



IGNORANTIA NOCET

Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 10.05.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 10.05.2019 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.12.2019.KD.9.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna ⊗ Koncepcja analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowanie wyników ⊗ Kontrola obliczeń

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

<u>Indeks skrótów</u>	10
<u>Streszczenie</u>	14
<u>1. Cel analizy</u>	24
<u>2. Metodyka</u>	24
<u>3. Przegląd systematyczny</u>	26
<u>3.1. Źródła danych</u>	26
<u>3.2. Selekcja odnalezionych badań</u>	27
<u>3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne</u>	27
<u>3.3.1. Strategia wyszukiwania</u>	27
<u>3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u>	28
<u>3.3.3. Badania włączone</u>	29
<u>3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne</u>	31
<u>3.4.1. Strategia wyszukiwania</u>	31
<u>3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u>	32
<u>3.4.3. Badania włączone</u>	34
<u>3.5. III etap przeglądu – metaanaliza sieciowa</u>	37
<u>3.5.1. Strategia wyszukiwania</u>	38
<u>3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u>	39
<u>3.5.3. Badania włączone</u>	41
<u>3.6. Ocena jakości badań</u>	43

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	44
3.8. Włączone badania pierwotne	45
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	45
3.8.2. Punkty końcowe	51
3.8.3. Ocena w skali GRADE	62
3.8.4. Ocena homogeniczności	63
3.8.5. Ekstrakcja danych	67
3.8.6. Ocena jakości informacji	67
3.9. Badania włączone do metaanalizy sieciowej (NMA)	70
3.9.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności	70
3.9.2. Punkty końcowe	79
3.9.3. Ocena jakości informacji	89
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników oraz metodyka NMA	94
3.10.1. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	94
3.10.2. Metodyka NMA	97
3.11. Ocena skuteczności guselkumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie	103
3.11.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI	103
3.11.2. Aktywność choroby	104
3.12. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu względem sekukinumabu	106
3.12.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	106

<u>3.12.2. Zdarzenia niepożądane ogółem</u>	108
<u>3.13. Ocena skuteczności guselkumabu względem adalimumabu – porównanie bezpośrednie</u>	111
<u>3.13.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI</u>	112
<u>3.13.2. Aktywność choroby</u>	115
<u>1. 130</u>	
<u>3.13.3. Ocena jakości życia</u>	131
<u>3.14. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu</u>	142
<u>3.14.1. Zgony</u>	143
<u>3.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane</u>	143
<u>3.14.3. Zdarzenia niepożądane ogółem</u>	146
<u>3.15. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej oraz schematy budowy sieci dla każdego z analizowanych punktów końcowych</u>	152
<u>3.15.1. ██████████</u>	152
<u>3.15.2. ██████████</u>	162
<u>3.15.3. ██████████</u>	164
<u>3.16. ██████████</u>	168
<u>3.16.1. ██████████</u>	169
<u>3.16.2. ██████████</u>	177
<u>3.17. ██████████</u>	179
<u>3.17.1. ██████████</u>	179

3.17.2. ██████████	181
3.18. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu	184
3.19. Skuteczność guselkumabu u chorych kontynuujących terapię po 28 tygodniu .	187
3.21. Zestawienie profili bezpieczeństwa guselkumabu i leków biologicznych finansowanych w ramach Programu lekowego na podstawie ChPL	189
3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	207
3.22.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	207
3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA	210
3.22.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	211
4. Ograniczenia	213
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	214
5.1. Podsumowanie wyników bezpośredniego porównania GUS vs SEK w czasie maksymalnie 48 tygodni	214
5.1.1. Ocena skuteczności	214
5.1.2. Ocena bezpieczeństwa	215
5.2. Podsumowanie wyników bezpośredniego porównania GUS vs ADA w czasie maksymalnie 48 tygodni	215
5.2.1. Ocena skuteczności	215
5.2.2. Ocena bezpieczeństwa	217
5.3. ██████████	218
5.3.1. ██████████	218
5.3.2. ██████████	219
5.4. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa	219

5.5. Skuteczność guselkumabu u chorych kontynuujących terapię po 28 tygodniu	220
5.6. Podsumowanie jakościowej analizy porównawczej profili bezpieczeństwa guselkumabu i komparatorów	221
5.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	221
5.8. Wnioski	223
6. Dyskusja	225
7. Załączniki	232
7.1. Wykresy typu forest-plot dla metaanaliz dla porównania bezpośredniego guselkumabu względem adalimumabu	232
7.1.1. Ocena skuteczności	232
7.1.2. Ocena bezpieczeństwa	240
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	244
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	247
7.3.1. Etap I i II	247
7.3.2. Etap III	247
7.3.3. Wyszukiwanie uzupełniające dla GUS vs SEK lub IKS przeprowadzone w związku z uwagami AOTMiT	248
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	248
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	250
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	254
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	257
7.7.1. Badanie VOYAGE 1	257
7.7.2. Badanie VOYAGE 2	261

7.7.3. Badanie ██████████	266
7.8. Charakterystyka badań włączonych do NMA	268
7.9. Badanie NAVIGATE	324
7.9.1. Charakterystyka badania	324
7.9.2. Ocena w skali GRADE	327
7.9.3. Punkty końcowe	327
7.9.4. Ocena jakości informacji	328
7.9.5. Wyniki	331
7.10. Badanie ██████████	336
7.10.1. Odpowiedź PASI 90 w kolejnych okresach obserwacji	336
7.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	338
7.11.1. Etap I	338
7.11.2. Etap II	339
7.11.3. Etap III	339
7.12. Skale oceny jakości badań	343
7.13. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	349
7.14. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	350
8. Spis tabel	352
9. Spis rysunków	359
10. Bibliografia	364

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
Ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANCA	ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APR	apremilast
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BIW	łac. <i>bis in vicis</i> – dwa razy w tygodniu
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BRO	brodalumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COSAT	ang. <i>Center of Science and Technology</i> – centrum nauki i technologii
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYK	cyklosporyna
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EOW	ang. <i>Every Other Week</i> – co drugi tydzień
ETA	etanercept
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GSK	glikokortykosteroidy
GUS	guselkumab
HBV	ang. <i>Hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
ICER	ang. <i>The Institute for Clinical and Economic Review</i> – Instytut przeglądów klinicznych i ekonomicznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LEF	leflunomid
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MCS	ang. <i>mental component score</i> – domena zdrowia psychicznego
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MET	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>nonmelanoma skin cancer</i> – nieczerniakowy rak skóry
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OLE	ang. <i>open label extension</i> – dodatkowy etap przedłużonej obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
Ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PCS	ang. <i>physical component score</i> – domena zdrowia fizycznego
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – globalna ocena lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Program lekowy (PL)	Program lekowy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0).
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Farmakoterapii
PSSD	ang. <i>Psoriasis Symptoms and Signs Diary</i> – dzienniczek objawów i oznak łuszczycy
Pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psolarenu (fotochemioterapia)
Q	kwartył
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
QW	ang. <i>quque week</i> – raz na tydzień
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SAL	salazosulfopirydyna
SEK	sekukinumab
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
TAK	takrolimus
Ti	ang. <i>tittle</i> – tytuł
TIL	tildrakizumab

Skrót	Rozwinięcie
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu
TOF	tofacytynib
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UVA	ang. <i>ultrafiolet A</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu A
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
WZW B	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu B

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Tremfya® (guselkumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono w I etapie przeglądu 4 przeglądy systematyczne *Amin 2017, Howell 2017, Nakamura 2017* oraz *Sbidian 2017*.

W wyniku II etapu przeglądu, który dotyczył selekcji badań pierwotnych włączono badania randomizowane, na podstawie których przeprowadzono bezpośrednie porównania guselkumabu (GUS) względem:

- ⊕ sekukinumabu (SEK), tj. ██████████ oraz dane *NCT03090100*;
 - ⊕ adalimumabu (ADA), tj. badanie *VOYAGE 1* (publikacja *Blauvelt 2017*, publikacja *Papp 2017* oraz dane *NCT02207231*) i badanie *VOYAGE 2* (publikacja *Reich 2017* oraz dane *NCT02207244*). W etapie tym zidentyfikowano również publikację *Gordon 2018* zawierającą wyniki łącznie dla badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*, ze szczególnym
-

uwzględnieniem wyników w podgrupach, *EPAR 2017* dla leku Tremfya®, jak również publikację *Griffiths 2018* oraz 2 źródła niepublikowane zawierające wyniki długookresowej oceny guselkumabu (dane dla maksymalnie 100 tygodni);

Homogeniczność badań dotyczących porównania GUS względem ADA została oceniona jako wysoka. Na ich podstawie, dla wspólnych punktów końcowych przeprowadzono odpowiednie metaanalizy wyników.

Dodatkowo, w celu kompleksowego przedstawienia oceny klinicznej guselkumabu, do analizy włączono badanie *NAVIGATE* (publikacja *Langley 2018*), które dotyczyło porównania GUS względem ustekinumabu (UST). Badanie to ze względu na zastosowanie GUS i UST u chorych bezpośrednio po niewystarczającej odpowiedzi na terapię UST przedstawiono uzupełniająco, ponieważ taki model terapii nie jest aktualnie zdefiniowany zapisami *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)* w Polsce, jednak jednak może ono stanowić wartościowe uzupełnienie niniejszej analizy w kontekście zastosowania guselkumabu po braku adekwatnej odpowiedzi na ustekinumab. Nie odnaleziono danych dotyczących oceny skuteczności praktycznej GUS. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono ChPL Tremfya®, dokument wydany przez FDA w 2017 roku oraz dane z bazy ADRReports. Ze względu na fakt, iż w etapie II nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania GUS względem komparatorów innych niż SEK i ADA, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego.

III etap przeglądu został przeprowadzony w celu zidentyfikowania badań do opracowania metaanalizy sieciowej (NMA). [REDACTED]

[REDACTED]

- ◉ [REDACTED]
- ◉ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie bezpośrednie GUS vs ADA

Ocenę skuteczności guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) przeprowadzono na podstawie badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*, w których interwencje te zostały porównane bezpośrednio. Analiza wyników badań jednoznacznie wykazała, że GUS jest skuteczniejszy od ADA we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. 16, 24 i 48 tygodni. Znacznie wyższe odsetki chorych leczonych guselkumabem w porównaniu z adalimumabem osiągają odpowiedź PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. U chorych stwierdzana jest redukcja aktywności choroby (dochodzi do całkowitej lub niemal całkowitej redukcji skórnych objawów łuszczycowych – co odzwierciedla odpowiednio wynik 0 oraz 0/1 w skali IGA). Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że niezależnie od wcześniejszego leczenia oraz innych charakterystyk społeczno-demograficznych wyniki w podgrupach są porównywalne, tzn. niezależnie od wyodrębnionej podgrupy chorych oraz okresu obserwacji wykazano, że guselkumab jest skuteczniejszy od adalimumabu. Guselkumab jest również skuteczniejszy w zakresie zmniejszania aktywności choroby ocenianej na poszczególnych obszarach ciała, tj. w obrębie skóry głowy (skala ss-IGA), paznokci (skala f-PGA) oraz dłoni i stóp (skala hf-PGA). Uzyskiwanie przez chorych wysokich wskaźników odpowiedzi na leczenie oraz redukcja fizycznych objawów choroby przekłada się na wyższą jakość życia chorych, co również wykazano na podstawie analizy wyników w skali DLQI oraz SF-36.

Dla punktów końcowych, dla których analizowano wyniki w kilku okresach obserwacji (16, 24 i 48 tyg.) obserwowano utrzymywanie się efektu zdrowotnego uzyskanego w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie a często również dalszą poprawę wyników leczenia. Siła interwencji została określona jako wysoka a w opinii analityków możliwe jest wnioskowanie nie tylko o istotności statystycznej, ale również klinicznej w odniesieniu co najmniej do głównych punktów końcowych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Długookresowa ocena skuteczności

Wyniki długookresowej analizy skuteczności guselkumabu wskazują na wysokie odsetki chorych, u których stwierdza się odpowiedź na leczenie PASI 75 w czasie 52 i 100 tygodni (odpowiednio 91,5% i 94,8%) i PASI 90 (odpowiednio 81,8% i ok. 82,1%).

Wysokie odsetki chorych uzyskano również w odniesieniu do PASI 100, gdzie po 52 tygodniach terapii odpowiedź tą stwierdzono u 50,8% chorych a po 100 tygodniach był on nieznacznie niższy i wyniósł 49,0%

Całkowitą eliminację zmian łuszczycowych ze skóry (IGA 0) wykazano u ponad połowy chorych leczonych guselkumabem przez odpowiednio 52 i 100 tygodni. Z kolei wynik 0/1 w IGA uzyskano u 84,7% chorych w obydwu analizowanych okresach obserwacji.

Ocenie poddano ponadto odsetki chorych, u których wartość DLQI wynosiła 0/1. Po 48 tygodniach odsetek ten wynosił 62,5% a po 100 tygodniach wzrósł do 71,1% chorych.


Skuteczność guselkumabu u chorych kontynuujących terapię po 28 tygodniu

Skuteczność GUS u chorych, którzy kontynuowali leczenie przedstawiono dla okresu obserwacji od 28. do 48 tygodnia. Wykazano, że aktywność choroby oceniana wynikiem 0/1 w skali IGA utrzymywała się na minimalnym poziomie u przeważającej większości chorych (ok. 96% w 28 tyg. do ok. 89% w 48 tyg.). Z kolei analiza odsetka chorych, u których odnotowano całkowitą redukcję zmian łuszczycowych (wynik 0 w skali IGA) wynosił w ok. 67% w 28 tygodniu, a w tygodniu 48. wyniósł ok. 64%.

Odpowiedź na leczenie PASI 75 utrzymywała się na poziomie zbliżonym do 100% chorych. Z kolei odpowiedź PASI 90 pomimo redukcji o ok. 10% pomiędzy 28 a 48 tygodniem, kształtowała się na stosunkowo wysokim poziomie, tj. co najmniej 89%. Analiza wyników dla odpowiedzi PASI 100 wykazała natomiast, że odpowiedź ta utrzymywała się w okresie od 28 do 48 tygodnia na poziomie około 60%.






OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie GUS vs SEK

Ocenę bezpieczeństwa guselkumabu (GUS) względem sekukinumabu (SEK)  Oceny tej dokonano w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.









Porównanie bezpośrednie GUS vs ADA

Ocenę bezpieczeństwa guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) przeprowadzono na podstawie badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*. Oceny tej dokonano w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

Nie odnotowano żadnego zgonu w grupie chorych poddanych terapii GUS. Analiza wskazuje ponadto na brak różnic pomiędzy GUS i ADA we wszystkich okresach obserwacji w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również dla poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie tej kategorii zaburzeń.

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze u pojedynczych chorych.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazała z kolei, że zaburzenia te w ujęciu ogólnym występowały z porównywalną częstością w grupach GUS i ADA w każdym z okresów obserwacji.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *VOYAGE 1* były zapalenia nosogardzieli oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych była porównywalna w grupie chorych stosujących GUS względem chorych stosujących ADA (25,8% vs 25,5% w 16. tygodniu oraz 52,3% vs 50,2% w 48. tygodniu).

W oparciu o wyniki metaanalizy obydwu badań stwierdzono, że istotnie statystycznie częściej odnotowywano występowanie zapalenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tygodni w grupie chorych stosujących GUS niż w grupie stosującej ADA (5,0% vs 3,4%). Z kolei na podstawie badania *VOYAGE 1* wykazano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem (2,4% vs 6,6%) w czasie 48 tygodni.

Podsumowując, bezpieczeństwo stosowanych interwencji jest porównywalne.

[Redacted content]

Długookresowa ocena bezpieczeństwa

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji (0-100 tygodni) przedstawiono w pacjentolatach. W celu możliwości wymiernego porównania wyników w czasie zestawiono je z wynikami dla okresu do 48 tygodni, również w pacjentolatach.

Na podstawie tych danych można wnioskować, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, infekcji i ciężkich infekcji ulega redukcji w czasie. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych wskaźnik w dłuższym okresie nieznacznie wzrósł (z 5,8 do 6,5). Z kolei częstość występowania nieczerniakowego raka skóry i nowotworów innych niż nieczerniakowy rak skóry, a także występowania dużych epizodów sercowo-naczyniowych była bardzo niska. Wskazano, iż w długim okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy, zakażeń oportunistycznych oraz ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Jakościowa analiza porównawcza profili bezpieczeństwa GUS i komparatorów

Opracowano porównanie danych dotyczących działań niepożądanych, na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych. Analizowano dane dla GUS, ADA, INF, UST oraz dodatkowo również dla ETA. Wykazano, że GUS nie zwiększa ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji, nie przyczynia się do rozwoju nowotworów, czy zaburzeń hematologicznych, układu immunologicznego lub naczyniowych. Zaburzenia psychiczne, oka, ucha i błędnika również nie są odnotowywane przy stosowaniu guselkumabu. Leki biologiczne mogą nasilać zastoinową niewydolność serca, objawy chorób demielinizacyjnych, zaburzenia układu oddechowego, wątroby i dróg żółciowych, nerek i dróg moczowych, co w przypadku guselkumabu nie zostało zaobserwowane.

Zestawienie jakościowe wykazało, iż profil bezpieczeństwa guselkumabu może być uznany pod wieloma względami za korzystniejszy niż adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu czy ustekinumabu, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej skuteczności.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Wykazano, że leczenie guselkumabem nie jest związane z wystąpieniem u chorych nowych, nieprzewidywalnych działań niepożądanych (w porównaniu z lekami biologicznymi stosowanymi w praktyce klinicznej). Guselkumab jest lekiem biologicznym i charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami z tej grupy a w niektórych obszarach jego stosowanie powinno wiązać się niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

Najczęściej w trakcie terapii guselkumabem stwierdza się występowanie takich zaburzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych i inne zakażenia, zapalenie żołądka i jelit, ból głowy, biegunka, pokrzywka, bóle stawowe oraz rumień w miejscu podania leku.

WNIOSKI

Analiza kliniczna wykazała, że guselkumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W porównaniu bezpośrednim udowodniono, że guselkumab jest opcją terapeutyczną [REDAKTOWANE] i adalimumab (porównania bezpośrednie). Przewagę guselkumabu wykazano w odniesieniu m.in. do odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali PASI, aktywności choroby stwierdzanej na podstawie skali IGA (dotyczy porównania [REDAKTOWANE] i ADA) oraz jakości życia w skali DLQI (porównanie względem ADA). Należy podkreślić, że analiza przeprowadzona w podgrupach wzmacnia wnioskowanie na temat wysokiej skuteczności guselkumabu względem adalimumabu i jest szczególnie istotna w zakresie możliwości odniesienia wyników przedstawionych w niniejszej analizie do populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)* w Polsce. Warto również zwrócić uwagę na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa guselkumabu w okresie obserwacji wynoszącym 100 tygodni.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza profilu bezpieczeństwa guselkumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych zasadniczo jest porównywalna.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Tremfya® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dostępną w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [11] celem analizy klinicznej dla leku Tremfya® (guselkumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [8], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo, w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa guselkumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2., 3.4.2. oraz 3.5.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycy plackowatej) oraz interwencji badanej (guselkumab, GUS). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3.1. oraz 7.3.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli • łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10) • chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycą plackowatą o łagodnym nasileniu, łuszczycą inna niż plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów.

² przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, • lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, • lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnej populacji docelowej dopuszcza się włączenie opracowań dotyczących szerszej populacji.</p>	
Interwencja	Guselkumab (dawkowanie zgodne z ChPL Tremfya®) 100 mg podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni	Niezgodna z zarejestrowaną
Metodyka	Opracowania wtórne (<u>przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy</u>). Publikacje w językach: polskim lub angielskim. Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 144 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 1 publikację.

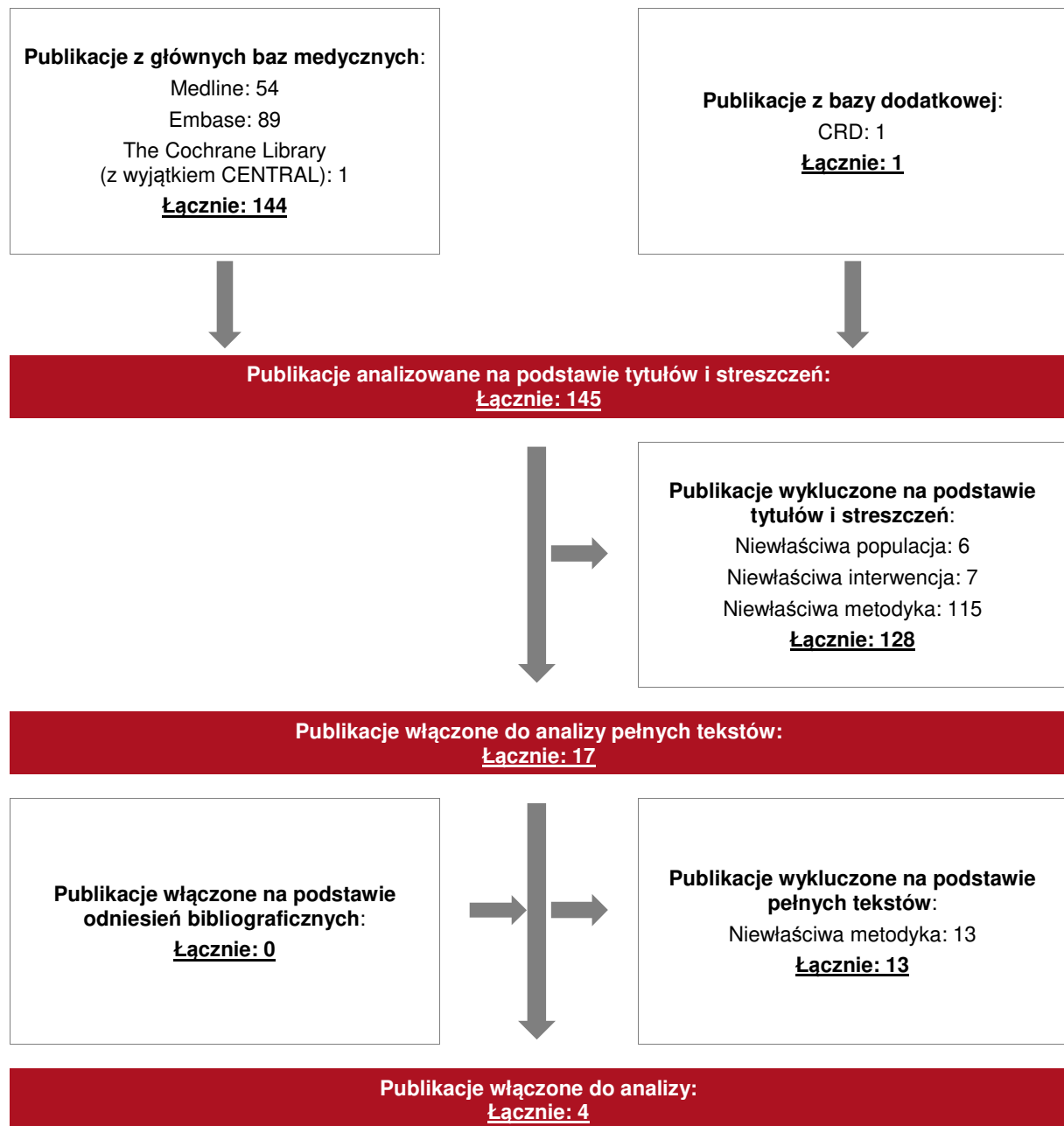
W wyniku wykonanego przeglądu zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne (*Amin 2017* [36], *Howell 2018* [37], *Nakamura 2017* [38] oraz *Sbidian 2017* [39]) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.7, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.5.

W niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, jednak ze względu na fakt, iż w 2 przeglądach włączonych do analizy wyszukiwaniem objęto okres do listopada/grudnia 2016 roku, w 1 nie przedstawiono danych na ten temat a w ostatnim - dokonano ograniczenia okresu do przedziału od stycznia 2014 do sierpnia 2017 roku, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego, kompleksowego przeglądu systematycznego badań pierwotnych bez wprowadzania ograniczenia czasowego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.10.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2).

Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycy plackowatej) oraz interwencji badanej (guselkumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów. Celem wyszukiwania było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z dowolnym komparatorem oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło osiągnięcie wysokiej czułości wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, dla każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla guselkumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.12.2019.KD.9 jako komparatory potraktowano również SEK i IKS, które na dzień złożenia wniosku nie były jeszcze objęte finansowaniem w ramach *Programu lekowego*.

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli • łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10) • chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) <ul style="list-style-type: none"> • lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, • lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, • lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycy plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycy inna niż plackowata
Interwencja	Guselkumab (dawkowanie zgodne z ChPL Tremfya®) 100 mg podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni	Niezgodna z zarejestrowaną
Komparatory	Leki biologiczne finansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)</i> , wybrane jako komparatory: 1) Adalimumab (Humira®) 2) Infliksymab (Remsima®) 3) Ustekinumab (Stelara®)	Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	oraz w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.12.2019.KD.9 również: 1) Sekukinumab (Cosentyx®) 2) Iksekizumab (Taltz®) Dawkowanie poszczególnych leków biologicznych zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych. Do analizy włączane będą badania dotyczące leków oryginalnych, jak i biopodobnych. W pierwszej kolejności do analizy włączane będą badania dotyczące bezpośredniego porównania GUS względem komparatorów wskazanych powyżej.	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (metaanalizę sieciową). W przypadku uzupełniającego wyszukiwania przeprowadzonego dla SEK i IKS uwzględniano wyłącznie badania dotyczące bezpośredniego porównania względem GUS.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ⊕ odpowiedź na leczenie (PASI); ⊕ jakość życia (DLQI); ⊕ aktywność i nasilenie choroby (BSA, PGA); ⊕ profil bezpieczeństwa	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, opublikowane w pełnym tekście Komentarz: dopuszczono włączanie do analizy abstraktów konferencyjnych, jednak wyłącznie tych, które zawierały dodatkowe dane do badań włączonych do analizy opublikowanych w postaci pełnego tekstu	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

³ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 168 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 18 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 159 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, na której odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 wpis.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji.

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe dla GUS 100 mg s.c względem ADA 40 mg s.c.:

- ⊕ badanie *VOYAGE 1* (publikacja *Blauvelt 2017* [40], publikacja *Papp 2017* [45], publikacja *Griffiths 2018* [42]⁴ oraz dane *NCT02207231* [52]);
- ⊕ badanie *VOYAGE 2* (publikacja *Reich 2017* [46] oraz dane *NCT02207244* [54]⁵).

W obydwu badaniach dokonano również porównania względem placebo. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących GUS z pozostałymi komparatorami, wyniki względem placebo zostaną wykorzystane w trakcie opracowywania metaanalizy sieciowej.

⁴ dostarczona przez Zamawiającego, dotycząca długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa GUS

⁵ rekordy NCT dla obydwu badań przeanalizowano pod kątem dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowych

Ponadto, do analizy klinicznej włączono:

- ⊕ publikację *Gordon 2018* [41] – publikacja zawierająca wyniki łącznie dla badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*, ze szczególnym uwzględnieniem wyników w podgrupach;
- ⊕ EPAR 2017 dla leku Tremfya® opublikowany przez EMA [47];
- ⊕ dane dotyczące długookresowej oceny guselkumabu pochodzące ze źródeł niepublikowanych (strony internetowe) [51, 52].

Dodatkowo włączono badanie *NAVIGATE* (publikacja *Langley 2018* [43]) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa GUS 100 mg względem UST 45 mg/90 mg. Wszyscy chorzy od tygodnia 0. do 16. byli leczeni UST 45 mg/90 mg, a w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie zostawali poddani randomizacji do grupy GUS 100 mg lub UST 45 mg/90 mg. Aktualnie *Program lekowy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)* (dalej zwany *Programem lekowym*) nie pozwala na zastosowanie kolejnego leku bezpośrednio po zaprzestaniu terapii lekiem poprzednim z powodu nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Charakterystyka oraz wyniki porównania GUS względem UST po niepowodzeniu terapii UST przedstawiono uzupełniająco, wyłącznie w rozdziale 1.1 (załącznik).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

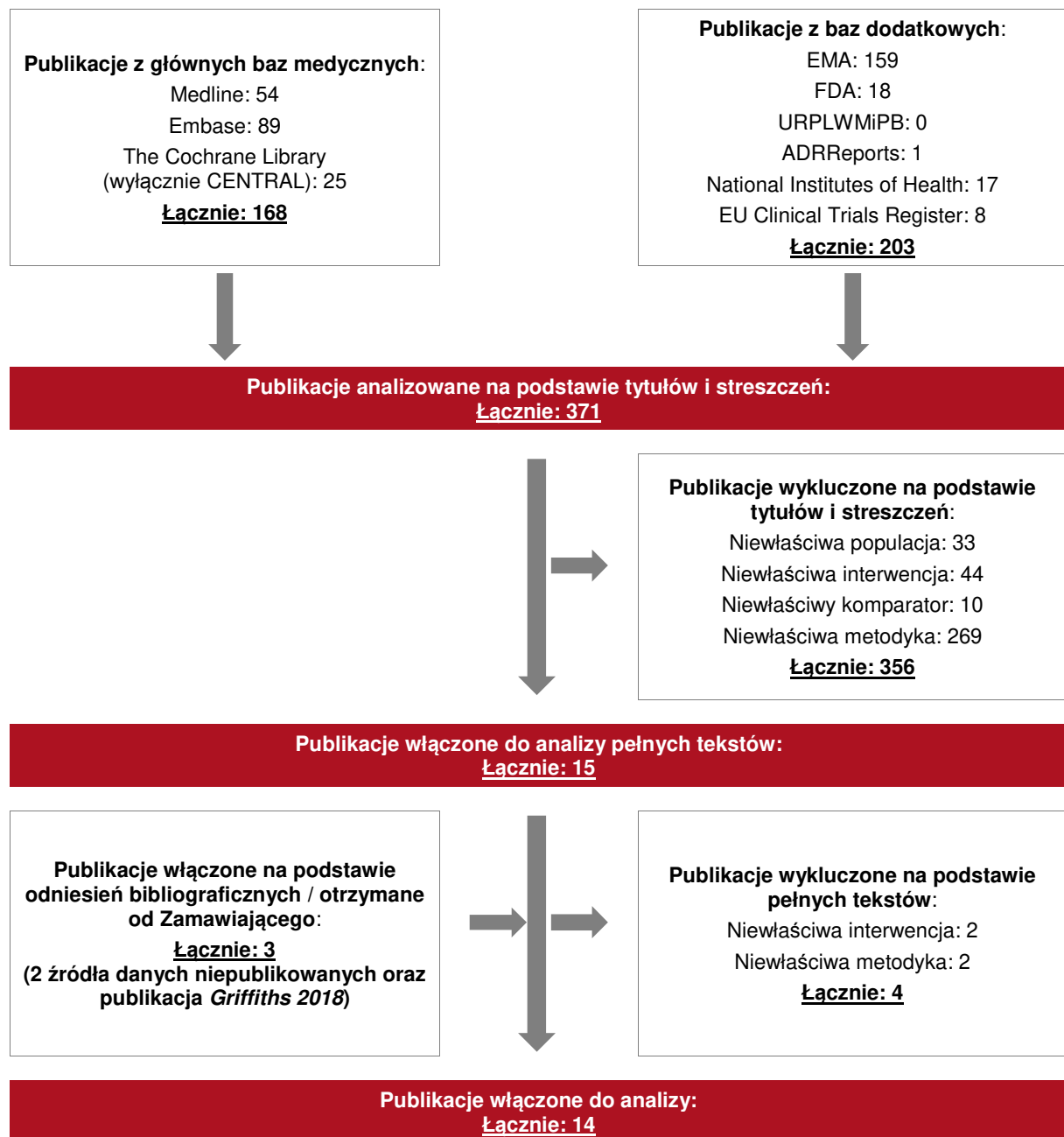
W wyniku tych wyszukiwań odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej stosowanej w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [47];
- ⊕ 1 publikację EMA - ChPL Tremfya® [49];
- ⊕ 1 publikację FDA 2017 [50];

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 badanie trwające w fazie rekrutacji chorych, 1 badanie zakończone nieopublikowane oraz 2 badania opublikowane (*VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* – wskazane powyżej), ale trwające (zakończenie obydwu badań planowane na lipiec 2020 roku). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.10.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.4.3.1. Badania włączone – wyszukiwanie uzupełniające dla badań GUS vs SEK lub IKS

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, CENTRAL) odnaleziono 23 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów ostatecznie do analizy włączono badanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Na potrzeby uzupełnienia opisów dotyczących metodyki badania i sposobu definiowania punktów końcowych wykorzystano dane pochodzące z *NCT03090100*.

Nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania GUS względem IKS.

Biorąc pod uwagę fakt, iż SEK i IKS są przedstawicielami klasy leków będących inhibitorami IL-17a, przedstawienie wyników badania bezpośrednio porównującego guselkumab względem jednego z nich daje podstawę do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie GUS względem klasy inhibitorów IL-17a.

3.5. III etap przeglądu – metaanaliza sieciowa

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [8] wskazano, że komparatorem dla guselkumabu są leki biologiczne stosowane obecnie w ramach *Programu lekowego*, tj. ADA, INF i UST.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Celem takiego postępowania było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem leków biologicznych zdefiniowanych jako komparatory oraz docelowo oszacowanie efektu wszystkich leków analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej względem wspólnej referencji, tak, aby następnie było możliwe na ich podstawie przeprowadzenie odpowiedniego modelowania, w ramach analizy ekonomicznej.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej oraz analizowanych opcji terapeutycznych: adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu.

Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących badań pierwotnych (CENTRAL). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, dla każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej.

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3.2.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej w III etapie przeglądu systematycznego włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniami *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*, włączonych w etapie II przeglądu systematycznego⁶.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> * dorośli * łuszczycyca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10) * chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) <ul style="list-style-type: none"> * lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, * lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycyca plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycyca

⁶ Badania *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* zidentyfikowane w etapie II wyszukiwania wykorzystano w głównej części analizy wyłącznie do oceny skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu, natomiast na potrzeby NMA należy rozważyć również wyniki porównania z placebo.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> * lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	inna niż plackowata
Interwencje	<p>Finansowane w Polsce w ramach <i>Programu lekowego</i> leki biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> * ADA w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie; * ETA w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnym. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień; * INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni; * UST w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4 a następnie co 12 tygodni. <p>Dawkowanie powyżej wskazanych leków biologicznych zgodne z ChPL</p>	Niezgodne z założonymi
Komparator	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> * Odpowiedź na leczenie (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100); * jakość życia (DLQI); * profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane). <p>Do metaanalizy włączano badania z okresem obserwacji 10-16 tygodni, co odpowiada indukcji odpowiedzi na leczenie⁷</p>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	<p>Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania obserwacyjne, badania jednoramiennne, abstrakty konferencyjne

⁷ W badaniach *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* dostępne są dane również w dłuższym okresie obserwacji, jednak metaanaliza sieciowa jest możliwa do przeprowadzenia wyłącznie w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie, który różni się w zależności od komparatora i zawiera w przedziale od 10 do 16 tygodni (ADA i ETA 12-16 tyg., INF 10-12 tyg, UST 12 tyg.)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 665 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

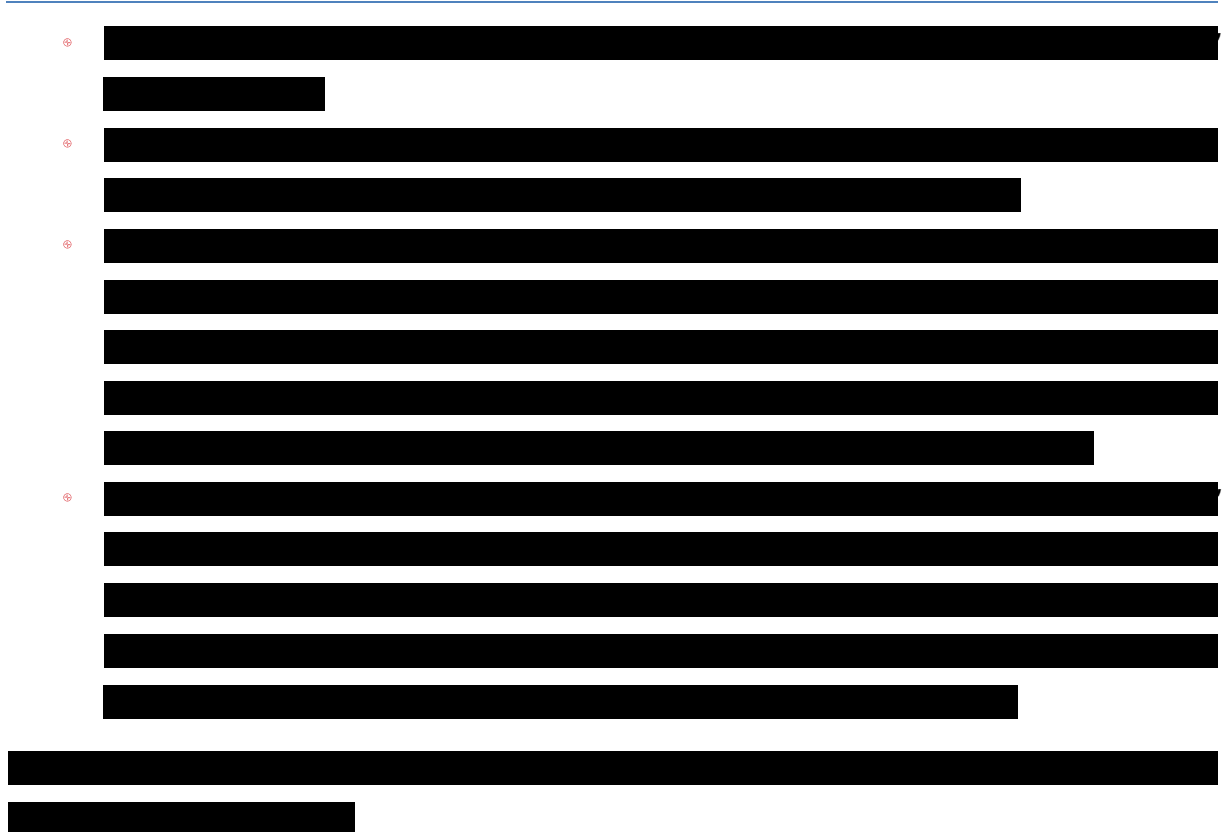
⊗ [Redacted text block]

⊗ [Redacted text block]

⊗ [Redacted text block]

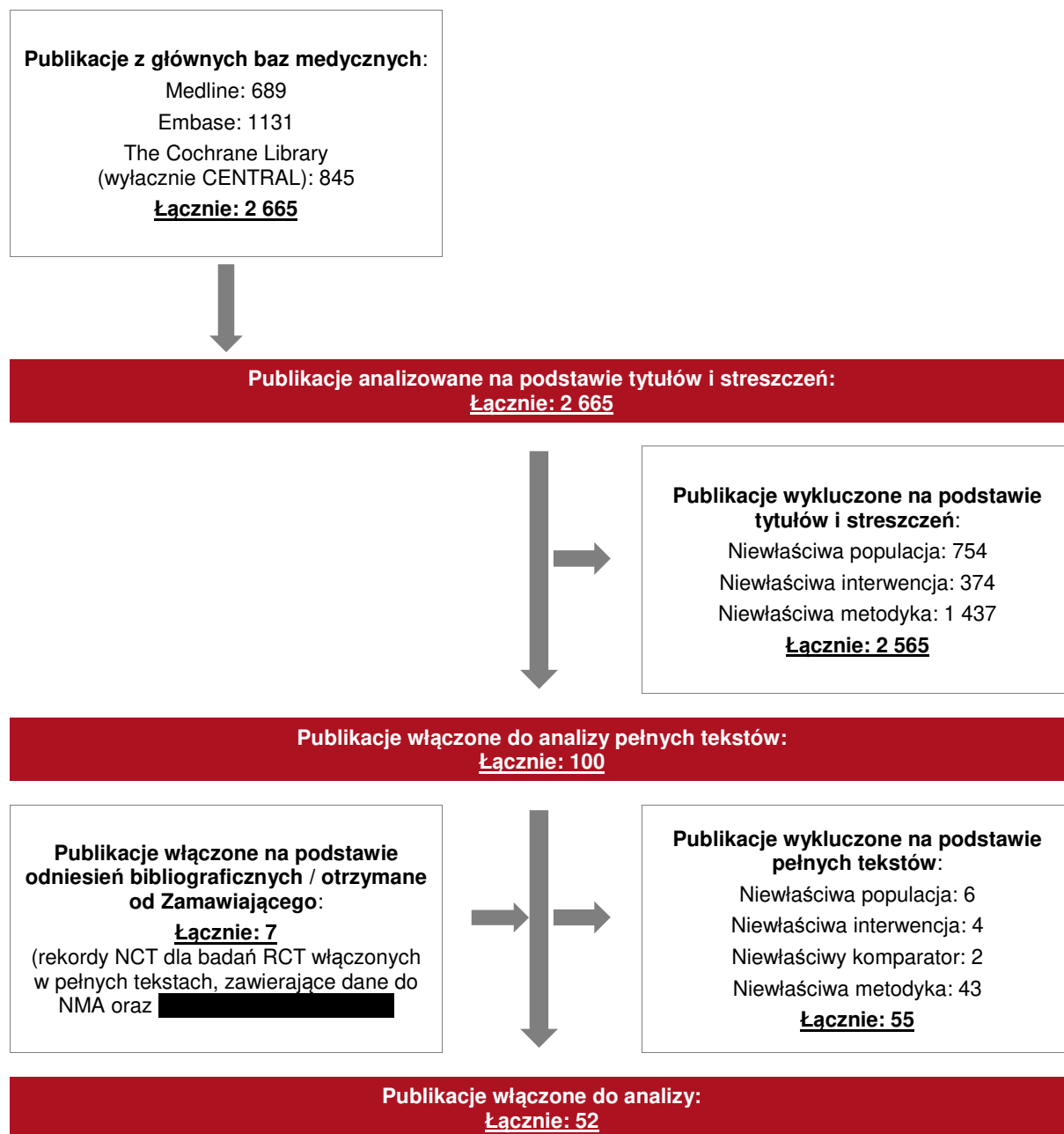
⊗ [Redacted text block]

⊗ [Redacted text block]



Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [12]. W załączniku 7.12 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 98 i Tabela 99).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [6].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [6]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.12 (Tabela 102).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [5] (Tabela 101 w załączniku 7.12).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Amin 2017*, *Howell 2017*, *Nakamura 2017* oraz *Sbidian 2017*.

Przegląd *Sbidian 2017* spełnia wszystkie z 5 kryteriów systematyczności Cook. Pozostałe 3 opracowania spełniają 4 na 5 możliwych kryteriów (w przeglądzie *Amin 2017* nie przedstawiono predefiniowanych kryteriów włączania i wykluczania dla badań klinicznych, natomiast w przeglądach *Howell 2017*, *Nakamura 2017* zabrakło krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii przegląd *Sbidian 2017* został zakwalifikowany do kategorii IA, natomiast pozostałe 3 przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB. Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył m.in. oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa zastosowania guselkumabu w leczeniu chorych na łuszczycę.

Oceny jakości powyższych przeglądów dokonano na podstawie skali AMSTAR 2. Wykazano, że przegląd *Sbidian 2017* jako jedyny jest opracowaniem wysokiej jakości. Pozostałe charakteryzują się bardzo niską jakością. Szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.6.

We wszystkich odnalezionych przeglądach uwzględniono wyniki badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*.

Celem przeglądów *Howell 2017* oraz *Nakamura 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii guselkumabem, natomiast przegląd *Amin 2017* traktował o zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko interleukinie 23: guselkumabu, tildrakizumabu i risankizumabu. Z kolei przegląd *Sbidian 2017* jest opracowaniem o najszerszym zakresie. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich leków stosowanych w praktyce klinicznej leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w tym guselkumabu) i na tej podstawie stworzenie rankingu tych terapii. W ramach tego przeglądu przeprowadzono metaanalizę sieciową, w wyniku której wykazano m.in. wyższą skuteczność:

- ⊗ każdej z analizowanych terapii vs placebo;
- ⊗ leków z grupy inhibitorów interleukin 12, 12/23 i 23 vs leki z grupy inhibitorów TNF- α ;
- ⊗ leków biologicznych vs leki systemowe niebiologiczne.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.5., a wyniki oceny ich jakości wg skali AMSTAR 2 w załączniku 7.6.

