001
  - **zmiana DLQI:** INF (N = 82) vs placebo (N = 44): - 8,0 (SD: 7,1) vs - 1,5 (SD: 5,1); p < 0,001
- 26-tyg. okres obserwacji:
  - **zmiana DLQI:** INF (N = 80) vs placebo (N = 42): - 10,3 (SD: 7,8) vs -9,2 (SD: 6,6); p < 0,001

**Bezpieczeństwo:**

- 10-tyg. okres obserwacji, INF (N = 84) vs placebo (N =45):

**Yang 2012 (NCT 01177800)**

- AEs: 36 (42,9%) vs 17 (37,8%)
- AEs związane z leczeniem: 28 (33,3%) vs 8 (17,8%)
- SAEs: 1 (1,2%) vs 0 (0,0%)
- gruźlica: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- reakcje związane z wlewem: 3 (3,6%) vs 0 (0,0%)
- zakażenia górnych dróg oddechowych: 6 (7,1%) vs 4 (8,9%)
- astenia: 6 (7,1%) vs 2 (4,4%)
- 26-tyg. okres obserwacji, INF (N = 84) vs placebo (N =45):
  - AEs: 59 (70,2%) vs 29 (64,4%)
  - SAEs: 4 (4,8%) vs 1 (2,2%)
  - gruźlica: 3 (3,6%) vs 0 (0,0%)
  - reakcje związane z wlewem: 10 (11,9%) vs 4 (8,9%)
  - zakażenia górnych dróg oddechowych: 7 (8,3%) vs 2 (4,4%)
  - astenia: 10 (11,9%) vs 4 (8,9%)
- nie odnotowano znamiennych różnic w ocenie oznak życiowych, parametrów laboratoryjnych lub wyników EKG w grupie INF vs placebo

**Uwagi**

- wszyscy pacjenci włączeni do badania zostali poddani randomizacji w stosunku 1:2 do grup placebo i infliksymabu
- populacja ITT obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; ocenę skuteczności przeprowadzono w 10. tyg. badania, a ocenę bezpieczeństwa prowadzono do 26. tyg. badania
- autorzy badania szczegółowo opisali przypadki utraty pacjentów z obserwacji:
  - 10. tydzień badania ukończyło 98,8% chorych z grupy infliksymabu i 97,8% chorych z grupy placebo
  - 26. tydzień badania ukończyło 88,1% chorych z grupy infliksymabu i 88,9% chorych z grupy placebo

### 3.8.4. Publikacje pierwotne wykluczone z porównania pośredniego po analizie pełnych tekstów

Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *The British journal of dermatology* 2011; 165(5):1109-1117

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

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

Griffiths CE, Strober BE, 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. *New England journal of medicine* 2010; 362(2):118-128

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. *J Dermatol* 2012; 39(3):242-252

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 AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(12):1535-1545

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. *J Am Acad Dermatol* 2010;

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano infliksymab 5 mg/kg z metotreksatem, który nie stanowił wspólnego komparatora umożliwiającego przeprowadzenie porównania pośredniego z ustekinumabem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę HRQoL do badania *SPIRIT* (wyniki w postaci zmian punktacji kwestionariusza DLQI w stosunku do wartości początkowych oraz zmiany procentowe), nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę HRQoL do badania *EXPRESS II* (wyniki w postaci zmian punktacji kwestionariusza DLQI i SF-36 w stosunku do wartości początkowych), nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

Nieodpowiedni rodzaj badania - wyniki otwartej fazy wydłużonej (*open-label extension*) do badania *Chaudhari 2001*, w której chorzy nie odpowiadający na placebo w ramach fazy podwójnie zaślepionej byli randomizowani do jednej z dwóch dawek (5 lub 10 mg/kg) infliksymabu, a chorzy wykazujący odpowiedź na placebo kontynuowali jego stosowanie aż do wystąpienia nawrotu choroby (i wówczas mieli proponowaną zmianę terapii na infliksymab z losowym doбором dawki).

Nieprawidłowy komparator - badanie RCT *ACCEPT*, w którym ustekinumab porównywano z etanerceptem, lekiem nie stanowiącym komparatora w niniejszym opracowaniu, etanercept nie stanowi również komparatora umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego z infliksymabem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - chorzy w wyniku randomizacji otrzymywali ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg/kg (bez względu na masę ciała) lub placebo; nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych otrzymujących prawidłowe dawkowanie ustekinumabu (czyli 45 mg/kg u chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg lub 90 mg u chorych  $>100$  kg).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - długoterminowe wyniki z badania *PHOENIX 1* (z okresu 1 roku do 3 lat), dane z takiego okresu obserwacji nie są wykorzystywane w porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - długoterminowe wyniki z badania *PHOENIX 1* (z okresu 5 lat), dane z takiego okresu obserwacji nie są wykorzystywane w porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę HRQoL do badania *PHOENIX 2*, nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

63(3):457-465

Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2015; 172(5):1371-1383

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 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

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. *J Dermatol* 2012; 39(9):761-769

Paul C, Puig L, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, Nicolas J-F, Rizova E, Lavie F, Mistry S, Bergmans P, Barker J, Reich K. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: A randomized clinical trial (TRANSIT). *Br J Dermatol* 2014; 170(2):425-434

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, Puig L, Paul C, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, Nicolas J-F, Rizova E, Brunori M, Mistry S, Bergmans P, Barker J. One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: The TRANSIT randomized trial in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2014; 170(2):435-444

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

Brak poszukiwanych punktów końcowych - długoterminowe wyniki z badania *PHOENIX 2* (z okresu 5 lat), dane z takiego okresu obserwacji nie są wykorzystywane w porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę HRQoL do badania *PHOENIX 1*, nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

Nieodpowiedni rodzaj badania - łączna analiza danych z badań *PHOENIX 1* i *2*, ocena wpływu masy ciała na skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę HRQoL do badania *Igarashi 2012* (% chorych uzyskujących DLQI 0 lub 1, % uzyskujących poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, zmiana wyniku DLQI, zmiana wyniku SF-36), nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów.

Nieodpowiedni komparator - badanie *TRANSIT* (NCT01059773); w badaniu porównywano skuteczność ustekinumabu w dawkowaniu zależnym od masy ciała u chorych na łuszczycę plackowatą nieodpowiadających na terapię metotreksatem, chorzy w wyniku randomizacji byli włączeni do grupy ustekinumabu z natychmiastowym wycofaniem metotreksatu lub do grupy ustekinumabu ze stopniowym wycofywaniem metotreksatu.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę HRQoL do badania *EXPRESS* (wyniki w postaci zmian punktacji kwestionariusza DLQI i SF-36 w stosunku do wartości początkowych), nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę *post-hoc* do badania *EXPRESS* (ocena produktywności w szkole, pracy, domu na podstawie skali VAS, oraz odpowiednich składowych kwestionariusza DLQI i skali SF-36, wyniki w postaci zmian punktacji w stosunku do wartości początkowych), nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

Nieodpowiedni komparator - dodatkowa analiza do badania *TRANSIT* (NCT01059773), wyniki z 1 roku obserwacji.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę *post-hoc* do badania *PHOENIX 2* (ocena wpływu terapii ustekinumabem na produktywność w

days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 2. *J Dermatol Treat* 2011; 22(6):337-347

Reich K, Wozel G, Zheng H, Hoogstraten HJF, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *British journal of dermatology* 2013; 168(6):1325-1334

Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain P-D, Poulin Y. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014; 170(2):398-407

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

ThaÅsi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015

Tsai T-F, Ho J-C, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen Y-K, Li S, Kim K-J, Kim T-Y, Choi J-H, Youn J-I. 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

Tsai TF, Song M, Shen YK, Schenkel B, Choe YB, Kim NI, Lee JH, Lee JH, Song HJ, Youn JI. Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: results from the PEARL trial. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(8):943-949

Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, Wang B. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013; 12(2):166-174

pracy oraz częstość dni opuszczonych), nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

Nieodpowiedni komparator - wyniki badania *RESTORE2* (NCT00358670; protokół P04563), stanowiące otwartą fazę wydłużoną badania *RESTORE1*, do której włączano chorych uzyskujących PASI 75 w 26. tygodniu badania *RESTORE1*; w ramach fazy wydłużonej pacjentów randomizowano do ciągłego lub przerywanego stosowania infliksymabu.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę *post-hoc* do badania *PHOENIX 1* (ocena łuszczycy paznokci i jej leczenia na podstawie zmian wyniku NAPSII), dane dotyczące tego punktu końcowego nie były wykorzystywane w porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę *post-hoc* do badania *EXPRESS* (ocena łuszczycy paznokci i jej leczenia na podstawie zmian wyniku NAPSII), dane dotyczące tego punktu końcowego nie były wykorzystywane w porównaniu pośrednim.

Nieodpowiedni komparator - badanie *CLEAR* (NCT02074982) przedstawiające porównanie ustekinumabu z secukinumabem, lekiem nie stanowiącym komparatora w niniejszym opracowaniu, secukinumab nie stanowi również komparatora umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego z infliksymabem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie *PEARL*, chorzy w wyniku randomizacji otrzymywali ustekinumab w dawce 45 mg/kg bez względu na masę ciała lub placebo; nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych otrzymujących prawidłowe dawkowanie ustekinumabu (czyli 45 mg/kg u chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg lub 90 mg u chorych  $> 100$  kg); 5% chorych miało masę ciała  $> 100$  kg.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę HRQoL do badania *PEARL* (% chorych uzyskujących DLQI 0 lub 1, % uzyskujących poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, zmiana wyniku DLQI), nie przedstawiono informacji o odsetku chorych uzyskujących PASI 50-75 i jednocześnie poprawę DLQI o  $\geq 5$  punktów, ani wyników w takiej podgrupie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie *LOTUS*, chorzy w wyniku randomizacji otrzymywali ustekinumab w dawce 45 mg/kg bez względu na masę ciała lub placebo; nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych otrzymujących prawidłowe dawkowanie ustekinumabu (czyli 45 mg/kg u chorych o masie ciała  $\leq 100$  kg lub 90 mg u chorych  $> 100$  kg); 2% chorych miało masę ciała  $> 100$  kg.