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono dwa badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo GUS względem ADA. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Ponadto autorzy badań wskazali, iż punkty końcowe takie jak IGA 0/1, PASI 90 oraz PASI 75 zostały dla porównania guselkumabu względem adalimumabu przetestowane również za pomocą hipotezy *non-inferiority*, jednak same wyniki przedstawiono w obydwu badaniach wyłącznie dla hipotezy *superiority*. W obydwu badaniach grupą kontrolną przez pierwszych 16 tygodni było również placebo.

Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Należy podkreślić, że badania *VOYAGE 1* i *2* są badaniami jeszcze nie zakończonymi. Do niniejszej analizy włączono publikacje pełnotekstowe, w których przedstawiono wyniki dla maksymalnie 48 tygodni w badaniu *VOYAGE 1* i dla 24 tygodni w badaniu *VOYAGE 2*, a następnie uzupełniono je o wyniki uzyskane dla GUS (faza otwarta badania) w dłuższych okresach obserwacji, tj. 52 i 100 tygodni w przypadku badania *VOYAGE 1* oraz 72 tygodni w przypadku badania *VOYAGE 2*. Zakończenie badań planowane jest na lipiec 2020 roku.

W badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* uczestniczyli dorośli chorzy ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik ≥ 3 pkt. w skali IGA; ≥ 12 pkt. w skali PASI oraz $\geq 10\%$ BSA) przez co najmniej 6 miesięcy, będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii. Większość uczestników badań została uprzednio poddana terapii miejscowej, fototerapii oraz konwencjonalnemu leczeniu systemowemu, a odsetek chorych poddanych terapii biologicznej wynosił około 20%, w związku z czym można traktować populację chorych uczestniczących w badaniach włączonych za zgodną z populacją wnioskowaną.

Liczebność populacji w obu badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* była wysoka i wynosiła odpowiednio 837 i 992 chorych.

W badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* chorzy przyjmowali guselkumab zgodnie z dawkowaniem rekomendowanym w *ChPL Tremfya*®.

W obydwu badaniach przez pierwszych 16 tygodni chorzy otrzymywali GUS, ADA lub PLC, a następnie chorzy otrzymujący placebo rozpoczęli terapię guselkumabem. W badaniu *VOYAGE 1* nie przeprowadzono powtórnej randomizacji i innych zmian w zakresie leczenia w dalszym okresie trwania badania, podczas gdy w badaniu *VOYAGE 2* po ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, która miała miejsce w 24 tygodniu nastąpiła rerandomizacja polegająca na tym, że chorzy zostali ponownie przydzielani do grupy otrzymującej GUS lub w PLC w zależności od odpowiedzi na leczenie. Chorzy, którzy uzyskali PASI 90 zostali ponownie zrandomizowani do grup otrzymujących GUS lub PLC, natomiast chorzy, którzy w 28. tygodniu leczenia nie osiągnęli wyniku PASI 90 kontynuowali terapię GUS co 8 tygodni. W przypadku utraty $\geq 50\%$ wyniku w skali PASI w 28. tygodniu chorzy ponownie otrzymywali GUS co 8 tygodni.

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.12.2019.KD.9 do analizy włączono uzupełniająco

[Redacted text]

[Redacted content]

Jak wskazano w rozdziale 3.4.3., do analizy włączono również uzupełniająco badanie randomizowane *NAVIGATE*, w którym przeprowadzono porównanie guselkumabu względem ustekinumabu u chorych, u których po 16 tygodniach terapii ustekinumabem stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na leczenie. Charakterystykę oraz zestawienie wyników przedstawiono w załączniku, w rozdziale 1.1.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.7.).

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy bezpośrednio porównujących GUS względem SEK i ADA

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja GUS	Komparator
VOYAGE 1	<p>Badanie randomizowane, III fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (<i>non-inferiority</i> w stosunku do wybranych punktów końcowych)</p>	Skala Jadad: 5/5	<u>48 tyg.</u>	<p>Dorośli chorzy ze zdiagnozowanym łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (≥3 pkt. w skali IGA, ≥12 pkt. w skali PASI, ≥10% BSA) przez co najmniej 6 miesięcy, którzy są kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii.</p> <p>Większość chorych uprzednio leczona miejscowo i z zastosowaniem konwencjonalnej terapii systemowej.</p> <p>Chorzy poddani uprzednio terapii biologicznej: ok. 20%</p>	<p>Grupa badana GUS: N= 329</p> <p>Grupa badana ADA: N= 334</p> <p>Grupa kontrolna: N= 174</p>	<p><u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4. i 12. tyg., a następnie co 8 tyg.</p>	<p><u>ADA</u> s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. aż do 47 tyg.</p> <p><u>PLC</u> podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać GUS w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja GUS	Komparator
VOYAGE 2	<p>Badanie randomizowane, III fazy, podwójnie zaślepiene, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (<i>non-inferiority</i> w stosunku do wybranych punktów końcowych)</p>	Skala Jadad: 5/5	24 tyg.	<p>Dorośli chorzy ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (≥ 3 pkt. w skali IGA, ≥ 12 pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) przez co najmniej 6 miesięcy, którzy są kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii.</p> <p>Większość chorych uprzednio leczona miejscowo i z zastosowaniem konwencjonalnej terapii systemowej.</p> <p>Chorzy poddani uprzednio terapii biologicznej: ok. 20%</p>	<p>Grupa badana GUS: N= 496</p> <p>Grupa badana ADA: N= 248</p> <p>Grupa kontrolna: N= 248</p>	<p><u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4., 12. i 20. tyg. W 28. tygodniu ponowny przydział do grup otrzymujących PLC lub GUS w dawce 100 mg co 8 tygodni</p>	<p><u>ADA</u> s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. aż do 23. tyg.</p> <p><u>PLC</u> podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja GUS	Komparator
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*przedstawiono dane dla najdłuższego okresu obserwacji, dla którego przedstawiono wyniki dla porównania GUS vs ADA w publikacjach pełnotekstowych

**brak możliwości pełnej oceny wiarygodności publikacji ze względu na formę publikacji (poster konferencyjny)

3.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach (publikacja do badania, abstrakt konferencyjny, ChPL lub inne) w analizie zamieszczano tylko dane najwyższej wiarygodności.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ **odpowiedź na leczenie:**
 - ⊗ oceniana w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100);
- ⊕ **aktywność choroby:**
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali IGA;
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali ss-IGA;
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali f-PGA;
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali hf-PGA;
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali NAPSI.
- ⊕ **ocena jakości życia:**
 - ⊗ oceniana w skali DLQI;
 - ⊗ oceniana w skali PSSD;
 - ⊗ oceniana w skali SF-36.
- ⊕ **bezpieczeństwo:**
 - ⊗ zdarzenia/działania niepożądane;
 - ⊗ zgony.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (NNT, ang. *number needed-to-treat*) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia

danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 5.) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 6).



Tabela 5.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy


Punkt końcowy		VOYAGE 1	VOYAGE 2	
Odpowiedź na leczenie PASI	PASI 75	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 48 tyg., 52 tyg., 100 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
	PASI 90	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 48 tyg., 52 tyg., 100 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg. i 72 tyg.	
	PASI 100	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 48 tyg., 100 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
Jakość życia	DLQI	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 48 tyg. i 100 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
	PSSD	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 48 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
	Wynik w skali SF-36 w zakresie zdrowia fizycznego i psychicznego	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
Aktywność choroby	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali IGA	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg., 48 tyg., 52 tyg., 100 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali ss-IGA	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 48 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	

Punkt końcowy		VOYAGE 1	VOYAGE 2	
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali f-PGA	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 48 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali hf-PGA	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 48 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali NAPSI	Oceniano w czasie 16 tyg., 24 tyg. oraz 48 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 24 tyg.	
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 48 tyg.	Oceniano w czasie 16 tyg. oraz 28 tyg.	
Zgony		Oceniano w czasie 48 tyg. i 100 tyg.	Oceniano w czasie 48 tyg.	


*oceniano wyłącznie domenę psychiczną

Tabela 6.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź PASI				
PASI 75	VOYAGE 1 <i>(Blauvelt 2017)</i>	Wskaźnik PASI – uwzględnia nasilenie zaczerwienienia, nacieczenia i złuszczenia oraz rozległość zmian skórnych, wartość wskaźnika może wahać się od 0 do 72 (0 oznacza brak zmian) [14]. PASI 75 definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.	Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	VOYAGE 2 <i>(Reich 2017)</i>			
				
PASI 90	VOYAGE 1 <i>(Blauvelt 2017)</i>	Pierwszorzędowy punkt końcowy. PASI 90 definiowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.	Im większa częstość występowania PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	VOYAGE 2 <i>(Reich 2017)</i>			
				


Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PASI 100	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	PASI 100 definiowano jako całkowite wyleczenie zmian łuszczycowych.	Im większa częstość występowania PASI 100 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. Osiągnięcie wyniku PASI 100 wskazuje na całkowite wyeliminowanie zmian łuszczycowych na skórze, w związku z czym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	VOYAGE 2 (Reich 2017)			
				
Jakość życia				
SF-36	VOYAGE 2 (Reich 2017)	Kwestionariusz SF-36 (wersja 2) jest samodzielnie wypełniany przez chorego i stanowi narzędzie służące do oceny wpływu choroby na całkowitą jakość życia chorego. Składa się z 36 pytań w 8 domenach: funkcjonowanie fizyczne, ból, zdrowie ogólne i psychiczne, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie fizyczne i emocjonalne. W analizach wykorzystywany jest wynik znormalizowany (kalibracja - 50 wynik średni, 10 odchylenie standardowe). Wyższy wynik oznacza wyższy poziom funkcjonalności. Domena funkcjonowanie fizyczne ocenia ograniczenia chorego w wykonywaniu czynności fizycznych związane z problemami zdrowotnymi. PCS jest sumą 4 domen: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, dolegliwości bólowe i ograniczenia fizyczne [15]. MCS jest sumą 4 domen: zdrowie psychiczne, witalność, funkcjonowanie społeczne oraz ograniczenia emocjonalne [16].	Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im większa poprawa wyniku tym większa skuteczność leczenia.	Najmniejsza istotna klinicznie poprawa oceny PCS oraz MCS według kwestionariusza SF-36 wynosi 2,5-5,0 punktów. W ramach poszczególnych podskal zmianę wyniku o 5-10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [17]. Za najmniejszą istotną klinicznie poprawę oceny stanu zdrowia fizycznego i psychicznego w badaniach przyjęto 2,5 pkt.
PSSD	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	Dzienniczek choroby prowadzony przez chorych oceniający objawy łuszczycy w skali podmiotowej (świąd, napięcie skóry, pieczenie, kłucie, ból) oraz przedmiotowej (suchość skóry, pęknięcie, złuszczenie,	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PSSD względem wartości	Minimalna istotna klinicznie poprawa dla wyniku w skali PSSD ogółem wynosi 40 punktów. [19]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	VOYAGE 2 (Reich 2017)	złuszczenie płatkami, zaczerwienienie, krwawienie) w zakresie od 0 do 10. Wyższa ocena wskazuje na cięższe nasilenie choroby	początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	W ramach poszczególnych podskal zmianę wyniku o 3-5 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie różnicę.
DLQI	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	Skalą oceniającą jakość życia pacjentów chorujących na łuszczycę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde pytanie jest punktowana od 0 do 3 [17]	Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna istotna klinicznie różnica dla skali DLQI wynosi 3 do 5 punktów. W badaniach dla łuszczycy, przeprowadzonych dla 147 chorych wykazano, że MCID = 3,2 jest już istotne klinicznie [18]. W przedstawionych badaniach za MCID przyjęto redukcję wyniku DLQI ≥ 5. Wynik jakości życia jest istotny klinicznie.
	VOYAGE 2 (Reich 2017)			
Aktywność choroby				
NAPSI	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	Skala ta jest wykorzystywana do oceny nasilenia zmian łuszczycowych w obrębie paznokci. Wskaźnik opiera się na ocenie płytki paznokcia i wału paznokciowego. Każdy paznokieć dzieli się linią poziomą i pionową na cztery kwadranty i następnie ocenia się każdy z nich. Zaburzenia macierzy paznokcia opisuje się jako: naparstkowanie, leukonychię, kruchość płytki, czerwone plamki na obłączku. Do zaburzeń łożyska paznokcia zalicza się: onycholizę, hiperkeratozę podpaznokciową, plamy olejowe, linijne krwawienia. Za każdy objaw obecny w danym kwadrancie przydzielany jest 1 punkt. Istnieje kilka wariantów badania, w najdokładniejszym z nich, w przypadku łącznej oceny paznokci dłoni i stóp, NAPSI może maksymalnie wynosić 640 punktów [17].	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali NAPSI względem wartości początkowych oznacza poprawę.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik NAPSI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	VOYAGE 2 (Reich 2017)			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nasilenie choroby w skali IGA	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy. Pięciostopniowa skala o zakresie od 0 do 4 oceniająca zmiany skórne:</p> <p>0 – czysty 1 – minimalny 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 ciężki.</p> <p>Skala łączy ocenę nasilenia trzech głównych oznak: rumień, wielkość oraz wysokość skórnych zmian łuszczycowych</p>	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali IGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik IGA wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	VOYAGE 2 (Reich 2017)			
				
Nasilenie choroby w skali ss-IGA	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	<p>Pięciostopniowa skala o zakresie od 0 do 5 oceniająca zmiany skórne na skórze głowy:</p> <p>0 – brak choroby 1 – bardzo łagodne nasilenie choroby 2 – łagodne nasilenie choroby 3 – umiarkowane nasilenie choroby 4 – ciężkie nasilenie choroby.</p> <p>Skala łączy ocenę nasilenia trzech głównych oznak: rumień, wielkość oraz łuskowatość skórnych zmian łuszczycowych na skórze głowy</p>	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali ss-IGA względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik ss-IGA wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	VOYAGE 2 (Reich 2017)			
Nasilenie choroby w skali f-PGA	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	<p>Pięciostopniowa skala o zakresie od 0 do 4 oceniająca stan ogólny paznokci:</p> <p>0 – czysty 1 – minimalny 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 ciężki.</p> <p>Skala łączy ocenę nasilenia trzech głównych oznak: rumień, wielkość oraz wysokość skórnych zmian łuszczycowych</p>	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali f-PGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik f-PGA wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	VOYAGE 2 (Reich 2017)			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Nasilenie choroby w skali hf-PGA</p>	<p>VOYAGE 1 <i>(Blauvelt 2017)</i></p>	<p>Pięciostopniowa skala o zakresie od 0 do 4 oceniająca zmiany na skórze dłoni i stóp:</p> <p>0 – czysty 1 – prawie czysty 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 – ciężki.</p>	<p>Ujemna wartość zmiany wyniku w skali hf-PGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik hf-PGA wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<p>VOYAGE 2 <i>(Reich 2017)</i></p>	<p>Skala łączy ocenę nasilenia trzech głównych oznak: rumień, wielkość oraz wysokość skórnych zmian łuszczycowych</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA.</p> <p>Według Cochrane Handbook [6] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊕ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem ⊕ możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem ⊕ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [3]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>VOYAGE 2 (Reich 2017)</p>	<p>⊕ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <p>⊕ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <p>⊕ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <p>⊕ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <p>⊕ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</p> <p>⊕ 5 - śmiertelny.</p>		
	<p></p>	<p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <p>⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</p> <p>⊕ umiarkowane;</p> <p>⊕ łagodne.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zgony	VOYAGE 1 <i>(Blauvelt 2017)</i>	Ciężkie zdarzenie niepożądane.	Im więcej zgonów wśród badanych, tym lek mniej bezpieczny.	Zgony są istotne klinicznie.
	VOYAGE 2 <i>(Reich 2017)</i>			

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania guselkumabu względem adalimumabu, sekukinumabu oraz placebo oceniono według zaleceń GRADE [5].

Jakość danych z pełnotekstowych publikacji do badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* oceniono jako wysoką. Są to badania jest randomizowane, podwójnie zaślepione. Metodyka badań nie budzi zastrzeżeń. Nie odnotowano błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych jest udokumentowana.

Jakość danych dotyczących

[Redacted text block]

Zdecydowano o obniżeniu jakości danych pochodzących z badania *VOYAGE 2* do oceny średniej dla okresu obserwacji powyżej 24 tygodnia, ponieważ po tym okresie chorych ponownie zrandomizowano. Jakość danych obniżono do średniej również w przypadku danych pochodzących z publikacji *Gordon 2018*, w której przedstawiono łączne wyniki dla badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*. Z kolei dane niepublikowane uznano za dane niskiej jakości.

Homogeniczność badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* oceniono jako wysoką (szczegóły oceny znajdują się w rozdziale 3.8.4). W związku z tym jakość danych uzyskanych w wyniku metaanalizy wyników pochodzących z publikacji pełnotekstowych również uznano za wysoką. Dodatkowo jakość danych obniżano o 1 punkt, gdy dla danego punktu końcowego wykazano heterogeniczność wyniku metaanalizy tych badań ($I^2 > 50\%$).

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna (m.in. odpowiedź na leczenie, jakość życia, ocena aktywności choroby, ocena profilu bezpieczeństwa), ponieważ są one kluczowe w ocenie skuteczności terapii w leczeniu chorych na łuszczycę oraz mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

3.8.4. Ocena homogeniczności

Ocenie homogeniczności poddano 2 badania randomizowane włączone do niniejszej analizy: badanie *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*.

Na potrzeby metaanaliz niezbędna jest homogeniczność badań co najmniej w okresie pierwszych 24 tygodni i homogeniczność tą oceniono jako wysoką. Nie jest możliwe przeprowadzenie metaanaliz wyników analizowanych badań w późniejszym okresie obserwacji, ze względu na powtórzną randomizację chorych zastosowaną w badaniu *VOYAGE 2*.

W analizowanych badaniach odnotowano zbieżność populacji pod względem stopnia nasilenia choroby, uprzedniego leczenia czy czasu trwania choroby. Nie odnotowano istotnych różnic w liczebności chorych biorących udział w badaniach, a tym samym homogeniczność populacji oceniono jako wysoką.

Badania *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* są wieloośrodkowymi badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi z grupą kontrolną. Homogeniczność badań pod względem metodyki w okresie 16 tygodni oceniono jako wysoką.

W badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* jako interwencję badaną GUS chorzy otrzymywali podskórnie w dawce 100 mg w tyg. 0. i 4. a następnie co 8 tygodni. Na tej podstawie wykazano wysoką homogeniczność względem zastosowanej interwencji. Nie stwierdzono również rozbieżności w odniesieniu do grup kontrolnych. W obydwu badaniach przeprowadzono bowiem porównanie względem adalimumabu oraz placebo. Wysoką homogeniczność odnotowano także w przypadku ocenianych punktów końcowych.

Podsumowując, homogeniczność badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* oceniono jako wysoką. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność	
		VOYAGE 1			VOYAGE 2				
		Grupa badana (GUS)	Grupa kontrolna (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (GUS)	Grupa kontrolna (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)		
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	329	334	174	496	248	248	Wysoka	
	Liczba mężczyzn (%)	240 (72,9)	249 (74,6)	119 (68,4)	349 (70,4)	170 (68,5)	173 (69,8)	Wysoka	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	43,9 (12,74)	42,9 (12,58)	44,9 (12,90)	43,7 (12,2)	43,2 (11,9)	43,3 (12,4)	Wysoka	
	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	29,7 (6,22)	29,8 (6,48)	28,9 (6,89)	29,6 (6,5)	29,6 (6,6)	29,6 (6,6)	Wysoka	
	Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]	17,9 (12,27)	17,0 (11,27)	17,6 (12,44)	17,9 (12,0)	17,6 (11,7)	17,9 (11,9)	Wysoka	
	Rasa	Biała	262 (79,6)	277 (82,9)	145 (83,3)	408 (82,3)	200 (80,6)	206 (83,1)	Wysoka
		Czarna	6 (1,8)	8 (2,4)	3 (1,7)	6 (1,2)	5 (2,0)	8 (3,2)	Wysoka
		Azjatycka	51 (15,5)	47 (14,1)	23 (13,2)	72 (14,5)	37 (14,9)	27 (10,9)	Wysoka
	BSA, średnia (SD) [%]	28,3 (17,10)	28,6 (16,66)	25,8 (15,93)	28,5 (16,4)	29,1 (16,7)	28,0 (16,5)	Wysoka	
	Wynik w skali PASI (0-72 pkt.), średnia (SD)	22,1 (9,49)	22,4 (8,97)	20,4 (8,74)	21,9 (8,8)	21,7 (9,0)	21,5 (8,0)	Wysoka	
Wynik w skali DLQI (0-30 pkt.), średnia (SD)	14,0 (7,48) / N=322	14,4 (7,29) / N=328	13,3 (7,12) / N=170	14,7 (6,9) / N=495	15,0 (6,9) / N=247	15,1 (7,2) / N=248	Wysoka		

Cecha			Porównywane badania						Homogeniczność
			VOYAGE 1			VOYAGE 2			
			Grupa badana (GUS)	Grupa kontrolna (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (GUS)	Grupa kontrolna (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	
Wcześniejsze terapie, n (%)	Terapia miejscowa	299 (90,9)	309 (92,8)	154 (88,5)	477 (96,2)	237 (96,0)	233 (94,0)	Wysoka	
	Fototerapia	188 (57,3)	180 (53,9)	86 (49,4)	293 (59,1)	135 (54,7)	137 (55,2)	Wysoka	
	Konwencjonalne leczenie systemowe	210 (63,8)	215 (64,4)	92 (52,9)	331 (66,7)	159 (64,1)	149 (60,1)	Wysoka	
	Leki biologiczne	71 (21,6)	70 (21,0)	34 (19,5)	101 (20,4)	49 (19,8)	54 (21,8)	Wysoka	
Interwencja		<u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4. i 12. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg.	<u>ADA</u> s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. do 47 tyg.	<u>PLC</u> podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym <u>PLC</u> zaczęto podawać <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg.	<u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4., 12. i 20. tyg.	<u>ADA</u> s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. do 23. tyg.	<u>PLC</u> podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym <u>PLC</u> zaczęto podawać <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg.	Wysoka	
Wspólne punkty końcowe		Odpowiedź PASI w 16. i 24. tygodniu						Wysoka	
		IGA w 16. i 24. tygodniu							
		IGA w 16. i 24. tygodniu							
		ss-IGA w 16. i 24. tygodniu							
		f-PGA w 16. i 24. tygodniu							
		hf-PGA w 16. i 24. tygodniu							
		Odpowiedź NAPSI w 16. i 24. tygodniu							

Cecha		Porównywane badania					Homogeniczność	
		VOYAGE 1			VOYAGE 2			
		Grupa badana (GUS)	Grupa kontrolna (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (GUS)	Grupa kontrolna (ADA)		Grupa kontrolna (PLC)
		DLQI w 16. i 24. Tygodniu						
		PSSD w 16. i 24. Tygodniu						
		SF-36 w 16. i 24. Tygodniu						
		Zgony w 48. Tygodniu						
		Zdarzenia niepożądane w 16. Tygodniu						
		Ciężkie zdarzenia niepożądane w 16. Tygodniu						
Metodyka badania	Randomizacja	Tak; randomizacja blokowa, przydział do grup GUS, PLC, ADA w stosunku 2:1:2			Tak; randomizacja blokowa, przydział do grup GUS, PLC, ADA w stosunku 2:1:1, powtórna randomizacja została przeprowadzona w 28. tyg. w grupie chorych przydzielonych do grupy GUS w 0. tyg., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 w 28. tyg. – byli oni przydzielani do grup GUS (leczenie podtrzymujące) i PLC (odstawienie leczenia) w stosunku 1:1		Wysoka ⁸	
	Zaślepienie	Tak, podwójne			Tak, podwójne		Wysoka	
	Liczba ośrodków	101			115		Wysoka	
	Ocena w skali Jadad	5/5			5/5		Wysoka	

⁸ wysoka homogeniczność w okresie pierwszych 24 tygodni

3.8.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [8] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.13);
- ⊕ nie uwzględniano wyników, dla których autorzy publikacji nie przedstawili danych na temat istotności statystycznej i jednocześnie były one niewystarczające do przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

3.8.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *VOYAGE 1*, *VOYAGE 2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.12 (Tabela 102).