### 3.8.5. Opracowania wtórne wykluczone z porównania pośredniego na podstawie analizy pełnych tekstów

Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des* 2014; 20(4):500-512

Bogaczewicz A, Sobów T, Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A, Woźniacka A. Meta-analysis of the usage of biologics for depressive symptoms in patients with psoriasis. *Dematol Kliniczna* 2012; 14(2):53-57

CADTH. Infliximab versus methotrexate, etanercept, adalimumab, and ustekinumab for plaque psoriasis: a review of the comparative clinical efficacy, safety and cost effectiveness (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2012 (3)

Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle (Provisional abstract). *BioMed Research International* 2014; 2014(2):862851

Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, Goncalves PR, Otuki MF. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013; 29 Suppl 1:S17-31

Fleming P, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope JE, Keeling S, Dutz J, Besette L, Bissonnette R, Haraoui B, Gulliver WP. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2014 (2):epub

Galván-Banqueri M, Marín Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: Indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38(2):121-130

Gupta AK, Daigle D, Lyons DC. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg* 2014; 18(6):371-378

Igarashi A, Kuwabara H, Fahrback K, Schenkel B. Cost-efficacy comparison of biological therapies for patients with moderate to severe psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat* 2013; 24(5):351-355

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę wpływu leków biologicznych oraz DMARD na punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym u chorych z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę wpływu leków biologicznych na objawy depresyjne u chorych na łuszczycę.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny, w którym wykonano porównanie infliksymabu z lekami biologicznymi; do przeglądu włączono opracowania wtórne (przeglądy systematyczne) oraz jedno badanie RCT porównujące infliksymab z metotreksatem.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę skuteczności i efektywności kosztowej leków biologicznych stosowanych w populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać łuszczycy.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać łuszczycy.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę wpływu leków biologicznych stosowanych w populacji chorych na łuszczycę na objawy depresyjne.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu, za pomocą porównania pośredniego, ocenę wpływu leków biologicznych stosowanych w populacji chorych na łuszczycę.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu, na podstawie przeglądu systematycznego, ocenę interakcji lekowych pomiędzy lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać łuszczycy.

Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę efektywności kosztowej leczenia biologicznego stosowanego w terapii umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy w Japonii.



Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13(6):365-374

Lamel SA, Myer KA, Younes N, Zhou JA, Maibach H, Maibach HI. Placebo response in relation to clinical trial design: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. *Arch Dermatol Res* 2012; 304(9):707-717

Lee S, Coleman CI, Limone B, Kaur R, White CM, Kluger J, Sobieraj DM. Biologic and nonbiologic systemic agents and phototherapy for treatment of chronic plaque psoriasis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2012 (2):1

Liu Y, Gong JP, Li WF. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2014 (2):131-138

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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(11):1331-1344

Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, Xiao H, Ping T, Jianmin L. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2014 (2):696-707

Mustafa AA, Al-Hoqail IA. Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: A review. *J Taibah Univ Med Sci* 2013; 8(3):142-150

Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015

Puig L, L  pez A, Vilarrasa E, Garc  a I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(12):1633-1653

Puig L. On clinical thresholds, clinical equivalents and indirect comparisons of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40(2):131-134

Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of bio-

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny mi ł na celu, na podstawie przeglądu systematycznego, ocenę skuteczności lekw biologicznych w terapii łuszczycy.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny mi ł na celu, na podstawie przeglądu systematycznego, ocenę odsetka chorych z grup placebo, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny uwzględniał jedynie badania przedstawiające porównanie lekw biologicznych z niebiologicznymi lub fototerapi .

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykonano metaanalizę danych z badań oceniających skuteczno c i bezpieczeństwo terapii ustekinumabem.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; przegląd systematyczny mi ł na celu ocenę leczenia systemowego stosowanego u chorych na umiarkowaną do ci skiej postaci łuszczycy.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykonano metaanalizę danych z badań oceniających skuteczno c i bezpieczeństwo terapii ustekinumabem.

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie określono sów kluczowych, przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem, kryteriów w łączenia i wykluczenia badań, nie zaprezentowano taką diagramu przepływu (*flow diagram*) lub tabelarycznego zestawienia w czonych publikacji; ponadto wyniki prezentowano w formie opisowej oraz nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny mi ł na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lekw biologicznych stosowanych w d goterminowym leczeniu umiarkowanej do ci skiej postaci łuszczycy.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny mi ł na celu ocenę skuteczności lekw biologicznych stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ci skiej postaci łuszczycy.

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja stanowi komentarz autorów odnoszący się do badania *Galván-Banqueri 2013*.

Brak poszukiwanego punktu ko cowego - w publikacji nie

logics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *British Journal of Dermatology* 2012; 166(1):179-188

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. *J Am Med Assoc* 2011; 306(8):864-871

Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(3):165-180

Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, Lereun C, Sundaram M, Wu EQ, Mulani P. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: A network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol* 2015; 172(2):504-512

Singh Jasvinder A, Wells George A, Christensen Robin, Tanjong Ghogomu Elizabeth, Maxwell Lara J, MacDonald John K, Filippini Graziella, Skoetz Nicole, Francis Damian K, Lopes Luciane C, Guyatt Gordon H, Schmitt Jochen, La Mantia Loredana, Weberschock Tobias, Roos Juliana F, Siebert Hendrik, Hershman Sarah, Cameron Chris, Lunn Michael PT, Tugwell Peter, Buchbinder Rachelle. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 (2)

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 (Structured abstract). *Journal of Dermatological Treatment* 2011; 22(6):323-336

Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg* 2014; 18(3):156-169

Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. 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 (Provisional abstract). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013; 27(5):622-627

przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę skuteczności leków biologicznych stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii infliksymabem i ustekinumabem; przegląd systematyczny miał na celu ocenę zależności pomiędzy stosowanym leczeniem biologicznym a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; celem przeglądu systematycznego była ocena leczenia systemowego stosowanego u chorych na łuszczycę.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie podano informacji o przeszukanych bazach danych, nie podano zastosowanych słów kluczowych, ani daty wyszukiwania, nie podano informacji o uzyskanej liczbie trafień, nie przedstawiono informacji ani diagramu wyszukiwania z przyczynami wykluczeń poszczególnych rekordów na kolejnych etapach wyszukiwania); ponadto nie przedstawiono systematycznego porównania pomiędzy infliksymabem i ustekinumabem.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; celem przeglądu systematycznego była ocena działań niepożądanych występujących w czasie terapii lekami biologicznymi.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ustekinumabem.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; celem przeglądu systematycznego była ocena przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko interleukinom w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi m.in. w populacji chorych na łuszczycę plackowatą.

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; celem przeglądu systematycznego była ocena ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie stosowania przeciwciał przeciwko IL-12/23 w terapii łuszczycy plackowatej.



Wu Y, Chen J, Li YH, Ma GZ, Chen JZ, Gao XH, Chen HD.  
Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal  
antibody: a systematic review. *Eur J Dermatol* 2012;  
22(1):72-82

Brak poszukiwanego punktu końcowego - w publikacji nie przedstawiono systematycznego porównania terapii ustekinumabem i infliksymabem; celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał przeciwko IL-12/23 w terapii przewlekłej łuszczycy plackowatej.

### 3.8.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

#### 3.8.6.1. Badania pierwotne

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 11 sierpnia 2015 r.

Tabela 134. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                        | Liczba trafień |
|----|---------------------------------|----------------|
| 1  | ustekinumab[all]                | 638            |
| 2  | infliximab[all]                 | 10204          |
| 3  | (#1 OR #2)                      | 10651          |
| 4  | psoriasis[all]                  | 38413          |
| 5  | psoriatic[all]                  | 12787          |
| 6  | (#4 OR #5)                      | 39970          |
| 7  | (#3 AND #6)                     | 1869           |
| 8  | randomized controlled trial[PT] | 392986         |
| 9  | random allocation[MH]           | 83387          |
| 10 | random*[TIAB]                   | 790120         |
| 11 | controlled[TIAB]                | 537801         |
| 12 | (#8 OR #9 OR #10 OR #11)        | 1258248        |
| 13 | (#7 AND #12)                    | 313            |

Tabela 135. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy   | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1  | 'ustekinumab'/exp AND [embase]/lim                 | 2308           |
| 2  | #3 AND #6  | 6427           |
| 3  | psoriatic AND [embase]/lim                         | 20954          |
| 4  | 'infliximab'/exp AND [embase]/lim                  | 31930          |
| 5  | #1 OR #2   | 33010          |
| 6  | randomization:de AND [embase]/lim                  | 41926          |
| 7  | 'psoriasis'/exp AND [embase]/lim                   | 46095          |
| 8  | #4 OR #5   | 54761          |
| 9  | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim | 289637         |

| Nr | Kwerendy                          | Liczba trafień |
|----|-----------------------------------|----------------|
| 10 | controlled:ab,ti AND [embase]/lim | 558878         |
| 11 | random*:ab,ti AND [embase]/lim    | 844503         |
| 12 | #8 OR #9 OR #10 OR #11            | 1226775        |
| 13 | #7 AND #12                        | 813            |

Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy              | Liczba trafień |
|----|-----------------------|----------------|
| 1  | ustekinumab in Trials | 133            |
| 2  | infliximab in Trials  | 829            |
| 3  | #1 OR #2 in Trials    | 943            |
| 4  | psoriasis in Trials   | 3427           |
| 5  | psoriatic in Trials   | 898            |
| 6  | #4 OR #5 in Trials    | 3703           |
| 7  | #3 AND #6 in Trials   | 213            |

### 3.8.6.2. Badania wtórne

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 13 sierpnia 2015 r.