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędów wynikających z selekcji oraz związanych z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających związanych ze znajomością interwencji oraz oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych badaniach.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.



Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	VOYAGE 1		VOYAGE 2	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali przydzieleni do grup za pomocą randomizacji blokowej.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali przydzieleni do grup za pomocą randomizacji blokowej.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Tak	Niskie ryzyko błędu	Tak	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Badanie podwójnie zaślepienie. Brak opisu metody zaślepienia.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	VOYAGE 1		VOYAGE 2	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.9. Badania włączone do metaanalizy sieciowej (NMA)

3.9.1. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 [Redacted footnote text]

		[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]
I	[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]															
		[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]	[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]	[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]	[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]	[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]					

3.9.2. Punkty końcowe

W ramach metaanalizy sieciowej analizie poddano punkty końcowe oceniane w badaniach dla guselkumabu, będące kluczowymi z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem pozostałych komparatorów efektami zdrowotnymi:

- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 50;
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 75;
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 90;
- ⊕ odpowiedź na leczenie PASI 100
- ⊕ ocena jakości życia DLQI;
- ⊕ ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane).

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 14-Tabela 17) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 18).

[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]

		<p>[REDACTED]</p>		

		<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		

3.9.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych włączonych do NMA przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.12 (Tabela 102).

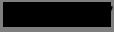
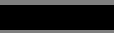


Ryzyko występowania błędów systematycznych w większości przypadków określono jako niskie. W przypadku części z badań, dla niektórych elementów oceny wskazano niejasne ryzyko błędu. Wynikało to najczęściej z braku wystarczająco dokładnego opisu. W nielicznych przypadkach ryzyko określono jako wysokie, jednak przypadki te nie powinny mieć istotnego wpływu na ostateczną ocenę wiarygodności uzyskanych wyników.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
██████	Green	Green	Green	Green	Green	Green
██████	Green	Yellow	Green	Green	Green	Yellow
██████	Green	Yellow	Green	Green	Red	Yellow
██████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
██████	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
██████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
██████	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green
██████	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
██████	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
██████████	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
██████	Green	Green	Red	Green	Green	Green
██████████	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Green	Green	Green	Green	Green
██████	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
██████	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
██████████	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
██████████	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
						
						
						
						

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników oraz metodyka NMA

3.10.1. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Dla wspólnych punktów końcowych z badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* wykonano metaanalizy. Dane cząstkowe wykorzystane do tego celu przedstawiono w formie tabelarycznej wraz z wykresami typu *forest plot* w załączniku 7.1.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 20.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie PASI 100), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie odpowiedź na leczenie PASI 100 16 tygodniu w badaniu *VOYAGE 1* parametr OR wyniósł 2,90 (95% CI: 2,02; 4,17), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych guselkumabem jest 2,90 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,20 (95% CI: 0,14; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 20% większe w grupie leczonej guselkumabem, niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu guselkumabem zamiast zastosować leczenie adalimumabem, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie PASI 100. Niska wartość parametru NNT, tj. poniżej 10, świadczy o dużej sile interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10.2. Metodyka NMA

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10

11

[Redacted footnote content]

[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 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]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI w 12 i 48 tygodniu leczenia

Nasilenie choroby		Wskaznik PASI				Kryteria		Odpowiedź	
0-2	3-7	≤ 2	≤ 3	≤ 4	≤ 5	≤ 6	≤ 7	≤ 8	≤ 9
[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]									
*									

3.11.2. Aktywność choroby

3.11.2.1. Zmiana nasilenia choroby w skali IGA

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali IGA w 48 tygodniu leczenia

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]								

*

3.12. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu względem sekukinumabu

Według Cochrane Handbook [6] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych rozdziałach przedstawiono ocenę bezpieczeństwa guselkumabu względem sekukinumabu na podstawie [REDACTED]

3.12.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

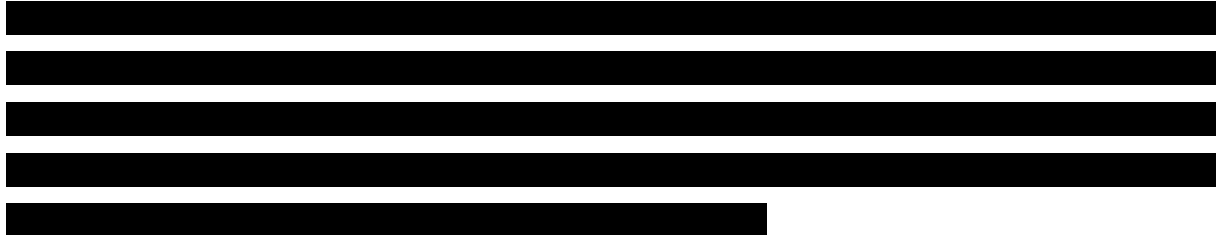
[REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 24.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

[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]									

3.12.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

The table content is completely redacted with black bars.

W odniesieniu do pozostałych zaburzeń stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

[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]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted] ¹²	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] ¹³	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹² [Redacted]

¹³ [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]											

3.13. Ocena skuteczności guselkumabu względem adalimumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) została przeprowadzona na podstawie wyników badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*.

Wyniki porównania względem PLC zostaną wykorzystane wyłącznie na potrzeby metaanalizy sieciowej.

Przeanalizowano wyniki pochodzące z badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*. Do analizy włączono również publikację *EMA 2017*, z której dane przedstawiano wyłącznie wtedy, gdy nie zostały one przedstawione w publikacjach pełnotekstowych dla badań włączonych.

Oceny skuteczności GUS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ **odpowiedź na leczenie:**
 - ⊗ oceniana w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100);
- ⊕ **aktywność choroby:**
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali IGA;
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali ss-IGA
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali f-PGA
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali hf-PGA
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali NAPSİ;
- ⊕ **ocena jakości życia:**
 - ⊗ oceniana w skali DLQI;
 - ⊗ oceniana w skali PSSD;
 - ⊗ oceniana w skali SF-36.

Analiza skuteczności dla wyżej wymienionych punktów końcowych została przeprowadzona dla okresu obserwacji 16 tygodni, w którym oceniana była indukcja odpowiedzi na leczenie oraz dla maksymalnych okresów obserwacji, dla których wyniki analizowane były w porównaniu z adalimumabem, tj. 48 tygodni (badanie *VOYAGE 1*) oraz 24 tygodnie (badanie *VOYAGE 2*).

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania GUS vs ADA do maksymalnie 48 tygodni przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Wyniki skuteczności w okresie 52 i 100 tygodni z badania *VOYAGE 1* oraz 72 tygodni z badania *VOYAGE 2* dla guselkumabu zostały przedstawione na podstawie danych niepublikowanych, w rozdziale 3.16.

3.13.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

Na podstawie metaanaliz danych pochodzących z badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* dla okresów obserwacji wynoszących odpowiednio 16 i 24 tygodni wykazano, że znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych poddanych terapii guselkumabem w porównaniu z adalimumabem uzyskuje odpowiedź PASI 100, PASI 90 i PASI 75. Wyniki te świadczą o wysokim odsetku chorych osiągających odpowiedź na leczenie przy zastosowaniu analizowanej interwencji. Na podstawie wartości NNT można wnioskować o dużej sile analizowanej interwencji.

Wyniki badania *VOYAGE 1* uzyskane w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni również wskazują na istotną statystycznie przewagę guselkumabu nad adalimumabem w zakresie odpowiedzi na leczenie. Należy podkreślić, że w przypadku wyniku PASI 100 i PASI 90, odsetek chorych w grupie GUS, u których odnotowano odpowiedź na leczenie jest wyższy niż po 16 i 24 tygodniach. Również w odniesieniu do tych wyników można wnioskować o dużej sile analizowanej interwencji.

W badaniu *VOYAGE 1* podgrupa chorych z wynikami w skali PSSD na początku badania otrzymała zbliżone wyniki do populacji ogółem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem oraz populacji chorych z wynikiem w skali PSSD w warunkach początkowych leczenia

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
PASI 100											
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	123 (37,4)	329	57 (17,1)	334	2,90 (2,02; 4,17)	0,20 (0,14; 0,27)	5 (4; 8)	TAK	
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			169 (34,1)	496	51 (20,6)	248	2,00 (1,39; 2,86)	0,14 (0,07; 0,20)	8 (5; 15)	TAK	
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			292 (35,4)	825	108 (18,6)	582	2,41 (1,67; 3,47)	0,17 (0,10; 0,24)**	6 (5; 10)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24		146 (44,4)	329	83 (24,9)	334	2,41 (1,73; 3,36)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (4; 9)	TAK	
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			219 (44,2)	496	66 (26,6)	248	2,18 (1,56; 3,04)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)	TAK	
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			365 (44,2)	825	149 (25,6)	582	2,29 (1,81; 2,90)	0,19 (0,14; 0,24)	6 (5; 8)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		156 (47,4)	329	78 (23,4)	334	2,96 (2,12; 4,13)	0,24 (0,17; 0,31)	5 (4; 6)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Papp 2018)</i>	16		Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania	91 (36,5)	249	48 (17,5)	274	2,71 (1,81; 4,06)	0,19 (0,12; 0,27)	6 (4; 9)	TAK
	24			107 (43,0)	249*	67 (24,5)	274	2,33 (1,60; 3,38)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
	48	117 (47,0)		249*	66 (24,1)	274	2,79 (1,93; 4,05)	0,23 (0,15; 0,31)	5 (4; 7)	TAK	
PASI 90											
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	241 (73,3)	329	166 (49,7)	334	2,77 (2,00; 3,84)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK	
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			347 (70,0)	496	116 (46,8)	248	2,65 (1,93; 3,63)	0,23 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK	
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			588 (71,3)	825	282 (48,5)	582	2,71 (2,16; 3,40)	0,23 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24		264 (80,2)	329	177 (53,0)	334	3,60 (2,55; 5,09)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK	
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			373 (75,2)	496	136 (54,8)	248	2,50 (1,81; 3,45)	0,20 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			637 (77,2)	825	313 (53,8)	582	2,98 (2,08; 4,27)	0,24 (0,19; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		251 (76,3)	329	160 (47,9)	334	3,50 (2,51; 4,88)	0,28 (0,21; 0,35)	4 (3; 5)	TAK
VOYAGE 1 (Papp 2018)	16	Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania	185 (74,3)	249	136 (49,6)	274	2,93 (2,03; 4,25)	0,25 (0,17; 0,33)	4 (4; 6)	TAK
	24		202 (81,1)	249*	143 (52,2)	274	3,94 (2,65; 5,85)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
	48		192 (77,1)	249*	134 (48,9)	274	3,52 (2,41; 5,14)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
PASI 75										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	Ogółem	300 (91,2)	329	244 (73,1)	334	3,82 (2,43; 5,99)	0,18 (0,12; 0,24)	6 (5; 9)	TAK
VOYAGE 2 (Reich 2017)			428 (86,3)	496	170 (68,5)	248	2,89(1,99; 4,18)	0,18 (0,11; 0,24)	6 (5; 10)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			728 (88,2)	825	414 (71,1)	582	3,27 (2,45; 4,34)	0,18 (0,14; 0,22)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24		300 (91,2)	329	241 (72,2)	334	3,99 (2,55; 6,26)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK
VOYAGE 2 (Reich 2017)			442 (89,1)	496	176 (71,0)	248	3,35 (2,26; 4,96)	0,18 (0,12; 0,24)	6 (5; 9)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			742 (89,9)	825	417 (71,6)	582	3,64 (2,71; 4,89)	0,19 (0,14; 0,23)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		289 (87,8)	329	209 (62,6)	334	4,32 (2,90; 6,43)	0,25 (0,19; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
VOYAGE 1 (Papp 2018)	16		Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania	232 (93,2)	249	201 (73,4)	274	4,96 (2,83; 8,68)	0,20 (0,14; 0,26)	5 (4; 8)
	24	231 (92,8)		249*	198 (72,3)	274	4,93 (2,85; 8,52)	0,21 (0,14; 0,27)	5 (4; 8)	TAK
	48	223 (89,6)		249*	171 (62,4)	274	5,17 (3,22; 8,30)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg. oraz wyniku metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 dla podgrupy ogółem dla 16 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna										

*chorzy, którzy przeszli z grupy PLC do grupy GUS w lub po 16. tyg. badania

**metaanaliza przeprowadzona metodą efektów losowych

3.13.2. Aktywność choroby

3.13.2.1. Zmiana nasilenia choroby w skali IGA

Zmiana nasilenia objawów łuszczycy była oceniana w skali IGA i stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w obydwu analizowanych badaniach.

Wynik w tej skali wynoszący 0 („czysty”) oznacza całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych, natomiast wynik 0/1 dopuszcza obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych.

Wyniki metaanaliz badań *VOYAGE* wskazują, że po 16 i 24 tyg. zarówno wynik w skali IGA wynoszący 0, jak i 0/1 odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych otrzymujących GUS niż u chorych leczonych ADA. Na podstawie wartości NNT można wnioskować o dużej sile analizowanej interwencji.

Wyniki uzyskane w czasie 48 tygodni również wskazują na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność guselkumabu w porównaniu z adalimumabem w odniesieniu do obydwu analizowanych punktów końcowych.

Podgrupa chorych z wynikami w skali PSSD na początku badania uzyskała porównywalne wyniki do populacji ogółem w badaniu *VOYAGE 1*. Różnica pomiędzy grupami była również istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali IGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem oraz populacji chorych z wynikiem w skali PSSD w warunkach początkowych leczenia

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0 w skali IGA										
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	157 (47,7)	329	88 (26,3)	334	2,55 (1,84; 3,53)	0,21 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			215 (43,3)	496	71 (28,6)	248	1,91 (1,37; 2,65)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			372 (45,1)	825	159 (27,3)	582	2,20 (1,75; 2,78)	0,18 (0,13; 0,23)	6 (5; 8)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24		173 (52,6)	329	98 (29,3)	334	2,67 (1,94; 3,68)	0,23 (0,16; 0,31)	5(4; 7)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			257 (51,8)	496	78 (31,5)	248	2,34 (1,70; 3,23)	0,20 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			430 (52,1)	825	176 (30,2)	582	2,50 (1,99; 3,14)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	166 (50,5)	329	86 (25,7)	334	2,94 (2,12; 4,07)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Papp 2018)</i>	16	Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania	118 (47,4)	249	71 (25,9)	274	2,58 (1,78; 3,72)	0,21 (0,13; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
	24		129 (51,8)	249*	80 (29,2)	274	2,61 (1,82; 3,74)	0,23 (0,14; 0,31)	5 (4; 8)	TAK
	48		123 (49,4)	249*	73 (26,6)	274	2,69 (1,87; 3,87)	0,23 (0,15; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
Wynik 0/1 w skali IGA										
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	280 (85,1)	329	220 (65,9)	334	2,96 (2,03; 4,32)	0,19 (0,13; 0,26)	6 (4; 8)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			417 (84,1)	496	168 (67,7)	248	2,51 (1,76; 3,60)	0,16 (0,10; 0,23)	7(5; 10)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			697 (84,5)	825	388 (66,7)	582	2,73 (2,10; 3,54)	0,18 (0,13; 0,22)	6 (5; 8)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24		277 (84,2)	329	206 (61,7)	334	3,31 (2,29; 4,79)	0,23 (0,16; 0,29)	5 (4; 7)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			414 (83,5)	496	161 (64,9)	248	2,73 (1,92; 3,88)	0,19 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			691 (83,8)	825	367 (63,1)	582	3,01 (2,33; 3,88)	0,21 (0,16; 0,25)	5 (4; 7)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		265 (80,5)	329	185 (55,4)	334	3,33 (2,35; 4,72)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
VOYAGE 1 (Papp 2018)	16	Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania	215 (86,3)	249	180 (65,7)	274	3,30 (2,13; 5,12)	0,21 (0,14; 0,28)	5 (4; 8)	TAK
	24		211 (84,7)	249*	169 (61,7)	274	3,45 (2,26; 5,26)	0,23 (0,16; 0,30)	5 (4; 7)	TAK
	48		207 (83,1)	249*	150 (54,7)	274	4,07 (2,71; 6,13)	0,28 (0,21; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna										

*chorzy, którzy przeszli z grupy PLC do grupy GUS w lub po 16. tyg. badania

3.13.2.1.1 Zmiana nasilenia choroby w skali IGA - analiza w podgrupach

Wyniki skuteczności w podgrupach chorych przedstawiono w publikacji *Gordon 2018*, w której zaprezentowano wyniki łącznie dla obydwu badań.

Ich analiza wskazuje, że dla większości podgrup wykazano, że guselkumab jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż adalimumab, zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 16, jak i 24 tygodni.

Szczególnie istotne z punktu widzenia zapisów *Programu lekowego* jest zwrócenie uwagi na wyniki uzyskane w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejszą terapię. Wyniki w podgrupach chorych poddanych i nie poddanych uprzednio terapii systemowej (PUVA, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, apremilast, tofacytynib) czy terapii biologicznej (etanercept, infliksymab, alafacept, efalizumab, ustekinumab, briakinumab, sekukinumab, iksekizumab, brodalumab) są porównywalne i jednoznacznie oznaczają, że bez względu na to czy chory został poddany czy nie został poddany uprzednio terapii systemowej, terapia guselkumabem będzie u niego znamienne statystycznie bardziej skuteczna niż w przypadku, kiedy zostanie poddany terapii adalimumabem.

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowane zostało w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali IGA

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Wynik 0 w skali IGA											
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Gordon 2018)	24	Ogółem	430 (52,1)	825	176 (30,2)	582	2,51 (2,01; 3,14)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK	
		Płeć	Kobiety	124 (52,5)	236	50 (30,7)	163	2,50 (1,64; 3,81)	0,22 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK
			Mężczyźni	306 (52,0)	589	126 (30,1)	419	2,51 (1,93; 3,27)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	TAK
		Pochodzenie etniczne	Biała	357 (53,3)	670	149 (31,2)	477	2,51 (1,96; 3,21)	0,22 (0,16; 0,28)	5 (4; 7)	TAK
			Czarna lub Afroamerykanie	7 (58,3)	12	4 (30,8)	13	3,15 (0,61; 16,31)	0,28 (-0,10; 0,65)	n/d	NIE
			Azjatycka	56 (45,5)	123	20 (23,8)	84	2,67 (1,45; 4,95)	0,22 (0,09; 0,34)	5 (3; 12)	TAK
		Wiek na początku badania [lata]	<45	246 (56,9)	432	99 (30,8)	321	2,97 (2,19; 4,02)	0,26 (0,19; 0,33)	4 (4; 6)	TAK
			≥45 do <65	165 (46,9)	352	74 (31,6)	234	1,91 (1,35; 2,70)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK
			≥65	19 (46,3)	41	3 (11,1)	27	6,91 (1,79; 26,60)	0,35 (0,16; 0,55)	3 (2; 7)	TAK
		Masa ciała na początku badania [kg]	≤90	267 (57,3)	466	132 (38,4)	344	2,15 (1,62; 2,86)	0,19 (0,12; 0,26)	6 (4; 9)	TAK
			>90	163 (45,4)	359	44 (18,6)	236	3,63 (2,46; 5,35)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
		Masa ciała na początku badania wg kwartyli [kg]	<74,6	116 (60,4)	192	58 (41,1)	141	2,18 (1,40; 3,40)	0,19 (0,09; 0,30)	6 (4; 12)	TAK
			≥74,6 do <86,4	115 (57,2)	201	52 (34,0)	153	2,60 (1,68; 4,02)	0,23 (0,13; 0,33)	5 (4; 8)	TAK
			≥86,4 do <100	108 (48,0)	225	40 (30,5)	131	2,10 (1,33; 3,31)	0,17 (0,07; 0,28)	6 (4; 15)	TAK
			>100	91 (44,0)	207	26 (16,8)	155	3,89 (2,35; 6,44)	0,27 (0,18; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
		BMI na początku badania [kg/m ²]	W normie (<25)	118 (64,1)	184	61 (43,6)	140	2,32 (1,48; 3,63)	0,21 (0,10; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
			Nadwaga (25 do <30)	161 (52,3)	308	64 (32,3)	198	2,29 (1,58; 3,33)	0,20 (0,11; 0,29)	5 (4; 10)	TAK
			Otyłość (≥30)	151 (45,3)	333	51 (21,1)	242	3,11 (2,13; 4,53)	0,24 (0,17; 0,32)	5 (4; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa		GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
		Czas trwania łuszczycy [lata]	<15	194 (52,6)	369	75 (26,7)	281	3,04 (2,18; 4,25)	0,26 (0,19; 0,33)	4 (4; 6)	TAK		
			≥15	236 (51,8)	456	101 (33,6)	301	2,12 (1,57; 2,87)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)	TAK		
		Obecność łuszczycowego zapalenia stawów na początku badania	Tak	79 (51,6)	153	30 (28,3)	106	2,70 (1,59; 4,59)	0,23 (0,12; 0,35)	5 (3; 9)	TAK		
			Nie	351 (52,2)	672	146 (30,7)	476	2,47 (1,93; 3,16)	0,22 (0,16; 0,27)	5 (4; 7)	TAK		
		BSA na początku badania [%]	<20	167 (54,0)	309	55 (24,8)	222	3,57 (2,45; 5,21)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK		
			≥20	263 (51,0)	516	121 (33,6)	360	2,05 (1,55; 2,71)	0,17 (0,11; 0,24)	6 (5; 10)	TAK		
		Wynik w skali PASI na początku badania [pkt.]	<20	250 (54,1)	462	83 (27,2)	305	3,15 (2,31; 4,31)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK		
			≥20	180 (49,6)	363	93 (33,6)	277	1,95 (1,41; 2,69)	0,16 (0,08; 0,24)	7 (5; 13)	TAK		
		Wynik w skali IGA na początku badania [pkt.]	<4	341 (53,9)	633	131 (29,8)	439	2,75 (2,12; 3,55)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK		
			4	89 (46,4)	192	45 (31,5)	143	1,88 (1,20; 2,96)	0,15 (0,05; 0,25)	7 (4; 20)	TAK		
		Wcześniejsze stosowanie fototerapii (UVB/PUVA)	Nie	175 (51,0)	343	76 (28,6)	266	2,60 (1,85; 3,66)	0,22 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)	TAK		
			Tak	254 (52,8)	481	99 (31,4)	315	2,44 (1,81; 3,29)	0,21 (0,15; 0,28)	5 (4; 7)	TAK		
		Wcześniejsze stosowanie terapii systemowej*	Nie	146 (51,4)	284	64 (30,8)	208	2,38 (1,64; 3,46)	0,21 (0,12; 0,29)	5 (4; 9)	TAK		
			Tak	284 (52,5)	541	112 (29,9)	374	2,59 (1,96; 3,41)	0,23 (0,16; 0,29)	5 (4; 7)	TAK		
		Wcześniejsze stosowanie terapii biologicznej**	Nie	348 (53,3)	653	143 (30,9)	463	2,55 (1,99; 3,28)	0,22 (0,17; 0,28)	5 (4; 6)	TAK		
			Tak	82 (47,7)	172	33 (27,7)	119	2,37 (1,44; 3,92)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (4; 12)	TAK		
		Wynik 0/1 w skali IGA											
		VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Gordon 2018)	16	Ogółem		697 (84,5)	825	388 (66,7)	582	2,72 (2,11; 3,51)	0,18 (0,13; 0,22)	6 (5; 8)	TAK
24	691 (83,8)		825			367 (63,1)	582	3,02 (2,35; 3,88)	0,21 (0,16; 0,25)	5 (4; 7)	TAK		
16	Płeć		Kobiety	197 (83,5)	236	107 (65,6)	163	2,64 (1,65; 4,24)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK		
24				197 (83,5)	236	100 (61,3)	163	3,18 (2,00; 5,07)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK		
16			Mężczyźni	500 (84,9)	589	281 (67,1)	419	2,76 (2,04; 3,74)	0,18 (0,12; 0,23)	6 (5; 9)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
	24		494 (83,9)	589	267 (63,7)	419	2,96 (2,20; 3,98)	0,20 (0,15; 0,26)	5 (4; 7)	TAK	
	16	Rasa / pochodzenie etniczne	Biała	562 (83,9)	670	318 (66,7)	477	2,60 (1,97; 3,44)	0,17 (0,12; 0,22)	6 (5; 9)	TAK
	24			567 (84,6)	670	297 (62,3)	477	3,34 (2,52; 4,41)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK
	16			Czarna lub Afroamerykanie	10 (83,3)	12	7 (53,8)	13	4,29 (0,66; 27,78)	0,29 (-0,05; 0,64)	n/d
	24		8 (66,7)		12	9 (69,2)	13	0,89 (0,17; 4,78)	-0,03 (-0,39; 0,34)	n/d	NIE
	16		Azjatycka	108 (87,8)	123	58 (69,0)	84	3,23 (1,59; 6,57)	0,19 (0,07; 0,30)	6 (4; 15)	TAK
	24			100 (81,3)	123	56 (66,7)	84	2,17 (1,14; 4,13)	0,15 (0,02; 0,27)	7 (4; 50)	TAK
	16		Wiek na początku badania [lata]	<45	381 (88,2)	432	217 (67,6)	321	3,58 (2,46; 5,21)	0,21 (0,15; 0,27)	5 (4; 7)
	24	376 (87,0)			432	202 (62,9)	321	3,96 (2,76; 5,67)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK
	16	≥45 do <65		283 (80,4)	352	151 (64,5)	234	2,25 (1,55; 3,28)	0,16 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK
	24			282 (80,1)	352	150 (64,1)	234	2,26 (1,55; 3,28)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK
	16	≥65		33 (80,5)	41	20 (74,1)	27	1,44 (0,45; 4,59)	0,06 (-0,14; 0,27)	n/d	NIE
	24			33 (80,5)	41	15 (55,6)	27	3,30 (1,12; 9,75)	0,25 (0,03; 0,47)	4 (3; 34)	TAK
	16	Masa ciała na początku badania [kg]		≤90	410 (88,0)	466	255 (74,1)	344	2,56 (1,77; 3,70)	0,14 (0,08; 0,19)	8 (6; 13)
	24		403 (86,5)		466	249 (72,4)	344	2,44 (1,71; 3,48)	0,14 (0,08; 0,20)	8 (5; 13)	TAK
	16		>90	287 (79,9)	359	133 (56,4)	236	3,09 (2,14; 4,44)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
	24			288 (80,2)	359	118 (50,0)	236	4,06 (2,82; 5,84)	0,30 (0,23; 0,38)	4 (3; 5)	TAK
	16	Masa ciała na początku badania wg kwartyli [kg]	<74,6	171 (89,1)	192	104 (73,8)	141	2,90 (1,61; 5,22)	0,15 (0,07; 0,24)	7 (5; 15)	TAK
	24			165 (85,9)	192	100 (70,9)	141	2,51 (1,45; 4,32)	0,15 (0,06; 0,24)	7 (5; 17)	TAK
	16		≥74,6 do <86,4	178 (88,6)	201	116 (75,8)	153	2,47 (1,40; 4,37)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK
	24			177 (88,1)	201	117 (76,5)	153	2,27 (1,29; 4,00)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
	16		≥86,4 do <100	177 (78,7)	225	88 (67,2)	131	1,80 (1,11; 2,92)	0,11 (0,02; 0,21)	10 (5; 50)	TAK
	24			187 (83,1)	225	80 (61,1)	131	3,14 (1,91; 5,15)	0,22 (0,12; 0,32)	5 (4; 9)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	16	>100	171 (82,6)	207	80 (51,6)	155	4,45 (2,76; 7,18)	0,31 (0,22; 0,40)	4 (3; 5)	TAK
	24		162 (78,3)	207	70 (45,2)	155	4,37 (2,77; 6,91)	0,33 (0,23; 0,43)	4 (3; 5)	TAK
BMI na początku badania [kg/m ²]	16	W normie (<25)	168 (91,3)	184	111 (79,3)	140	2,74 (1,42; 5,29)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
	24		161 (87,5)	184	110 (78,6)	140	1,91 (1,05; 3,46)	0,09 (0,01; 0,17)	12 (6; 100)	TAK
	16	Nadwaga (25 do <30)	259 (84,1)	308	144 (72,7)	198	1,98 (1,28; 3,07)	0,11 (0,04; 0,19)	10 (6; 25)	TAK
	24		267 (86,7)	308	144 (72,7)	198	2,44 (1,55; 3,84)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK
	16	Otyłość (≥30)	270 (81,1)	333	133 (55,0)	242	3,51 (2,42; 5,10)	0,26 (0,19; 0,34)	4 (3; 6)	TAK
	24		263 (79,0)	333	113 (46,7)	242	4,29 (2,98; 6,18)	0,32 (0,25; 0,40)	4 (3; 4)	TAK
Czas trwania łuszczycy [lata]	16	<15	311 (84,3)	369	179 (63,7)	281	3,06 (2,11; 4,43)	0,21 (0,14; 0,27)	5 (4; 8)	TAK
	24		309 (83,7)	369	174 (61,9)	281	3,17 (2,19; 4,57)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK
	16	≥15	386 (84,6)	456	209 (69,4)	301	2,43 (1,70; 3,46)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
	24		382 (83,8)	456	193 (64,1)	301	2,89 (2,05; 4,07)	0,20 (0,13; 0,26)	5 (4; 8)	TAK
Obecność łuszczycowego zapalenia stawów na początku badania	16	Tak	125 (81,7)	153	65 (61,3)	106	2,82 (1,60; 4,96)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (4; 12)	TAK
	24		126 (82,4)	153	57 (53,8)	106	4,01 (2,28; 7,05)	0,29 (0,17; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
	16	Nie	572 (85,1)	672	323 (67,9)	476	2,71 (2,03; 3,61)	0,17 (0,12; 0,22)	6 (5; 9)	TAK
	24		565 (84,1)	672	310 (65,1)	476	2,83 (2,14; 3,74)	0,19 (0,14; 0,24)	6 (5; 8)	TAK
BSA na początku badania [%]	16	<20	263 (85,1)	309	139 (62,6)	222	3,41 (2,25; 5,17)	0,23 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)	TAK
	24		267 (86,4)	309	126 (56,8)	222	4,84 (3,18; 7,37)	0,30 (0,22; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
	16	≥20	434 (84,1)	516	249 (69,2)	360	2,36 (1,70; 3,27)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
	24		424 (82,2)	516	241 (66,9)	360	2,28 (1,66; 3,12)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
Wynik w skali PASI na początku badania (pkt.)	16	<20	392 (84,8)	462	198 (64,9)	305	3,03 (2,14; 4,28)	0,20 (0,14; 0,26)	5 (4; 8)	TAK
	24		392 (84,8)	462	183 (60,0)	305	3,73 (2,65; 5,26)	0,25 (0,18; 0,31)	4 (4; 6)	TAK
	16	≥20	305 (84,0)	363	190 (68,6)	277	2,41 (1,65; 3,52)	0,15 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
	24		299 (82,4)	363	184 (66,4)	277	2,36 (1,64; 3,41)	0,16 (0,09; 0,23)	7 (5; 12)	TAK	
	16	Wynik w skali IGA na początku badania [pkt.]	539 (85,2)	633	308 (70,2)	439	2,44 (1,81; 3,29)	0,15 (0,10; 0,20)	7 (5; 10)	TAK	
	24		<4	531 (83,9)	633	292 (66,5)	439	2,62 (1,96; 3,50)	0,17 (0,12; 0,23)	6 (5; 9)	TAK
	16		4	158 (82,3)	192	80 (55,9)	143	3,66 (2,23; 6,01)	0,26 (0,17; 0,36)	4 (3; 6)	TAK
	24		160 (83,3)	192	75 (52,4)	143	4,53 (2,74; 7,49)	0,31 (0,21; 0,41)	4 (3; 5)	TAK	
	16	Wcześniejsze stosowanie fototerapii (UVB/PUVA)	290 (84,5)	343	167 (62,8)	266	3,24 (2,21; 4,76)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK	
	24		Nie	288 (84,0)	343	159 (59,8)	266	3,52 (2,41; 5,15)	0,24 (0,17; 0,31)	5 (4; 6)	TAK
	16		Tak	406 (84,4)	481	220 (69,8)	315	2,34 (1,66; 3,30)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
	24		402 (83,6)	481	207 (65,7)	315	2,65 (1,90; 3,71)	0,18 (0,12; 0,24)	6 (5; 9)	TAK	
	16	Wcześniejsze stosowanie terapii systemowej*	236 (83,1)	284	140 (67,3)	208	2,39 (1,56; 3,65)	0,16 (0,08; 0,24)	7 (5; 13)	TAK	
	24		Nie	235 (82,7)	284	126 (60,6)	208	3,12 (2,06; 4,73)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
	16		Tak	461 (85,2)	541	248 (66,3)	374	2,93 (2,13; 4,03)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK
	24		456 (84,3)	541	241 (64,4)	374	2,96 (2,16; 4,05)	0,20 (0,14; 0,26)	5 (4; 8)	TAK	
	16	Wcześniejsze stosowanie terapii biologicznej**	558 (85,5)	653	322 (69,5)	463	2,57 (1,92; 3,45)	0,16 (0,11; 0,21)	7 (5; 10)	TAK	
	24		Nie	553 (84,7)	653	307 (66,3)	463	2,81 (2,11; 3,75)	0,18 (0,13; 0,23)	6 (5; 8)	TAK
	16		Tak	139 (80,8)	172	66 (55,5)	119	3,38 (2,00; 5,71)	0,25 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK
	24		138 (80,2)	172	60 (50,4)	119	3,99 (2,37; 6,71)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)	TAK	
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna											

*obejmuje terapie takie jak: PUVA, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, apremilast, tofacytynib

**obejmuje terapie takie jak: etanercept, infliksymab, alafcept, efalizumab, ustekinumab, briakinumab, sekukinumab, iksekizumab, brodalumab

3.13.2.2. Zmiana nasilenia choroby w skali ss-IGA

Zarówno metaanaliza badania *VOYAGE 1* oraz badania *VOYAGE 2* przeprowadzona dla okresów obserwacji wynoszących 16 i 24 tyg., jak i wyniki badania *VOYAGE 1* dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. wskazują, że w grupie chorych z wynikiem ≥ 2 w skali ss-IGA na początku badania wynik 0/1 w skali ss-IGA odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej GUS niż w grupie przyjmującej ADA. Wartość NNT może świadczyć o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali ss-IGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0/1 w skali ss-IGA* – chorzy z wynikiem ≥ 2 ss-IGA na początku badania									
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	231 (83,4)	277	201 (70,3)	286	2,12 (1,42; 3,19)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		329 (80,6)	408	130 (67,0)	194	2,05 (1,39; 3,02)	0,14 (0,06; 0,21)	8 (5; 17)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		560 (81,8)	685	331 (69,0)	480	2,09 (1,58; 2,76)	0,13 (0,08; 0,18)	8 (6; 13)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24	234 (84,5)	277	198 (69,2)	286	2,42 (1,60; 3,65)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		348 (85,3)	408	131 (67,5)	194	2,79 (1,86; 4,19)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		582 (85,0)	685	329 (68,5)	480	2,59 (1,94; 3,46)	0,16 (0,11; 0,22)	7 (5; 10)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	217 (78,3)	277	173 (60,5)	286	2,36 (1,63; 3,42)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna									

*obejmuje tylko chorych, u których odnotowano ≥ 2 -stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w skali ss-IGA

3.13.2.3. Zmiana nasilenia choroby w skali f-PGA

Wyniki metaanalizy badania *VOYAGE 1* oraz badania *VOYAGE 2* wykazały, że po 16 tyg. w grupie chorych z wynikiem ≥ 2 w skali f-PGA na początku badania, wynik 0/1 w skali f-PGA znamienne statystycznie rzadziej uzyskiwali chorzy poddani terapii GUS niż poddani terapii ADA.

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do analizy danych dla 24 tygodni. Z kolei wyniki badania *VOYAGE 1* dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni świadczą o znamiennej statystycznie wyższej skuteczności GUS nad ADA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali f-PGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0/1 w skali f-PGA* – chorzy z wynikiem ≥ 2 f-PGA na początku badania									
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	68 (39,1)	174	88 (50,9)	173	0,62 (0,40; 0,95)	-0,12 (-0,22; -0,01)	9 (5; 100)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		128 (52,0)	246	74 (59,7)	124	0,73 (0,47; 1,14)	-0,08 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		196 (46,7)	420	162 (54,5)	297	0,67 (0,50; 0,91)	-0,10 (-0,17; -0,02)	10 (5; 50)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24	98 (56,3)	174	108 (62,4)	173	0,78 (0,51; 1,19)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		154 (62,6)	246	83 (66,9)	124	0,83 (0,52; 1,30)	-0,04 (-0,15; 0,06)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		252 (60,0)	420	191 (64,3)	297	0,80 (0,59; 1,09)	-0,05 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	130 (74,7)	174	107 (61,8)	173	1,82 (1,15; 2,88)	0,13 (0,03; 0,23)	8 (5; 34)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna									

*obejmuje tylko chorych, u których odnotowano ≥ 2 -stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w skali f-PGA

3.13.2.4. Zmiana nasilenia choroby w skali hf-PGA

Analiza danych przeprowadzona w grupie chorych z wynikiem ≥ 2 f-PGA na początku badania dla okresów obserwacji wynoszących 16, 24 i 48 tygodni wykazała, że w grupie badanej istotnie statystycznie częściej otrzymywano wynik 0/1 w skali hf-PGA w porównaniu z grupą kontrolną. Wartość NNT może świadczyć o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali hf-PGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0/1 w skali hf-PGA* – chorzy z wynikiem ≥ 2 hf-PGA na początku badania									
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	66 (73,3)	90	53 (55,8)	95	2,18 (1,17; 4,04)	0,18 (0,04; 0,31)	6 (4; 25)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		88 (77,2)	114	40 (71,4)	56	1,35 (0,65; 2,80)	0,06 (-0,08; 0,20)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		154 (75,5)	204	93 (61,6)	151	1,79 (1,12; 2,86)	0,12 (0,02; 0,22)	9 (5; 50)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24	71 (78,9)	90	54 (56,8)	95	2,84 (1,48; 5,43)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		93 (81,6)	114	37 (66,1)	56	2,27 (1,10; 4,71)	0,16 (0,01; 0,30)	7 (4; 100)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		164 (80,4)	204	91 (60,3)	151	2,58 (1,59; 4,19)	0,19 (0,09; 0,29)	6 (4; 12)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	68 (75,6)	90	59 (62,1)	95	1,89 (1,00; 3,56)	0,13 (0,003; 0,27)	8 (4; 334)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna									

*obejmuje tylko chorych, u których odnotowano ≥ 2 -stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w skali hf-PGA

3.13.2.5. Zmiana nasilenia choroby w skali NAPSİ

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy GUS i ADA w żadnym z analizowanych okresów obserwacji w odniesieniu do procentowej poprawy wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSİ.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSİ w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSİ							
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	34,4 (42,46)	194	38,0 (53,87)	191	-3,60 (-13,30; 6,10)	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		39,6 (45,65)*	280	46,9 (48,09)*	140	-7,30 (-16,89; 2,29)	NIE
<i>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</i>		n/d	474	n/d	331	-5,47 (-12,29; 1,35)	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24	49,8 (44,16)	194	49,4 (60,04)	191	0,40 (-10,14; 10,94)	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		55,0 (46,80)*	280	53,7 (49,46)*	140	1,30 (-8,56; 11,16)	NIE
<i>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</i>		n/d	474	n/d	331	0,88 (-6,32; 8,08)	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	68,1 (43,00)	194	61,4 (49,20)	191	6,70 (-2,54; 15,94)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna							

*wartości SD uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2017 (w publikacji Reich 2017 przedstawiono zbieżne, jednak mniej dokładne dane)

3.13.3. Ocena jakości życia

3.13.3.1. Jakość życia oceniana w skali DLQI

Wyniki metaanalizy badania *VOYAGE 1* oraz badania *VOYAGE 2* wykazały, że po 16 i 24 tyg. w grupie chorych z wynikiem ≥ 1 w skali DLQI na początku badania istotnie statystycznie częściej osiągnano wynik 0/1 w grupie otrzymującej GUS niż w grupie otrzymującej ADA.

Istotnie statystycznie częściej w grupie GUS niż w w grupie ADA odnotowywano wynik 0/1 w skali DLQI również w okresie 48 tyg.

Wartości NNT mogą świadczyć o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0/1 w skali DLQI – chorzy z wynikiem >1 na początku badania									
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	180 (56,3)	320	123 (38,6)	319	2,05 (1,49; 2,81)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		254 (51,7)	491	96 (39,0)	246	1,67 (1,23; 2,29)	0,13 (0,05; 0,20)	8 (5; 20)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		434 (53,5)	811	219 (38,8)	565	1,85 (1,48; 2,31)	0,15 (0,10; 0,21)	7 (5; 10)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24	195 (60,9)	320	126 (39,5)	319	2,39 (1,74; 3,28)	0,21 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		283 (57,6)	491	101 (41,1)	246	1,95 (1,43; 2,67)	0,17 (0,09; 0,24)	6 (5; 12)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		478 (58,9)	811	227 (40,2)	565	2,16 (1,73; 2,69)	0,19 (0,14; 0,24)	6 (5; 8)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	200 (62,5)	320	124 (38,9)	319	2,62 (1,90; 3,61)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna									

W badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* wykazano, że redukcja względem wartości początkowych w skali DLQI po 16 i 24 tygodniach jest istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych otrzymujących GUS niż w grupie chorych przyjmujących ADA.

Różnica pomiędzy grupami uzyskana na podstawie danych pochodzących z badania *VOYAGE 1* dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. również jest znamienne statystycznie wyższa w grupie chorych poddanych terapii GUS.

Uzyskane wyniki świadczą o wyższej jakości życia chorych poddanych terapii GUS w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali ADA.