Tabela 137. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                        | Liczba trafień |
|----|---------------------------------|----------------|
| 1  | ustekinumab[all]                | 641            |
| 2  | infliximab[all]                 | 10209          |
| 3  | biological[all]                 | 2533852        |
| 4  | biologic[all] OR biologics[all] | 1726959        |
| 5  | (#1 OR #2 OR #3 OR #4)          | 2957802        |
| 6  | psoriasis[all]                  | 38439          |
| 7  | psoriatic[all]                  | 12795          |
| 8  | (#6 OR #7)                      | 39996          |
| 9  | meta-analysis[ptyp]             | 56223          |
| 10 | systematic[sb]                  | 257866         |

| Nr | Kwerendy            | Liczba trafień |
|----|---------------------|----------------|
| 11 | (#9 OR #10)         | 258371         |
| 12 | (#5 AND #8 AND #11) | 309            |
| 13 | indirect[ti]        | 16532          |
| 14 | (#8 AND #13)        | 23             |
| 15 | (#12 OR #14)        | 328            |

Tabela 138. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy                                 | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1  | 'ustekinumab'/exp AND [embase]/lim       | 2314           |
| 2  | 'infliximab'/exp AND [embase]/lim        | 31954          |
| 3  | biological AND [embase]/lim              | 1177141        |
| 4  | biologic OR biologics AND [embase]/lim   | 73349          |
| 5  | #1 OR #2 OR #3 OR #4                     | 1260093        |
| 6  | 'psoriasis'/exp AND [embase]/lim         | 46119          |
| 7  | psoriatic AND [embase]/lim               | 20960          |
| 8  | #6 OR #7                                 | 54787          |
| 9  | [meta analysis]/lim AND [embase]/lim     | 81824          |
| 10 | [systematic review]/lim AND [embase]/lim | 95034          |
| 11 | #9 OR #10                                | 139392         |
| 12 | #5 AND #8 AND #11                        | 397            |
| 13 | indirect:ti AND [embase]/lim             | 11624          |
| 14 | #8 AND #13                               | 38             |
| 15 | #12 OR #14                               | 430            |

Tabela 139. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy               | Liczba trafień |
|----|------------------------|----------------|
| 1  | ustekinumab*           | 28             |
| 2  | infliximab*            | 269            |
| 3  | biological*            | 2725           |
| 4  | biologic or biologics* | 366            |

| Nr | Kwerendy              | Liczba trafień |
|----|-----------------------|----------------|
| 5  | #1 OR #2 OR #3 OR #4* | 3115           |
| 6  | psoriasis*            | 284            |
| 7  | psoriatic*            | 121            |
| 8  | #6 OR #7*             | 349            |
| 9  | #5 AND #8*            | 126            |
| 10 | indirect:ti*          | 113            |
| 11 | #10 AND #8*           | 2              |
| 12 | #9 OR #11*            | 127            |

\* in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments.

### 3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy    | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |
| [REDACTED] | [REDACTED]                   |

### 3.10. Spis tabel

|   |          |
|---|----------|
| Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed – ogólne wyszukiwanie dla ustekinumabu.....                        | 3        |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier – ogólne wyszukiwanie dla ustekinumabu.....                       | 3        |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane – ogólne wyszukiwanie dla ustekinumabu.....                                    | 3        |
| Tabela 4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed – ustekinumab vs infliksymab. ....                                | 3        |
| Tabela 5. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier – ustekinumab vs infliksymab. ....                               | 3        |
| Tabela 6. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane – ustekinumab vs infliksymab. ....  | 3        |
| Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....  | 3        |
| Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....  | 3        |
| Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane.....   | 3        |
| <i>Tabela 10. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną różnych leków (w tym ustekinumabu) u chorych z łuszczycą plackowatą. ....</i> | <i>3</i> |
| <i>Tabela 11. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną ustekinumabu u chorych z łuszczycą plackowatą. ....</i>                       | <i>3</i> |
| Tabela 12. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo.....   | 3        |
| Tabela 13. Schemat terapii w badaniu PHOENIX 1. ....  | 3        |
| Tabela 14. Schemat terapii w badaniu PHOENIX 2. ....  | 3        |
| Tabela 15. Opis sposobu prezentacji wyników w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo. ....                              | 3        |
| Tabela 16. Wynik oceny jakości badań porównujących ustekinumab z placebo według skali Jadad.....  | 3        |
| Tabela 17. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań włączonych do porównania ustekinumabu z placebo.....   | 3        |
| Tabela 18. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo.....                                      | 3        |
| Tabela 19. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badań oceniających efektywność porównania ustekinumabu z placebo.....            | 3        |
| Tabela 20. Ocena zgodności populacji w badaniach dla ustekinumabu z populacją kwalifikowaną do uzgodnionego programu lekowego. ....                           | 3        |
| Tabela 21. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania ustekinumabu z placebo.....                                    | 3        |