Wyniki w podgrupie chorych z wynikiem PSSD na początku udziału w badaniu *VOYAGE 1* były porównywalne z tymi uzyskanymi w populacji ogółem w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem oraz populacji chorych z wynikiem w skali PSSD na początku udziału w badaniu

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI								
<i>VOYAGE 1</i> (Blauvelt 2017)	16	Ogółem	-11,2 (7,24)	322	-9,3 (7,80)	328	-1,90 (-3,06; -0,74)	TAK
<i>VOYAGE 2</i> (Reich 2017)**			-11,3 (6,8)	496	-9,7 (6,8)	248	-1,60 (-2,64; -0,56)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			n/d	818	n/d	576	-1,73 (-2,51; -0,96)	TAK
<i>VOYAGE 1</i> (Blauvelt 2017)	24		-11,6 (7,55)	322	-9,5 (7,89)	328	-2,10 (-3,29; -0,91)	TAK
<i>VOYAGE 2</i> (Reich 2017)			-11,9 (7,0)	495	-9,9 (7,4)	247	-2,00 (-3,11; -0,89)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			n/d	817	n/d	575	-2,05 (-2,86; -1,24)	TAK
<i>VOYAGE 1</i> (Blauvelt 2017)	48		-11,8 (7,87)	322	-9,2 (8,27)	328	-2,60 (-3,84; -1,36)	TAK
<i>VOYAGE 1</i> (Papp 2018)	16	Chorzy z wynikami w skali PSSD	-11,6 (7,37)	248	-9,7 (7,80)	274	-1,90 (-3,20; -0,60)	TAK
	24		-12,0 (7,63)	248*	-9,8 (7,95)	274	-2,20 (-3,54; -0,86)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	48	na początku badania	-12,4 (7,75)	248*	-9,5 (8,18)	274	-2,90 (-4,27; -1,53)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna								

*chorzy, którzy przeszli z grupy PLC do grupy GUS w lub po 16. tyg. badania

**brak dokładniejszych wyników niż te podane z dokładnością do 1 miejsca po przecinku

3.13.3.2. Ocena PSSD

Analiza danych z badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 wykazała, że po 16 tygodniach w grupie chorych z wynikiem >0 w skali objawów przedmiotowych oraz podmiotowych PSSD na początku badania istotnie statystycznie częściej otrzymywano wynik 0 w skali objawów przedmiotowych oraz podmiotowych PSSD w grupie otrzymującej GUS niż w grupie otrzymującej ADA. Wartość NNT może świadczyć o dużej sile badanej interwencji.

W badaniach VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2, chorzy poddani interwencji GUS uzyskiwali po 24 oraz 48 tyg. podobne, również znamienne statystycznie na korzyść GUS wyniki jak w przypadku 16 tyg. okresu leczenia.

W badaniu VOYAGE 1 przedstawiono dodatkowo szczegółowe wyniki dla poszczególnych kategorii skali PSSD. W większości przypadków wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z pożądanymi wynikami w grupie chorych otrzymujących GUS w porównaniu do chorych przyjmujących ADA po 16, 24 i 48 tygodniach leczenia. Brak różnic dla objawów podmiotowych odnotowano jedynie w przypadku poprawy wyniku ≥ 3 pkt. u chorych z wynikiem ≥ 3 punkty na początku badania wobec odczuwania klucia i bólu po 16 tygodniach, poprawy wyniku ≥ 4 punkty u chorych z wynikiem ≥ 4 punkty na początku badania wobec odczuwania bólu po 16 tygodniach leczenia. Z kolei brak różnic dla objawów przedmiotowych odnotowano dla poprawy wyniku ≥ 40 punktów u chorych z wynikiem ≥ 40 punktów na początku badania wobec wyniku ogółem po 16 tygodniach, poprawy wyniku ≥ 4 punkty u chorych z wynikiem ≥ 4 punkty na początku badania wobec suchości i pęknięcia skóry po 16 tygodniach, poprawy wyniku ≥ 5 punktów u chorych z wynikiem ≥ 5 punktów na początku badania wobec złuszczenia i zaczerwienienia po 16 tygodniach leczenia. Wartość NNT poniżej 10 dla większości przypadków może świadczyć o dużej sile badanej interwencji, jednakże w niektórych

przypadkach wartość ta osiąga powyżej 10, co może świadczyć o umiarkowanej sile interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PSSD w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Skala objawów podmiotowych PSSD										
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0pkt na początku badania – wynik ogółem	67 (27,0)	248	45 (16,5)	273	1,88 (1,23; 2,87)	0,11 (0,03; 0,18)	10 (6; 34)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			112 (27,3)	410	30 (15,0)	200	2,13(1,37; 3,32)	0,12 (0,06; 0,19)	9(6; 17)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			179 (27,2)	658	75 (15,9)	473	2,00 (1,47; 2,72)	0,11 (0,07; 0,16)	10 (7; 15)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24		90 (36,3)	248	59 (21,6)	273	2,07 (1,40; 3,04)	0,15 (0,07; 0,22)	7 (5; 15)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			144 (35,1)	410	45 (22,5)	200	1,86 (1,26; 2,75)	0,13 (0,05; 0,20)	8 (5; 20)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			234 (35,6)	658	104 (22,0)	473	1,96 (1,49; 2,58)	0,14 (0,08; 0,19)	8 (6; 13)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		104 (41,9)	248	63 (23,1)	273	2,41 (1,65; 3,51)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Papp 2018)</i>	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – świąd	83 (33,6)	247	54 (20,1)	268	2,01 (1,35; 2,99)	0,13 (0,06; 0,21)	8 (5; 17)	TAK
	24		101 (40,9)	247	66 (24,6)	268	2,12 (1,45; 3,08)	0,16 (0,08; 0,24)	7 (5; 13)	TAK
	48		112 (45,3)	247	72 (26,9)	268	2,26 (1,56; 3,26)	0,18 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – napięcie skóry	109 (44,7)	244	90 (33,3)	270	1,61 (1,13; 2,31)	0,11 (0,03; 0,20)	10 (5; 34)	TAK
	24		127 (52,0)	244	99 (36,7)	270	1,87 (1,32; 2,67)	0,15 (0,07; 0,24)	7 (5; 15)	TAK
	48		136 (55,7)	244	97 (35,9)	270	2,25 (1,58; 3,20)	0,20 (0,11; 0,28)	5 (4; 10)	TAK
	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – pieczenie	139 (59,9)	232	104 (43,7)	238	1,93 (1,33; 2,78)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)	TAK
	24		147 (63,4)	232	113 (47,5)	238	1,91 (1,32; 2,77)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)	TAK
	48		157 (67,7)	232	102 (42,9)	238	2,79 (1,92; 4,07)	0,25 (0,16; 0,34)	4 (3; 7)	TAK
	16		131 (58,2)	225	112 (48,3)	232	1,49 (1,03; 2,16)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (6; 100)	TAK
	24		139 (61,8)	225	117 (50,4)	232	1,59 (1,09; 2,31)	0,11 (0,02; 0,20)	10 (5; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	48	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – klucie	152 (67,6)	225	108 (46,6)	232	2,39 (1,63; 3,50)	0,21 (0,12; 0,30)	5 (4; 9)	TAK
	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – ból	118 (50,9)	232	98 (39,4)	249	1,59 (1,11; 2,29)	0,12 (0,03; 0,20)	9 (5; 34)	TAK
	24		132 (56,9)	232	110 (44,2)	249	1,67 (1,16; 2,39)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	TAK
	48		145 (62,5)	232	107 (43,0)	249	2,21 (1,53; 3,19)	0,20 (0,11; 0,28)	5 (4; 10)	TAK
	16	Poprawa ≥40 pkt. u chorych z wynikiem ≥40 pkt. na początku badania – wynik ogółem	128 (73,6)	174	124 (66,0)	188	1,44 (0,91; 2,26)	0,08 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE
	24		139 (79,9)	174	120 (63,8)	188	2,25 (1,40; 3,62)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)	TAK
	48		141 (81,0)	174	113 (60,1)	188	2,84 (1,76; 4,58)	0,21 (0,12; 0,30)	5 (4; 9)	TAK
	16	Poprawa ≥4 pkt. u chorych z wynikiem ≥4 pkt. na początku badania – świąd	163 (75,1)	217	147 (63,6)	231	1,72 (1,15; 2,59)	0,11 (0,03; 0,20)	10 (5; 34)	TAK
	24		170 (78,3)	217	151 (65,4)	231	1,92 (1,26; 2,92)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK
	48		177 (81,6)	217	144 (62,3)	231	2,67 (1,73; 4,13)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
	16	Poprawa ≥4 pkt. u chorych z wynikiem ≥4 pkt. na początku badania – napięcie skóry	163 (79,5)	205	154 (71,0)	217	1,59 (1,01; 2,49)	0,09 (0,004; 0,17)	12 (6; 250)	TAK
	24		172 (83,9)	205	157 (72,4)	217	1,99 (1,24; 3,21)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK
	48		172 (83,9)	205	145 (66,8)	217	2,59 (1,62; 4,13)	0,17 (0,09; 0,25)	6 (4; 12)	TAK
	16	Poprawa ≥4 pkt. u chorych z wynikiem ≥4 pkt. na początku badania – pieczenie	127 (80,4)	158	124 (71,7)	173	1,62 (0,97; 2,71)	0,09 (-0,004; 0,18)	n/d	NIE
	24		135 (85,4)	158	123 (71,1)	173	2,39 (1,38; 4,14)	0,14 (0,06; 0,23)	8 (5; 17)	TAK
	48		134 (84,8)	158	111 (64,2)	173	3,12 (1,83; 5,32)	0,21 (0,12; 0,30)	5 (4; 9)	TAK
	16	Poprawa ≥3 pkt. u chorych z wynikiem ≥3 pkt. na początku badania – klucie	152 (82,6)	184	139 (74,3)	187	1,64 (0,99; 2,71)	0,08 (-0,0004; 0,17)	n/d	NIE
	24		162 (88,0)	184	137 (73,3)	187	2,69 (1,55; 4,66)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK
	48		164 (89,1)	184	125 (66,8)	187	4,07 (2,33; 7,09)	0,22 (0,14; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
	16		132 (75,9)	174	131 (68,2)	192	1,46 (0,92; 2,32)	0,08 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
	24	Poprawa ≥ 4 pkt. u chorych z wynikiem ≥ 4 pkt. na początku badania – ból	141 (81,0)	174	129 (67,2)	192	2,09 (1,29; 3,39)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	TAK	
	48		146 (83,9)	174	125 (65,1)	192	2,79 (1,69; 4,62)	0,19 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK	
Skala objawówprzedmiotowych PSSD											
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – wynik ogółem	50 (20,2)	248	32 (11,7)	274	1,91 (1,18; 3,09)	0,08 (0,02; 0,15)	13 (7; 50)	TAK	
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			86 (20,9)	411	21 (10,4)	201	2,27 (1,36; 3,78)	0,10 (0,05; 0,16)	10 (7; 20)	TAK	
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			136 (20,6)	659	53 (11,2)	475	2,08 (1,47; 2,95)	0,09 (0,05; 0,14)	12 (8; 20)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24		73 (29,4)	248	40 (14,6)	274	2,44 (1,58; 3,76)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK	
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			114 (27,7)	411	34 (16,9)	201	1,89 (1,23; 2,89)	0,11 (0,04; 0,18)	10 (6; 25)	TAK	
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			187 (28,4)	659	74 (15,6)	475	2,13 (1,57; 2,89)	0,13 (0,08; 0,18)	8 (6; 13)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		89 (35,9)	248	51 (18,6)	274	2,45 (1,64; 3,65)	0,17 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK	
<i>VOYAGE 1 (Papp 2018)</i>	16		Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – suchość skóry	81 (32,7)	248	64 (23,4)	274	1,59 (1,08; 2,34)	0,09 (0,02; 0,17)	12 (6; 50)	TAK
	24			112 (45,2)	248	69 (25,2)	274	2,45 (1,69; 3,54)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (4; 9)	TAK
	48			115 (46,4)	248	70 (25,5)	274	2,52 (1,74; 3,64)	0,21 (0,13; 0,29)	5 (4; 8)	TAK
	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – pękanie	136 (56,9)	239	114 (43,7)	261	1,70 (1,19; 2,43)	0,13 (0,05; 0,22)	8 (5; 20)	TAK	
	24		154 (64,4)	239	121 (46,4)	261	2,10 (1,46; 3,00)	0,18 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK	
	48		158 (66,1)	239	124 (47,5)	261	2,16 (1,50; 3,09)	0,19 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK	
	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – złuszczenie	92 (37,6)	245	70 (25,5)	274	1,75 (1,20; 2,55)	0,12 (0,04; 0,20)	9 (5; 25)	TAK	
	24		116 (47,3)	245	77 (28,1)	274	2,30 (1,60; 3,31)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK	
	48		124 (50,6)	245	82 (29,9)	274	2,40 (1,67; 3,44)	0,21 (0,12; 0,29)	5 (4; 9)	TAK	
	16		99 (40,1)	247	79 (29,0)	272	1,63 (1,13; 2,35)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK	
24	126 (51,0)		247	85 (31,3)	272	2,29 (1,60; 3,28)	0,20 (0,11; 0,28)	5 (4; 10)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	48	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – złuszczenie płatami	132 (53,4)	247	91 (33,5)	272	2,28 (1,60; 3,26)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (4; 9)	TAK
	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – zaczerwienienie	83 (33,6)	247	65 (23,9)	272	1,61 (1,10; 2,37)	0,10 (0,02; 0,17)	10 (6; 50)	TAK
	24		110 (44,5)	247	78 (28,7)	272	2,00 (1,39; 2,87)	0,16 (0,08; 0,24)	7 (5; 13)	TAK
	48		118 (47,8)	247	89 (32,7)	272	1,88 (1,32; 2,68)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK
	16	Wynik 0 pkt. u chorych z wynikiem >0 pkt na początku badania – krwawienie	157 (77,7)	202	129 (58,6)	220	2,46 (1,61; 3,77)	0,19 (0,10; 0,28)	6 (4; 10)	TAK
	24		162 (80,2)	202	143 (65,0)	220	2,18 (1,40; 3,40)	0,15 (0,07; 0,24)	7 (5; 15)	TAK
	48		164 (81,2)	202	132 (60,0)	220	2,88 (1,85; 4,49)	0,21 (0,13; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
	16	Poprawa ≥40 pkt. u chorych z wynikiem ≥40 pkt. na początku badania – wynik ogółem	144 (73,1)	197	149 (67,4)	221	1,31 (0,86; 2,00)	0,06 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
	24		155 (78,7)	197	144 (65,2)	221	1,97 (1,27; 3,06)	0,14 (0,05; 0,22)	8 (5; 20)	TAK
	48		162 (82,2)	197	140 (63,3)	221	2,68 (1,70; 4,23)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK
	16	Poprawa ≥4 pkt. u chorych z wynikiem ≥4 pkt. na początku badania – suchość skóry	169 (77,5)	218	167 (69,6)	240	1,51 (0,99; 2,30)	0,08 (-0,001; 0,16)	n/d	NIE
	24		184 (84,4)	218	171 (71,3)	240	2,18 (1,38; 3,46)	0,13 (0,06; 0,21)	8 (5; 17)	TAK
	48		184 (84,4)	218	153 (63,8)	240	3,08 (1,96; 4,83)	0,21 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK
	16	Poprawa ≥4 pkt. u chorych z wynikiem ≥4 pkt. na początku badania – pękanie	149 (78,8)	189	155 (73,8)	210	1,32 (0,83; 2,10)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
	24		164 (86,8)	189	161 (76,7)	210	2,00 (1,18; 3,39)	0,10 (0,03; 0,18)	10 (6; 34)	TAK
	48		164 (86,8)	189	145 (69,0)	210	2,94 (1,76; 4,91)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK
	16	Poprawa ≥5 pkt. u chorych z wynikiem ≥5 pkt. na początku badania – złuszczenie	139 (71,6)	194	141 (63,2)	223	1,47 (0,97; 2,22)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE
	24		150 (77,3)	194	140 (62,8)	223	2,02 (1,31; 3,11)	0,15 (0,06; 0,23)	7 (5; 17)	TAK
	48		159 (82,0)	194	132 (59,2)	223	3,13 (1,99; 4,93)	0,23 (0,14; 0,31)	5 (4; 8)	TAK
	16		149 (75,6)	197	146 (66,1)	221	1,59 (1,04; 2,45)	0,10 (0,01; 0,18)	10 (6; 100)	TAK
	24		160 (81,2)	197	147 (66,5)	221	2,18 (1,38; 3,43)	0,15 (0,06; 0,23)	7 (5; 17)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	48	Poprawa ≥ 5 pkt. u chorych z wynikiem ≥ 5 pkt. na początku badania – złuszczenie płatami	162 (82,2)	197	135 (61,1)	221	2,95 (1,87; 4,65)	0,21 (0,13; 0,30)	5 (4; 8)	TAK
	16	Poprawa ≥ 5 pkt. u chorych z wynikiem ≥ 5 pkt. na początku badania – zaczerwienienie	126 (66,3)	190	126 (57,8)	218	1,44 (0,96; 2,15)	0,09 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
	24		145 (76,3)	190	136 (62,4)	218	1,94 (1,26; 2,99)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	TAK
	48		145 (76,3)	190	124 (56,9)	218	2,44 (1,59; 3,75)	0,19 (0,11; 0,28)	6 (4; 10)	TAK
	16	Poprawa ≥ 3 pkt. u chorych z wynikiem ≥ 3 pkt. na początku badania – krwawienie	112 (90,3)	124	115 (76,7)	150	2,84 (1,40; 5,75)	0,14 (0,05; 0,22)	8 (5; 20)	TAK
	24		114 (91,9)	124	121 (80,7)	150	2,73 (1,27; 5,86)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK
	48		115 (92,7)	124	111 (74,0)	150	4,49 (2,08; 9,70)	0,19 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna

W badaniu *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* we wszystkich poddanych analizie okresach obserwacji zaobserwowano również istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść guselkumabu w odniesieniu do zmiany wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych oraz przedmiotowych PSSD. Uzyskane wyniki wskazują, iż wynik wzrastał wraz z wydłużaniem się czasu, w którym chorzy przyjmowali guselkumab.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSSD w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD							
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	-41,9 (24,61)	249	-35,4 (28,45)	274	-6,50 (-11,05; -1,95)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		-40,4 (26,5)	411	-32,8 (24,9)	201	-7,60 (-11,89; -3,31)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>		n/d	660	n/d	475	-7,08 (-10,20; -3,96)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24	-44,0 (24,57)	249	-36,0 (28,36)	274	-8,00 (-12,54; -3,46)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		-42,1 (26,8)	411	-31,9 (27,0)	201	-10,20 (-14,74; -5,66)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>		n/d	660	n/d	475	-9,10 (-12,31; -5,89)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	-45,3 (25,51)	249	-32,5 (31,14)	274	-12,80 (-17,66; -7,94)	TAK
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD							
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	-44,6 (22,00)	249	-39,7 (26,44)	274	-4,90 (-9,06; -0,74)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		-42,9 (23,7)	411	-34,6 (23,5)	201	-8,30 (-12,28; -4,32)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>		n/d	660	n/d	475	-6,68 (-9,55; -3,80)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	24	-47,2 (22,19)	249	-40,1 (26,49)	274	-7,10 (-11,28; -2,92)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>		-44,5 (24,1)	411	-33,6 (25,3)	201	-10,90 (-15,10; -6,70)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>		n/d	660	n/d	475	-8,99 (-11,95; -6,03)	TAK
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48	-47,9 (23,08)	249	-36,6 (29,28)	274	-11,30 (-15,80; -6,80)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla <i>VOYAGE 2</i> – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3.3. Ocena SF-36

Analiza danych pochodzących z badania *VOYAGE 2* wykazała, że po 16 i 24 tygodniach wyniki uzyskane w skali SF-36 w domenie podsumowującej składowe fizyczne (PCS) były istotnie statystycznie wyższe u chorych poddanych terapii GUS niż u chorych leczonych ADA.

Z kolei w domenie zdrowia psychicznego (MCS, ang. *mental component score*) również zaobserwowano, że po 16 tygodniach wynik w grupie chorych otrzymujących GUS jest wyższy niż u chorych przyjmujących ADA, jednak różnica pomiędzy grupami okazała się nieistotna statystycznie. Znamienne statystycznie przewagę guselkumabu nad adalimumabem wykazano natomiast w odniesieniu do wyniku po 24 tygodniach terapii.

Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Wynik w skali SF-36w czasie 16 oraz 24 tygodni leczenia w populacji ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali SF-36 – podskala PCS							
VOYAGE 2 (Reich 2017)	16	5,46 (7,8)	494	3,92 (6,6)	246	1,54 (0,47; 2,61)	TAK
	24	5,60 (8,1)	494	3,65 (7,2)	246	1,95 (0,80; 3,10)	TAK
Wynik w skali SF-36 – podskala MCS							
VOYAGE 2 (Reich 2017)	16	5,66 (9,5)	494	4,57 (9,4)	246	1,09 (-0,35; 2,53)	NIE
	24	5,96 (10,2)	494	4,16 (10,3)	246	1,80 (0,23; 3,37)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna							

3.14. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu

Według Cochrane Handbook [6] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych rozdziałach przedstawiono ocenę bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu na podstawie wyników badań VOYAGE 1, VOYAGE 2 oraz ich metaanalizy.

3.14.1. Zgony

W czasie 48 tygodni w badaniu *VOYAGE 1* odnotowano przypadek zgonu u chorego stosującego ADA spowodowanego gronkowcowym zapaleniem płuc. Z kolei w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniu *VOYAGE 2* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 38.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>VOYAGE 1</i> (Blauvelt 2017)	48	Zgony	0 (0,0)	329	1 (0,3)	333	0,14 (0,003; 6,90)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>VOYAGE 2</i> (Reich 2017)			0 (0,0)	494	0 (0,0)	248	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			0	823	1 (0,2)	581	0,14 (0,003; 6,90)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla <i>VOYAGE 2</i> – publikacja Reich 2017); waga punktu końcowego – krytyczna									

3.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane analizowano w ujęciu ogólnym oraz przedstawiono szczegółowo poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane jakie odnotowano w okresie obserwacji wynoszący, 16, 24 i 48 tygodni.

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych stosujących GUS i ADA w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Nie stwierdzono również znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego ze zdarzeń analizowanych w kategorii ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 39.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	8 (2,4)	329	6 (1,8)	333	1,36(0,47; 3,96)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			8 (1,6)	494	6 (2,4)	248	0,66 (0,23; 1,93)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			16 (1,9)	823	12 (2,1)	581	0,96 (0,45; 2,04)	-0,001 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	28		18 (3,6)	494	9 (3,6)	248	1,00 (0,44; 2,27)	0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		16 (4,9)	329	15 (4,5)	333	1,08 (0,53; 2,23)	0,004 (-0,03; 0,04)	NIE
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	0 (0,0)	329	2 (0,6)*	333	0,14 (0,01; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			1 (0,2)	494	2 (0,8)	248	0,25 (0,02; 2,76)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			1 (0,1)	823	4 (0,7)	581	0,23 (0,03; 1,50)	-0,01 (-0,01; 0,00)	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	28		3 (0,6)	494	3 (1,2)	248	0,50 (0,10; 2,49)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		2 (0,6)**	329	3 (0,9)**	333	0,67 (0,11; 4,05)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	28	Zapalenie oskrzeli	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Róża	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zakażenie tkanek miękkich	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Gruźlica	0 (0,0)	494	2 (0,8)***	248	0,05 (0,003; 0,95)	-0,01 (-0,02; 0,005)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Ropień w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	494	1 (0,4)	248	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla VOYAGE 2 – publikacja Reich 2017, dla 24 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna									

*odnotowanym zdarzeniem u obu chorych było zapalenie tkanki łącznej

**między 16. a 48. tyg. badania odnotowanymi zdarzeniami w grupie GUS był ropień w okolicy uda oraz zapalenie tkanki łącznej z pooperacyjnym zakażeniem rany, natomiast w grupie ADA – ropień jamy brzusznej i gronkowcowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym

***u 1 (0,4%) chorego wystąpiła gruźlica rozsiana

3.14.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

Analiza wyników badania *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* wskazuje, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały z podobną częstością w grupie chorych stosujących GUS i w grupie chorych stosujących ADA w każdym z analizowanych okresów obserwacji. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *VOYAGE 1* były zapalenia nosogardzieli oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych była porównywalna w grupie chorych stosujących GUS względem chorych stosujących ADA (25,8% vs 25,5% w 16. tygodniu oraz 52,3% vs 50,2% w 48. tygodniu).

W oparciu o wyniki metaanalizy stwierdzono, że istotnie statystycznie częściej odnotowywano występowanie zapalenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tygodni w grupie chorych stosujących GUS niż w grupie stosującej ADA (5,0% vs 3,4%). Z kolei na podstawie badania *VOYAGE 1* wykazano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem (2,4% vs 6,6%) w czasie 48 tygodni.

W publikacji *Blauvelt 2017* wskazano ponadto, że u chorych poddanych terapii adalimumabem odnotowano jedną próbę samobójczą. Częstość występowania neutropenii i kandydozy była niska i porównywalna w obydwu grupach. Podobnie zaburzenia wyników laboratoryjnych występowały rzadko i nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami.

Przeciwciała przeciwko guselkumabowi zidentyfikowano u 26 (5,3%) z 492 chorych w okresie do 44 tygodni. Ich stężenia były zasadniczo niskie. Nie stwierdzono związku pomiędzy wykształceniem się przeciwciał a obniżeniem skuteczności leczenia lub występowaniem reakcji w miejscu iniekcji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	170 (51,7)	329	170 (51,1)	333	1,03 (0,76; 1,39)	0,01 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			235 (47,6)	494	120 (48,4)	248	0,97 (0,71; 1,31)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			405 (49,2)	823	290 (49,9)	581	1,00 (0,80; 1,24)	-0,007 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	28		288 (58,3)	494	156 (62,9)	248	0,82 (0,60; 1,13)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		243 (73,9)	329	248 (74,5)	333	0,97 (0,68; 1,37)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem	85 (25,8)	329	85 (25,5)	333	1,02 (0,72; 1,44)	0,003 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			106 (21,5)	494	58 (23,4)	248	0,89 (0,62; 1,29)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			191 (23,2)	823	143 (24,6)	581	0,96 (0,74; 1,23)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	28		153 (31,0)	494	87 (35,1)	248	0,83 (0,60; 1,15)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		172 (52,3)	329	167 (50,2)	333	1,09 (0,80; 1,48)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Ogółem, wymagające terapii	20 (6,1)	329	24 (7,2)	333	0,83 (0,45; 1,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			35 (7,1)	494	19 (7,7)	248	0,92 (0,51; 1,64)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			55 (6,7)	823	43 (7,4)	581	0,88 (0,58; 1,34)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	28		58 (11,7)	494	29 (11,7)	248	1,00 (0,63; 1,61)	0,0005 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48	Zapalenie nosogardzieli	54 (16,4)	329	60 (18,0)	333	0,89 (0,60; 1,34)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16		30 (9,1)	329	35 (10,5)	333	0,85 (0,51; 1,43)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)			35 (7,1)	494	20 (8,1)	248	0,87 (0,49; 1,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			65 (7,9)	823	55 (9,5)	581	0,86 (0,59; 1,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		51 (10,3)	494	34 (13,7)	248	0,72 (0,46; 1,15)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		83 (25,2)	329	74 (22,2)	333	1,18 (0,82; 1,69)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	Zapalenie górnych dróg oddechowych	25 (7,6)	329	16 (4,8)	333	1,63 (0,85; 3,11)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)			16 (3,2)	494	4 (1,6)	248	2,04 (0,68; 6,17)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			41 (5,0)	823	20 (3,4)	581	1,74 (1,00; 3,03)	0,02 (0,00; 0,04)	NNH=50 (25; n/o)	TAK
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		25 (5,1)	494	10 (4,0)	248	1,27 (0,60; 2,69)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		47 (14,3)	329	42 (12,6)	333	1,15 (0,74; 1,81)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	Inne niż NMSC ¹⁴	0 (0,0)	329	0 (0,0)	333	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)			0 (0,0)	494	0 (0,0)	248	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			0 (0,0)	823	0 (0,0)	581	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,00; 0,00)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

¹⁴ np.: rak prostaty i rak piersi; ang. *nonmelanoma skin cancer* – nieczerniakowy rak skóry;

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		2 (0,6)	329	1 (0,3)	333	2,03 (0,18; 22,50)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48	Rak piersi	1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28	Rak prostaty	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	NMSC	1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			0 (0,0)	494	0 (0,0)	248	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			1 (0,1)	823	0 (0,0)	581	7,48 (0,15; 376,97)	0,00 (-0,00; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		2 (0,6)	329	1 (0,3)	333	2,03 (0,18; 22,50)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16		Rak podstawnokomórkowy skóry	1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	48			2 (0,6)	329	1 (0,3)	333	2,03 (0,18; 22,50)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		Rak kolczystokomórkowy skóry	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	Ból głowy	12 (3,6)	329	13 (3,9)	333	0,93 (0,42; 2,07)	-0,003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			25 (5,1)	494	5 (2,0)	248	2,59 (0,98; 6,85)	0,03 (0,004; 0,06)	NNH=33 (16; 250)	TAK	
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			37 (4,5)	823	18 (3,1)	581	1,50 (0,55; 4,09)***	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			28	29 (5,9)	494	9 (3,6)	248	1,66 (0,77; 3,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		18 (5,5)	329	25 (7,5)	333	0,71 (0,38; 1,33)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE	
Zaburzenia serca											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	MACE ^{15*}	1 (0,3)	329	1 (0,3)	333	1,01 (0,06; 16,25)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			0 (0,0)	494	1 (0,4)	248	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			1 (0,1)	823	2 (0,3)	581	0,45 (0,06; 3,25)	-0,00 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			28	1 (0,2)**	494	1 (0,4)**	248	0,50 (0,03; 8,04)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)			48	1 (0,3)	329	1 (0,3)	333	1,01 (0,06; 16,25)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48	Choroba Crohna	0 (0,0)	329	0 (0,0)	333	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	Świąd	5 (1,5)	329	7 (2,1)	333	0,72 (0,23; 2,29)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
	48		8 (2,4)	329	12 (3,6)	333	0,67 (0,27; 1,65)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	Ból stawów	11 (3,3)	329	9 (2,7)	333	1,25 (0,51; 3,05)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	48		18 (5,5)	329	16 (4,8)	333	1,15 (0,57; 2,29)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE	
	16	Ból pleców	6 (1,8)	329	4 (1,2)	333	1,53 (0,43; 5,46)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
	48		12 (3,6)	329	17 (5,1)	333	0,70 (0,33; 1,50)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE	

¹⁵ ang. *major adverse cardiovascular events* – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe










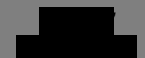
































































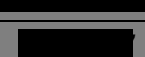





























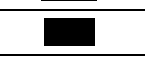











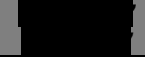








































Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	16	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	6 (1,8)	329	15 (4,5)	333	0,39 (0,15; 1,03)	-0,03 (-0,05; -0,0003)	NNT=34 (20; 3334)	TAK
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>			34 (6,9)	494	6 (2,6)	248	2,98 (1,23; 7,20)	0,04 (0,02; 0,07)	NNH=25 (14; 50)	TAK
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			40 (4,9)	823	21 (3,6)	581	1,27 (0,72; 2,22)***	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	48		8 (2,4)	329	22 (6,6)	333	0,35 (0,15; 0,80)	-0,04 (-0,07; -0,01)	NNT=25 (15; 100)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla <i>VOYAGE 2</i> – publikacja <i>Reich 2017</i>, dla 24 tyg. oraz wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i> dla występowania bólu głowy oraz rumienia w miejscu wstrzyknięcia dla 16 tyg.); waga punktu końcowego – krytyczna										

*w tym nagły zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego i udar

**u chorego odnotowano zawał mięśnia sercowego

***metaanaliza przeprowadzona metodą efektów losowych





































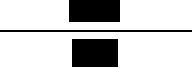



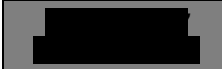





















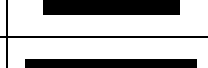







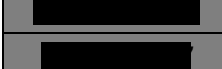

















































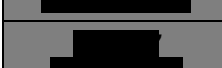









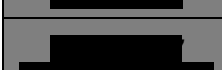

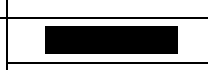



























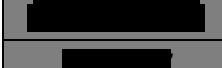









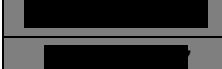









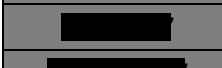















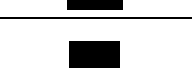



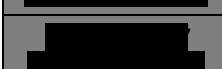

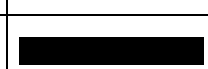







#n/o – niemożliwe do obliczenia ze względu na sposób prezentacji wyników w programie RevMan





















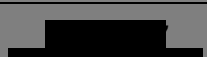







































									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									
									

██████████	██	██████████	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	██	██████████	█	██	█	████	█	██	█
██████████	██	██████████	█	██	██	████	█	██	█
██████████	██	██████████	█	██	█	████	█	██	█
██████████	██	██████████	██	██	██	████	██	██	██
██████████	██	██████████	█	██	██	████	█	██	██
██████████	██	██████████	██	██	██	████	██	██	██
██████████	██	██████████	█	██	██	████	█	██	█
██████████	██	██████████	█	██	██	████	█	██	█
██████████	██	██████████	██	██	██	████	██	██	██
██████████	██	██████████	██	██	██	████	██	██	██
██████████	██	██████████	█	██	█	████	█	██	█
██████████	██	██████████	█	██	█	████	█	██	█

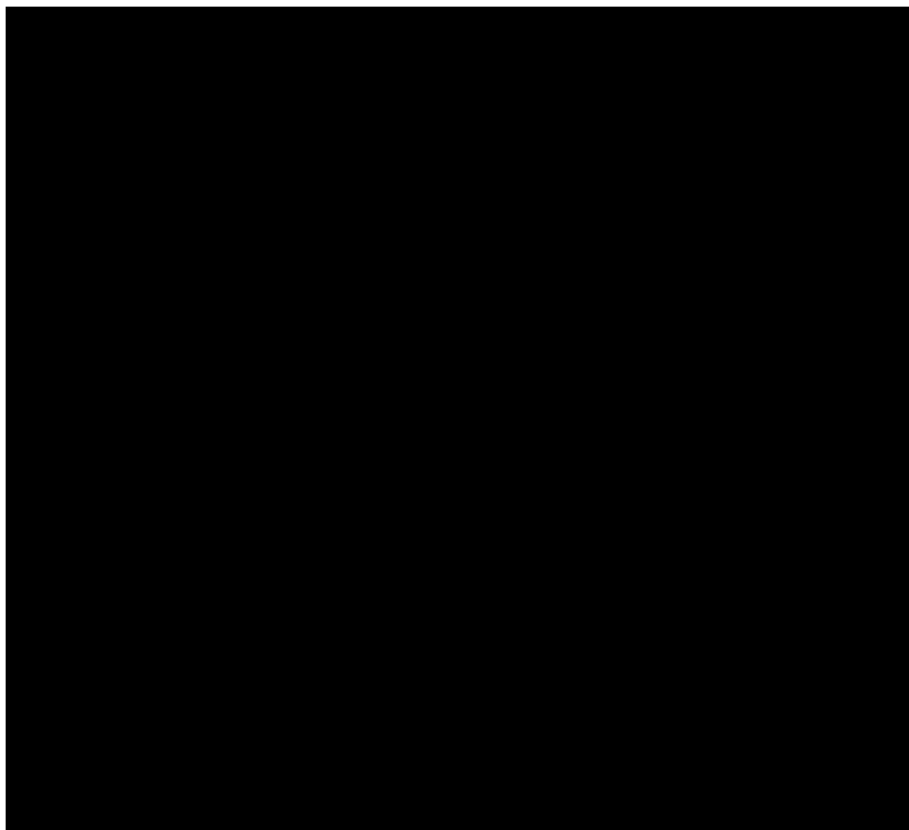
██████████	██	██████████	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	█
██████████	█	██████████	█	██	██	██████████	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	█
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██████████	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██████████	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	██	██	██	██	█	██	██
██████████	█	██████████	█	██	██	██	█	██	██

██████████	████	██████████	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	██████████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█
		██████████	█	█	█				
██████████	█	██████████	█	█	█	████	█	█	█





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED] 16
[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]

16 [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]	[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]

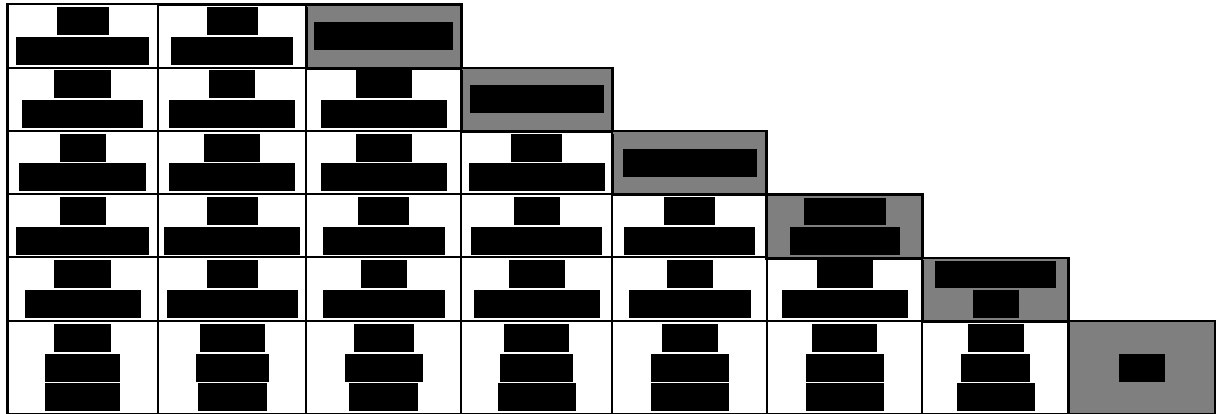
[REDACTED]

[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]	[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]	[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]	[Redacted]

[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]
[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]	



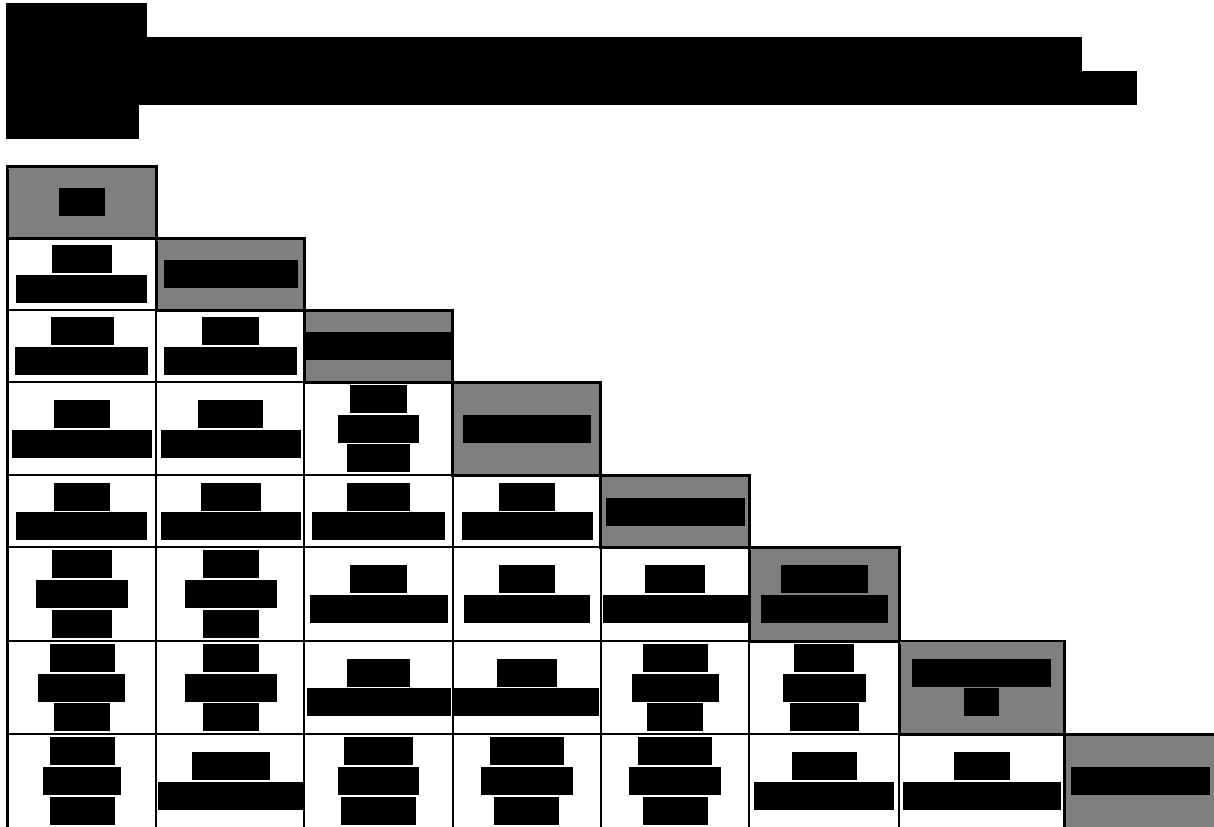
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.16. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu

W ramach długookresowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa GUS przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 52 i 100 tygodni dla badania *VOYAGE 1* oraz 72 tygodnie dla badania *VOYAGE 2*.

Wykazano, że odsetek chorych, u których stwierdza się odpowiedź PASI 75 i PASI 90 w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie wynosił odpowiednio 91,5% i 81,8%. Po 100 tygodniach odsetki te były jeszcze wyższe i wyniosły odpowiednio 94,8% i 82,1%.

Wysokie odsetki chorych odnotowano również w odniesieniu do PASI 100, gdzie po 52 tygodniach terapii odpowiedź tą stwierdzono u 50,8% chorych, a po 100 tygodniach był on nieznacznie niższy i wyniósł 49,0%

Całkowitą eliminację zmian łuszczycowych ze skóry (IGA 0) wykazano u ponad połowy chorych leczonych guselkumabem przez odpowiednio 52 i 100 tygodni. Z kolei wynik 0/1 w IGA uzyskano u 84,7% chorych w obydwu analizowanych okresach obserwacji.

Ocenie poddano ponadto odsetki chorych, u których wartość DLQI wynosiła 0/1. Po 48 tygodniach odsetek ten wynosił 62,5% a po 100 tygodniach wzrósł do 71,1% chorych.

Autorzy publikacji *Griffiths 2018* wskazali również, iż w celu kompleksowej oceny uzyskanych danych zastosowano zróżnicowane metody analizy. Zgodnie z oczekiwaniami odsetki chorych przedstawione w poniższej tabeli były zbliżone do tych, które uzyskano w wyniku zastosowania analizy na podstawie danych obserwowanych (ang. *as observed*) oraz były nieznacznie niższe w przypadku zastosowania imputacji danych dla chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (ang. *non-responder imputation*).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI 75, PASI 90, PASI 100, IGA 0 i IGA 0/1 oraz DLQI 0/1 po 52, 72 i 100 tygodniach.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		GUS		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			n (%)	N		
VOYAGE 1 (Griffiths 2018)	PASI 75*	Po 52 tyg.	281 (91,5)**	307	Średnia	krytyczna
		Po 100 tyg.	275 (94,8)	290	Średnia	krytyczna
VOYAGE 1 (Griffiths 2018)	PASI 90*	Po 52 tyg.	251 (81,8)**	307	Średnia	krytyczna
		Po 100 tyg.	238 (82,1)	290	Średnia	krytyczna
VOYAGE 1 (Griffiths 2018)	PASI 100*	Po 52 tyg.	156 (50,8)**	307	Średnia	krytyczna
		Po 100 tyg.	142 (49,0)	290	Średnia	krytyczna
██████████	██████████	██████████	██████████	████	████	██████████
VOYAGE 1 (Griffiths 2018)	IGA 0*	Po 52 tyg.	166 (54,1)**	307	Średnia	krytyczna
		Po 100 tyg.	156 (53,8)	290	Średnia	krytyczna
VOYAGE 1 (Griffiths 2018)	IGA 0/1	Po 52 tyg.	260 (84,7)**	307	Średnia	krytyczna
		Po 100 tyg.	239 (82,4)	290	Średnia	krytyczna
VOYAGE 1 (Griffiths 2018)	DLQI 0/1***	Po 48 tyg.	200 (62,5)	320	Średnia	krytyczna
		Po 100 tyg.	202 (71,1)	284	Średnia	krytyczna

*analizowano u chorych, u których łuszczycą obejmowała co najmniej 10% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania

**dane odczytane z wykresu

***dane dla chorych z początkowym DLQI >1

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, tj. od 0 do 100 tygodni przedstawiono na podstawie publikacji *Griffiths 2018* oraz danych niepublikowanych, dotyczących badania *VOYAGE 1*. Jako że dane dla tego okresu obserwacji zostały przedstawione wyłącznie w pacjentolatach, zdecydowano o przedstawieniu dla porównania również danych dla okresu obserwacji do 48 tygodnia.

Poniższe dane wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem ulega redukcji w czasie. Podobna zależność ma miejsce w przypadku infekcji oraz ciężkich infekcji. Nie zaobserwowano takiego trendu w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, jednak można uznać, że wzrost wskaźnika jest stosunkowo niewielki. Z kolei częstość występowania nieczerniakowego raka skóry i nowotworów innych niż nieczerniakowy rak skóry a także występowania dużych epizodów sercowo-naczyniowych była bardzo niska.