|  |   |
|--|---|
| Tabela 22. Punkty końcowe dostępne w badaniach – informacje o dostępnych podgrupach i okresie obserwacji. ....   | 3 |
| Tabela 23. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 25. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła 100% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 27. Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 28. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....                                 | 3 |
| Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg ogólnej oceny lekarza w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono ograniczenie wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta w ocenie z użyciem wskaźnika DLQI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. .... | 3 |
| Tabela 32. Średnia zmiana punktacji wskaźnika DLQI w danym okresie leczenia; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| .....  | 3 |
| Tabela 34. Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź PASI $\geq$ 75 w poszczególnych tygodniach badania PHOENIX 2. ....   | 3 |
| .....  | 3 |
| .....  | 3 |
| Tabela 36. Średni czas trwania obserwacji w badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa ustekinumabu w porównaniu z placebo. ....   | 3 |
| Tabela 37. Liczba i odsetek zgonów; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 38. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 39. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |



|   |   |
|---|---|
| Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których zdiagnozowano nowotwór skóry; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których zdiagnozowano nowotwór nie dotyczący skóry; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowe; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił rumień w okolicy wklucia; badanie PHOENIX 2; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 52. Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 53. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja średniego poziomu białka CRP w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....                             | 3 |
| Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w całym okresie obserwacji w badaniu PHOENIX 1 (publikacja Leonardi 2008). .... | 3 |
| Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których zaobserwowano poszczególne działania niepożądane w kolejnych fazach badania PHOENIX 2 (publikacja Papp 2008). ....               | 3 |
| Tabela 56. Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w okresie do 3 lat obserwacji w badaniu PHOENIX 1 (publikacja Kimball 2012). ....                                       | 3 |
| Tabela 57. Zmiany parametrów laboratoryjnych w kolejnych latach leczenia ustekinumabem w badaniu PHOENIX 1 (doniesienie Bissonnette 2010). ....                                 | 3 |
| Tabela 58. Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w okresie do 5 lat obserwacji w badaniu PHOENIX 1 (publikacja Kimball 2013). ....                                       | 3 |
| Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w okresie do 5 lat obserwacji w badaniu PHOENIX 2 (publikacja Langley 2014). ....                                       | 3 |
| Tabela 60. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu. ....   | 3 |

|   |          |
|---|----------|
| Tabela 61. Przepływ chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.....  | 3        |
| Tabela 62. Kryteria selekcji chorych w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.....   | 3        |
| Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań Puig 2015 i Talamonti 2014.  | 3        |
| Tabela 64. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej ustekinumabu.....                | 3        |
| Tabela 65. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji. ....           | 3        |
| Tabela 66. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji. ....           | 3        |
| Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji. ....           | 3        |
| Tabela 68. Średnia wartość wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji. ....  | 3        |
| Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita poprawa punktacji wskaźnika PASI w danym okresie leczenia; badania bez randomizacji. ....                  | 3        |
| Tabela 70. Prawdopodobieństwo utrzymania terapii ustekinumabem (ang. drug survival); badania bez randomizacji. ....   | 3        |
| <i>Tabela 71. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną ustekinumabu w porównaniu do infliksymabu u chorych na łuszczycę plackowatą. ....</i>           | <i>3</i> |
| <i>Tabela 72. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab. ....</i>   | <i>3</i> |
| Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab, etanercept, infliksymab, adalimumab.....                | 3        |
| Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji w poszczególnych ramionach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab. ....                              | 3        |
| Tabela 75. Opis interwencji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab. ....  | 3        |
| Tabela 76. Ocena zgodności populacji w badaniach dla infliksymabu z populacją kwalifikowaną do aktualnego programu lekowego. ....   | 3        |
| Tabela 77. Liczba i odsetek chorych z PASI 50 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab. ....  | 3        |
| Tabela 78. Liczba i odsetek chorych z PASI 75 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab. ....  | 3        |
| Tabela 79. Liczba i odsetek chorych z PASI 90 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab. ....  | 3        |
| Tabela 80. Liczba i odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim – ustekinumab vs infliksymab. .... | 3        |

|  |   |
|--|---|
| Tabela 81. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab. ....  | 3 |
| Tabela 82. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego bezpieczeństwa, ustekinumab vs infliksymab. ....  | 3 |
| Tabela 83. Lista działań niepożądanych. ....   | 3 |
| Tabela 84. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu. .  | 3 |
| Tabela 85. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: ustekinumab vs placebo; badania PHOENIX 1 i PHOENIX 2. ....   | 3 |
| Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 50% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....                          | 3 |
| Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 75% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....                          | 3 |
| Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 90% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....                          | 3 |
| Tabela 89. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła 100% poprawa punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....                                      | 3 |
| Tabela 90. Średnia procentowa zmiana punktacji wskaźnika PASI w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 91. Liczba i odsetek pacjentów, u których całkowicie ustąpiły objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo. ....                          | 3 |
| Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo. .... | 3 |
| Tabela 93. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....                 | 3 |
| Tabela 94. Średnia zmiana punktacji wskaźnika DLQI w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę DLQI; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość życia; ustekinumab vs placebo. ....                     | 3 |
| Tabela 97. Średnia zmiana punktacji kwestionariusza SF-36 w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo. ....                                      | 3 |
| Tabela 98. Średnia zmiana punktacji podskali HADS w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Tabela 99. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono prawidłową punktację podskal HADS-A i HADS-D w okresie 12 tygodni terapii; ustekinumab vs placebo. ....                       | 3 |
| Tabela 100. Mediana procentowej zmiany w wyniku skali VAS dotyczącego oceny produktywności w 12. tygodniu terapii w odniesieniu do wartości początkowych; ustekinumab vs placebo. ....     | 3 |

|  |   |
|--|---|
| Tabela 101. Liczba i odsetek pacjentów z przynajmniej jednym dniem absencji w pracy w okresie 4 tygodni przed 12. tygodniem terapii; ustekinumab vs placebo.....                       | 3 |
| Tabela 102. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28. tygodniu terapii – faza II badania PHOENIX 1 (publikacja Leonardi 2008).....             | 3 |
| Tabela 103. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w poszczególnych grupach terapeutycznych w 28. tygodniu terapii – faza II badania PHOENIX 2 (publikacja Papp 2008).....                 | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| [REDACTED].....  | 3 |
| Tabela 114. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych dawek ustekinumabu w dłuższym okresie leczenia (do 5 lat) – badania PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2. ....             | 3 |
| Tabela 115. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w grupach poszczególnych grupach dawek ustekinumabu w 148 tygodniu leczenia – badanie PHOENIX 1 (dane z doniesień konferencyjnych). ... | 3 |
| Tabela 116. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....  | 3 |
| Tabela 117. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier. ....  | 3 |
| Tabela 118. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane. ....   | 3 |
| Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 1.....  | 3 |
| Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania PHOENIX 2.....  | 3 |

|  |   |
|--|---|
| Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania Puig 2015.....  | 3 |
| Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania Talamonti 2014. ....  | 3 |
| Tabela 123. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab – wyniki dla modelu fixed. ....   | 3 |
| Tabela 124. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab – ilorazy szans uzyskane w modelu logit (random i fixed).....           | 3 |
| Tabela 125. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego bezpieczeństwa, ustekinumab vs infliksymab – wyniki dla modelu logit (fixed).....                                | 3 |
| Tabela 126. Dodatkowe wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego bezpieczeństwa, ustekinumab vs infliksymab – wyniki ilorazu szans (OR) dla modelu logit (random oraz fixed)..... | 3 |
| Tabela 127. Wartości parametru DIC dla poszczególnych modeli wykorzystanych w metaanalizie sieciowej.....  | 3 |
| Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chaudhari 2001. ....  | 3 |
| Tabela 129. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXPRESS (Reich 2005). ....  | 3 |
| Tabela 130. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXPRESS II. ....  | 3 |
| Tabela 131. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPIRIT.....   | 3 |
| Tabela 132. Charakterystyka (critical appraisal) badania Torri 2010. ....  | 3 |
| Tabela 133. Charakterystyka (critical appraisal) badania (Yang 2012). ....   | 3 |
| Tabela 134. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.3  |   |
| Tabela 135. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ...  | 3 |
| Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....  | 3 |
| Tabela 137. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....   | 3 |
| Tabela 138. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....   | 3 |
| Tabela 139. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane.....  | 3 |

### 3.11. Spis wykresów

|  |   |
|--|---|
| Wykres 1. Sieć zależności pomiędzy lekami biologicznymi wykorzystanymi w niniejszej analizie. ....   | 3 |
| Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. ....  | 3 |
| Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....              | 3 |
| Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....                 | 3 |
| Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....              | 3 |
| Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....                 | 3 |
| Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....             | 3 |
| Wykres 11. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....                | 3 |
| Wykres 12. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....            | 3 |
| Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....               | 3 |
| Wykres 15. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii; ustekinumab vs placebo. ....  | 3 |
| Wykres 16. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo. .... | 3 |
| Wykres 17. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo. ....    | 3 |
| Wykres 18. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab vs placebo. ....                      | 3 |

|   |   |
|---|---|
| Wykres 19. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo.....             | 3 |
| Wykres 20. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo.....                | 3 |
| Wykres 21. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 22. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo..... | 3 |
| Wykres 23. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo.....    | 3 |
| Wykres 24. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 25. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo.....             | 3 |
| Wykres 26. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano znaczące lub ciężkie objawy choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo.....                | 3 |
| Wykres 27. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; ustekinumab vs placebo.....   | 3 |
| Wykres 28. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo.....                  | 3 |
| Wykres 29. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy w 12. tygodniu terapii stwierdzili brak wpływu lub minimalny wpływ choroby na jakość ich życia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo.....                     | 3 |
| Wykres 30. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 31. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab vs placebo.....   | 3 |
| Wykres 32. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $> 18$ ; ustekinumab vs placebo.....  | 3 |



|  |   |
|--|---|
| Wykres 33. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....            | 3 |
| Wykres 34. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....            | 3 |
| Wykres 35. Metaanaliza łącznej liczby chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab 45 mg vs placebo. .... | 3 |
| Wykres 36. Metaanaliza łącznej liczby chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; ustekinumab 90 mg vs placebo. .... | 3 |
| Wykres 37. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....                     | 3 |
| Wykres 38. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....                       | 3 |
| Wykres 39. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból stawów; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 40. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból stawów; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 41. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból głowy; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....  | 3 |
| Wykres 42. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpił ból głowy; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....  | 3 |
| Wykres 43. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....                    | 3 |
| Wykres 44. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....                    | 3 |
| Wykres 45. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....                  | 3 |
| Wykres 46. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....                  | 3 |
| Wykres 47. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....                            | 3 |
| Wykres 48. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły jakiegokolwiek zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....                            | 3 |
| Wykres 49. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....                                   | 3 |
| Wykres 50. Metaanaliza łącznej liczby chorych, u których wystąpiły poważne zakażenia; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....                                   | 3 |
| Wykres 51. Metaanaliza łącznej liczby wstrzyknięć, po których zaobserwowano reakcję w miejscu wkłucia; ustekinumab vs placebo. ....                        | 3 |



|   |   |
|---|---|
| Wykres 52. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania wtórnych badań klinicznych.....  | 3 |
| Wykres 53. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....   | 3 |
| Wykres 54. Odsetek chorych uzyskujących określoną poprawę PASI po zastosowaniu leków biologicznych lub placebo. ....  | 3 |
| Wykres 55. Prawdopodobieństwo uzyskania określonej odpowiedzi PASI w grupach leków biologicznych w porównaniu do placebo, oraz pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem. ....                             | 3 |
| Wykres 56. Odsetek chorych którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu leków biologicznych lub placebo. ....  | 3 |
| Wykres 57. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w grupach leków biologicznych w porównaniu do placebo, oraz pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem. ....                          | 3 |
| Wykres 58. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 59. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 60. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 45 mg vs placebo. ... | 3 |
| Wykres 61. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 50 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 90 mg vs placebo. ... | 3 |
| Wykres 62. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 63. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 64. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 45 mg vs placebo. ... | 3 |
| Wykres 65. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 75 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 90 mg vs placebo. ... | 3 |
| Wykres 66. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 67. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.....  | 3 |
| Wykres 68. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 45 mg vs placebo. ... | 3 |
| Wykres 69. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 90 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 90 mg vs placebo. ... | 3 |
| Wykres 70. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 45 mg vs placebo.....   | 3 |
| Wykres 71. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; ustekinumab 90 mg vs placebo.....   | 3 |

|  |   |
|--|---|
| Wykres 72. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 45 mg vs placebo. ...   | 3 |
| Wykres 73. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa kliniczna PASI 100 w 12. tygodniu terapii; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ , ustekinumab 90 mg vs placebo. ...   | 3 |
| Wykres 74. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 75. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....   | 3 |
| Wykres 76. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....  | 3 |
| Wykres 77. Metaanaliza średniej procentowej zmiany w punktacji wskaźnika PASI względem wartości wyjściowej; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....  | 3 |
| Wykres 78. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 45 mg vs placebo.   | 3 |
| Wykres 79. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; ustekinumab 90 mg vs placebo.   | 3 |
| Wykres 80. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab 45 mg vs placebo. ....             | 3 |
| Wykres 81. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaobserwowano całkowite usunięcie objawów choroby wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab 90 mg vs placebo. ....             | 3 |
| Wykres 82. 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. ....  | 3 |
| Wykres 83. 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. ....  | 3 |
| Wykres 84. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab 45 mg vs placebo. .... | 3 |
| Wykres 85. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wg wskaźnika PGA w okresie 12 tygodni leczenia; podgrupa chorych z wyjściowym PASI $\leq 18$ ; ustekinumab 90 mg vs placebo. .... | 3 |
| Wykres 86. 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. ...   | 3 |
| Wykres 87. 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. ...   | 3 |

|  |   |
|--|---|
| Wykres 88. 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; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów. .... | 3 |
| Wykres 89. 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; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów. .... | 3 |
| Wykres 90. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo.....   | 3 |
| Wykres 91. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo.....   | 3 |
| Wykres 92. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 45 mg vs placebo; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów.....                                | 3 |
| Wykres 93. Metaanaliza średniej zmiany w punktacji wskaźnika DLQI w okresie 12 tygodni leczenia względem wartości początkowej; ustekinumab 90 mg vs placebo; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 punktów.....                                | 3 |
| Wykres 94. 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. ....   | 3 |
| Wykres 95. 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. ....   | 3 |
| Wykres 96. 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; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18. ....              | 3 |
| Wykres 97. 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; podgrupa chorych z wyjściowym PASI ≤ 18. ....              | 3 |