Autorzy publikacji *Griffiths 2018* wskazali ponadto, że nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy, zakażeń oportunistycznych oraz ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Ocena bezpieczeństwa guselkumabu po 48 i 100 tygodniach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	GUS*			Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		Liczba zdarzeń / 100 pacjentolat				
		0-48 tyg. ^{*,**,#}	0-100 tyg. ^{***}	0-100 tyg. ^{###}		
VOYAGE 1 (Griffiths 2018)	Zdarzenia niepożądane	282	220,30	145,90	średnia	krytyczna
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	5,8	6,50	5,11	średnia	krytyczna
	Infekcje [#]	111	88	b/d	średnia	krytyczna
	Ciężkie infekcje [#]	1,0	0,83	0,00	średnia	krytyczna
	Nieczerniakowy rak skóry	b/d	0,24	0,39	średnia	krytyczna
	Nowotwory inne niż nieczerniakowy rak skóry	b/d	0,71	0,39	średnia	krytyczna
	Duże epizody sercowo-naczyniowe	b/d	0,12	0,00	średnia	krytyczna

*dane dla chorych poddanych terapii GUS od początku trwania badania oraz dla grupy chorych, którzy po pierwszych 16 tygodniach, w których przyjmowali PLC rozpoczęli przyjmowanie GUS

**dane przedstawiono na 494 chorych leczonych GUS w przeliczeniu na 394 pacjentolata, na podstawie danych niepublikowanych 1

***dane przedstawiono na 494 chorych leczonych GUS w przeliczeniu na 847 pacjentolat

[#]analizowano u chorych, u których łuszczyca obejmowała co najmniej 10% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania

^{##}dane niepublikowane 1

^{###}dane dla chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy ADA a następnie w 52 tygodniu rozpoczęli terapię GUS; przedstawione dla 280 chorych w przeliczeniu na 254 pacjentolata

3.17. Skuteczność guselkumabu u chorych kontynuujących terapię po 28 tygodniu

Skuteczność guselkumabu oceniono również u chorych, którzy kontynuowali leczenie guselkumabem po 28 tygodniu. Wyniki przedstawiono do 48 tygodnia obserwacji.

Wyniki wskazują, iż aktywność choroby (wynik 0/1 w skali IGA) pomimo niewielkiego wzrostu w kolejnych okresach obserwacji, u większości chorych utrzymywała się na minimalnym poziomie w okresie od 28 do 48 tygodnia. Analiza dotycząca odsetka chorych, u których odnotowano całkowitą redukcję zmian łuszczycowych (wynik 0 w skali IGA) wynosił w 28 tygodniu ok. 67% i do tygodnia 48. uległ redukcji do ok. 64%.

Odpowiedź na leczenie PASI 75 utrzymywała się na poziomie zbliżonym do 100% chorych. Z kolei odpowiedź PASI 90 pomimo redukcji o ok. 10% pomiędzy 28 a 48 tygodniem, kształtowała się na stosunkowo wysokim poziomie, tj. co najmniej ok. 90%. Analiza wyników dla odpowiedzi PASI 100 wykazała natomiast niewielkie wahania w analizowanym okresie, jednak również można wskazać na stosunkowo wysoki odsetek chorych, u których ją stwierdzono.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.

Ocena odpowiedzi na leczenie w skali PASI oraz aktywności choroby u chorych, którzy kontynuowali terapię od 28 do 48 tygodnia.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	GUS		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			n (%) [*]	N		
VOYAGE 2 (Reich 2017)	IGA 0/1	28	185 (95,9)	193	Niska	krytyczna
		32	184 (95,3)	193	Niska	krytyczna
		36	176 (91,2)	193	Niska	krytyczna
		40	172 (89,1)	193	Niska	krytyczna
		44	172 (89,1)	193	Niska	krytyczna
		48	172 (89,1)	193	Niska	krytyczna
	IGA 0	28	129 (66,8)	193	Niska	krytyczna

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	GUS		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
			n (%)*	N		
VOYAGE 2 (Reich 2017)		32	135 (69,9)	193	Niska	krytyczna
		36	127 (65,8)	193	Niska	krytyczna
		40	125 (64,8)	193	Niska	krytyczna
		44	123 (63,7)	193	Niska	krytyczna
		48	124 (64,2)	193	Niska	krytyczna
VOYAGE 2 (Reich 2017)	PASI 75	28	193 (100,0)	193	Niska	krytyczna
		32	192 (99,5)	193	Niska	krytyczna
		36	190 (98,4)	193	Niska	krytyczna
		40	186 (96,4)	193	Niska	krytyczna
		44	188 (97,4)	193	Niska	krytyczna
		48	186 (96,4)	193	Niska	krytyczna
VOYAGE 2 (Reich 2017)	PASI 90	28	192 (99,5)	193	Niska	krytyczna
		32	185 (95,9)	193	Niska	krytyczna
		36	178 (92,2)	193	Niska	krytyczna
		40	176 (91,2)	193	Niska	krytyczna
		44	174 (90,2)	193	Niska	krytyczna
		48	172 (89,1)	193	Niska	krytyczna
VOYAGE 2 (Reich 2017)	PASI 100	28	114 (59,1)	193	Niska	krytyczna
		32	118 (61,1)	193	Niska	krytyczna
		36	115 (59,6)	193	Niska	krytyczna
		40	115 (59,6)	193	Niska	krytyczna
		44	111 (57,5)	193	Niska	krytyczna
		48	111 (57,5)	193	Niska	krytyczna

3.19. Zestawienie profili bezpieczeństwa guselkumabu i leków biologicznych finansowanych w ramach Programu lekowego na podstawie ChPL

Dokonane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych porównanie profili bezpieczeństwa guselkumabu i innych leków biologicznych (adalimumabu, etanerceptu¹⁷, infliksymabu i ustekinumabu), jednoznacznie wskazuje, że w ramach badań klinicznych, jak i danych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, wśród chorych stosujących guselkumab, odnotowano znacznie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków biologicznych poddanych zestawieniu.

Wśród chorych stosujących inne leki biologiczne odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych z kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), m.in. rak skóry, chłoniak, czerniak, białaczka, rak z komórek Merkla czy rak szyjki macicy. Zaburzenia te nie były udziałem chorych przyjmujących guselkumab, podobnie jak w przypadku schorzeń z kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego (w tym m.in. leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistości), zaburzenia układu immunologicznego (np. nadwrażliwości, reakcje alergiczne, zapalenie naczyń), zaburzenia psychiczne (w tym bezsenność i depresja), zaburzenia oka (np. zapalenie spojówek, zapalenie oka, zaburzenia widzenia), zaburzenia ucha i błędnika (np. zawroty głowy), zaburzenia serca (m.in. tachykardia, niedokrwienie / zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca), zaburzenia naczyniowe (takie jak nadciśnienie tętnicze, krwiaki), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (np. choroby płuc), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (m.in. zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niewydolność wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, autoimmunologiczne zapalenie wątroby), zaburzenie nerek i dróg moczowych (np. zaburzenia czynności nerek, krwimocz, odmiedniczkowe zapalenie nerek), zaburzenia układu rozrodczego i piersi (takie jak zaburzenia erekcji czy zakażenia pochwy).

¹⁷ etanercept został uwzględniony w zestawieniu jako jeden z leków biologicznych finansowanych w Programie lekowym, jednak należy pamiętać, że nie jest uwzględnionym komparatorem dla guselkumabu

Wśród zaburzeń neurologicznych, jedynymi występującymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy. Wśród chorych przyjmujących inne leki biologiczne zaburzenia z tej kategorii obejmowały także m.in. zawroty głowy, parestezje, zaburzenia demielinizacyjne, stwardnienie rozsiane, zapalenia nerwów czy neuropatie.

W przypadku zaburzeń żołądka i jelit, u chorych przyjmujących inne leki biologiczne odnotowywano bóle brzucha, nudności, biegunki, dyspepsję, krwotoki z przewodu pokarmowego, chorobę refluksową czy perforację jelita. Chorych przyjmujących guselkumab dotyczyło spośród tych zdarzeń jedynie występowanie biegunki.

Występowanie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej u chorych przyjmujących guselkumab ograniczało się do pokrzywki. Chorzy przyjmujący inne leki biologiczne cierpieli ponadto na świąd, wysypkę, pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy krostkowej, trądzik, zespół Stevens-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, rumień wielopostaciowy, łysienie czy nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, u chorych przyjmujących guselkumab ograniczały się do bólu stawów. Wśród chorych przyjmujących leki biologiczne występowały także tocznie, zespół toczniopodobny, pleców czy rabdomioliza.

U chorych przyjmujących leki biologiczne wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania występowały m.in. ból, obrzęk i odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej czy gorączka. U chorych przyjmujących guselkumab również odnotowano występowanie rumienia i bólu w miejscu wstrzyknięcia.

Jedynymi przeciwwskazaniami do stosowania guselkumab według ChPL Tremfya® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wymienionych w tym dokumencie podkreślono, że stosowanie leku Tremfya® może zwiększać ryzyko zakażeń. Zaleca się także aby przed rozpoczęciem terapii przeprowadzić badania mające na celu wykrycie gruźlicy, a w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu chorzy powinni być monitorowani pod względem występowania objawów tej choroby. Zalecane jest także rozważenie aktualizacji wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień przed rozpoczęciem przyjmowania guselkumabu.

W ChPL innych leków biologicznych, jako przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii wskazano m.in.:

- ⊕ nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊕ czynną gruźlicą lub inne ciężkie zakażenia (np. posocznica, ropnie, zakażenia oportunistyczne);
- ⊕ umiarkowaną i ciężką niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

Dla innych leków biologicznych, w rozdziale „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” odpowiednich ChPL wskazano m.in., że:

- ⊕ stosowanie leków biologicznych powoduje zwiększone ryzyko wystąpienie infekcji. Zaleca się przeprowadzanie dokładnych badań kontrolnych przed rozpoczęciem terapii, w trakcie, a także po jej zakończeniu. Jeśli mają przebieg ciężki konieczne jest przerwanie terapii lekiem biologicznym i wdrożenie odpowiedniego leczenia. U chorych, u których w wywiadzie stwierdzono przewlekłe lub nawracające zakażenia należy dokładnie rozważyć ewentualne korzyści płynące z podawania leków biologicznych, nad ewentualnymi skutkami ubocznymi. Ważne jest także dokładne zdiagnozowanie chorego pod kątem występowania gruźlicy. W przypadku aktywnej postaci tej choroby nie powinno się wprowadzać terapii lekiem biologicznym. Jeśli gruźlica ma postać utajoną, należy wcześniej przeprowadzić profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicowe, choć w przypadku leku Humira® nie ma gwarancji, że pomoże to uniknąć aktywacji choroby (w ChPL wskazano, iż mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych produktem Humira® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy);
- ⊕ u chorych leczonych antagonistami TNF- α (Humira®, Enbrel®, Remsima®), przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić ponadto badania w kierunku zakażenia HBV. Jeśli wynik jest dodatni, należy bardzo uważnie monitorować chorego w trakcie i po zakończeniu terapii. Jeśli nastąpi nawrót WZW typu B, należy przerwać podawanie leku biologicznego i wdrożyć leczenie przeciwwirusowe;
- ⊕ stosowanie leków biologicznych wiąże się także z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych. Jeśli mają przebieg ciężki należy niezwłocznie przerwać podawanie leku. U chorych poddanych terapii preparatem Remsima® reakcje alergiczne związane

są głównie z infuzją. Można im zapobiec, podając wcześniej leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i / lub paracetamol;

- ⊕ stosowanie antagonistów TNF- α wiązało się z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów chorób demielinizacyjnych ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, w związku z czym należy rozważyć kontynuację leczenia jeśli pojawią się takie objawy, a także wskazane jest rozważenie rozpoczynania terapii antagonistami TNF- α , jeśli już wcześniej u chorego występowały choroby demielinizacyjne, lub nieinfekcyjne zapalenie części pośredniej błony naczyniowej oka (istnieje związek między tym schorzeniem, a chorobami demielinizacyjnymi);
- ⊕ leczenie lekami biologicznymi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu antagonistów TNF- α u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie oraz rozważyć korzyści płynące z kontynuowania leczenia u chorych, u których rozwinął się nowotwór złośliwy. Szczególną ostrożność należy też zachować u chorych z łuszczycą, u których wcześniej stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałą fotochemioterapię i wykluczyć przed zastosowaniem terapii biologicznej obecność raka skóry;
- ⊕ wśród chorych poddanych terapii lekami hamującymi aktywność TNF- α powinno się także uważnie obserwować nałogowych palaczy oraz chorych ze współistniejącą POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc), gdyż występuje u nich zwiększone ryzyko rozwinięcia się nowotworów płuc oraz nowotworów w obrębie głowy i szyi. Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego oraz historią tych schorzeń, powinni być także rutynowo badani w kierunku dysplazji przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF- α , a także w jej trakcie. Wśród chorych przyjmujących preparaty Humira® i Remsima® stwierdzano ponadto występowanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, dlatego należy każdorazowo rozważyć ryzyko związane z podaniem tego leku, które być może związane jest z wcześniejszym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny. Ponadto u kobiet powyżej 60 r.ż. leczonych produktem Remsima® należy kontynuować badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy;

- ⊕ u chorych przyjmujących preparaty Humira[®] i Remsima[®] mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne, także o przebiegu ciężkim. W takim przypadku należy rozważyć kontynuowanie terapii tymi środkami;
- ⊕ stosowanie leków hamujących aktywność TNF- α może prowadzić ponadto do rozwoju zjawisk autoimmunizacyjnych. W przypadku zaobserwowania objawów toczniopodobnych, należy zaprzestać podawania preparatów. Szczególną ostrożność należy zachować również przy podawaniu leków Humira[®], Enbrel[®] i Remsima[®] pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/III), a u chorych u których pojawiły się nowe objawy niewydolności lub pogorszyły istniejące, należy zaprzestać terapii wskazanymi lekami;
- ⊕ adalimumab zawarty w produkcie Humira[®] oraz infliksymab będący substancją czynną leku Remsima[®], mają stosunkowo długi okres półtrwania, co należy wziąć pod uwagę przy planowaniu zabiegów chirurgicznych oraz uważnie monitorować chorych poddanych zabiegowi pod kątem ewentualnych zakażeń;
- ⊕ Remsima[®] może powodować uszkodzenie wątroby, jeśli więc u chorego wystąpią objawy związane z dysfunkcją tego organu należy przeprowadzić ocenę stanu wątroby i w razie ciężkiej dysfunkcji zaprzestać stosowania leku;
- ⊕ w przypadku leków biologicznych niezalecane jest równoczesne podawanie szczepionek żywych;
- ⊕ produkt Stelara[®] może u chorych z łuszczycą powodować wystąpienie objawów łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. Należy w takim przypadku wdrożyć odpowiednie leczenie. Jeśli jednak są to objawy reakcji polekowej, należy natychmiast przerwać podawanie leku Stelara[®].

Reasumując, stosowanie guselkumabu wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, (w tym ciężkich zakażeń, licznych nowotworów, zaburzeń hematologicznych) niż w przypadku innych leków biologicznych.

Tabela 71.

Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem, adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem w ramach badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Bardzo często	zakażenia górnych dróg oddechowych	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i>)	-
Często	zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie grzybicze skóry	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w	-	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Inflixymab [24]	Ustekinumab [25]
		tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów			
Niezbyt często	-	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ^a)	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza)	zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Rzadko	-	-	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i Legionella)	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze, (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza), oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Inflixymab [24]	Ustekinumab [25]
Częstość nieznana	-	-	listerioza, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	zakażenie przełomowe po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)**	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Często	-	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	-	-	-
Niezbyt często	-	chłoniak [#] , nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak [#]	nieczerniakowy rak skóry	-	-
Rzadko	-	Białaczka [^]	Czerniak, chłoniak, białaczka	chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	-
Częstość nieznana	-	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy [^] , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry [^])	rak z komórek Merkla	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Bardzo często	-	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	-	-	-
Często	-	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	-	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.	-
Niezbyt często	-	samoistna plamica małopłytkowa	Trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	-
Rzadko	-	pancytopenia	pancytopenia	agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.	-
Bardzo rzadko	-	-	niedokrwistość aplastyczna	-	-
Częstość nieznana	-	-	Histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego					
Często	-	nadwrażliwość, alergie (w tym alergja sezonowa)	reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Niezbyt często	-	sarkoidoza [^] , zapalenie naczyń	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA)]	reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.	reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka)
Rzadko	-	anafilaksja [^]	ciężkie reakcje alergiczne / anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Częstość nieznaną	-	-	nasilenie objawów zapalenia skóromięśniowego	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Bardzo często	-	zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-
Często	-	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	-	-	-
Zaburzenia psychiczne					
Często	-	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	-	depresja, bezsenność.	-
Niezbyt często	-	-	-	amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.	depresja

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Rzadko	-	-	-	Aapatia	-
Zaburzenia układu nerwowego					
Bardzo często	-	bóle głowy	-	ból głowy	-
Często	ból głowy	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	zawroty głowy, bóle głowy
Niezbyt często	-	udar mózgu [^] , drżenia mięśniowe, neuropatia	-	napad padaczkowy, neuropatia.	porażenie nerwu twarzowego
Rzadko	-	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo [^])	drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia, przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa	poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa)	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	-	-
Zaburzenia oka					
Często	-	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka		zapalenie spojówek	-
Niezbyt często	-	podwójne widzenie	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień	-
Rzadko	-	-	-	wewnętrzne zapalenie oka	-
Częstość nieznana	-	-	-	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	-
Zaburzenia ucha i błędnika					
Często	-	zawroty głowy	-	-	-
Niezbyt często	-	głuchota, szumy uszne	-	-	-
Zaburzenia serca					
Często	-	tachykardia	-	tachykardia, kołatania serca	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Niezbyt często	-	zawał mięśnia sercowego [^] , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca	niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	-
Rzadko	-	zatrzymanie akcji serca	Nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca	sinica, wysięk osierdziowy	-
Częstość nieznana	-	-	-	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego	-
Zaburzenia naczyniowe					
Często	-	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	-	niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	-
Niezbyt często	-	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	-	niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.	-
Rzadko	-		-	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Bardzo często	-	-	-	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	-
Często	-	astma, duszność, kaszel	-	zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	ból jamy ustnej i gardła

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Inflixymab [24]	Ustekinumab [25]
Niezbyt często	-	zator tętnicy płucnej [^] , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy [^]	-	obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.	przekrwienie jamy nosowej
Rzadko	-	zwłóknienie płuc	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	-
Zaburzenia żołądka i jelit					
Bardzo często	-	bóle brzucha, nudności i wymioty	-	bóle brzucha, nudności	-
Często	biegunka	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	-	krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie	biegunka, nudności, wymioty
Niezbyt często	-	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	-	perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	-
Rzadko	-	perforacja jelita [^]	-		-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
Bardzo często	-	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Inflixymab [24]	Ustekinumab [25]
Często	-	-	-	zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.	-
Niezbyt często	-	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.	-
Rzadko	-	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ^Δ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ^Δ	autoimmunologiczne zapalenie wątroby	autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka	-
Częstość nieznana	-	niewydolność wątroby ^Δ	-	niewydolność wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Bardzo często	-	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	-	-	-
Często	pokrzywka	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp ^Δ), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ^Δ , świąd	Świąd, wysypka	nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	świąd
Niezbyt często	-	poty nocne, blizna	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne,	wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza,	łuszczycy krostkowa, złuszczanie skóry, trądzik

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
			łuszczycza (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczycza krostkowa, głównie dłoni i stóp)	nieprawidłowa pigmentacja skóry	
Rzadko	-	rumień wielopostaciowy [^] , zespół Stevensa-Johnsona [^] , obrzęk naczyńioruchowy [^] , zapalenie naczyń skóry [^]	Zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność.	złuszczające zapalenie skóry
Bardzo rzadko	-	-	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	-
Częstość nieznana	-	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Bardzo często	-	bóle mięśniowo-szkieletowe	-	-	-
Często	ból stawów	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	-	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.	ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Niezbyt często	-	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	-	-	-
Rzadko	-	zespół toczniopodobny [^]	Skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny	-	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Często	-	zaburzenia czynności nerek, krwimocz	-	zakażenie układu moczowego	-
Niezbyt często	-	oddawanie moczu w nocy	-	odmiedniczkowe zapalenie nerek.	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
Niezbyt często	-	zaburzenia erekcji	-	zapalenie pochwy	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Bardzo często	-	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	reakcje związane z infuzją, ból	-
Często	rumień w miejscu wstrzyknięcia	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka [^]	gorączka	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często	ból w miejscu wstrzyknięcia	zapalenie	-	zaburzenia procesów gojenia.	odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia
Rzadko	-	-	-	zmiany ziarniniakowe	-

	Guselkumab [49]	Adalimumab [22]	Etanercept [23]	Infliksymab [24]	Ustekinumab [25]
Badania diagnostyczne					
Często	-	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	dodatnie autoprzeciwciała	-
Rzadko	-	-	-	nieprawidłowy układ dopełniacza	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
Często	-	zaburzenia gojenia	-	-	-

*przynajmniej jeden z tych objawów by zgłaszany, jako ciężki

** w tym gruźlica bydłęca (rozsiane zakażenie BCG)

^w tym dane z doniesień spontanicznych

#w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

3.20. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya® [49];
- ⊕ dokument wydany przez FDA w 2017 roku [50];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków dla guselkumabu [47];

Nie zidentyfikowano żadnego komunikatu PRAC ani wpisu na stronie URPLW MiPB.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.20.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.20.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.

Zakażenia

Produkt leczniczy Tremfya® może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać podawania GUS chorym z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya® należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u chorego istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, chory powinien być ściśle monitorowany, a GUS nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Tremfya® należy ocenić, czy chory nie jest zakażony gruźlicą.

Chorzy, którzy otrzymują GUS, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu.

Przed podaniem GUS należy rozpocząć terapię przeciwgruźliczą u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania produktu leczniczego Tremfya®.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia GUS należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać żywych szczepionek równocześnie z produktem leczniczym Tremfya®.

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na żywe lub inaktywowane szczepionki u chorych otrzymujących produkt GUS.

Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Tremfya® powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z ChPL właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia [49].

3.20.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W jednym badaniu fazy II i trzech badaniach fazy III leczono produktem leczniczym Tremfya® w sumie 1 748 chorych z łuszczycą plackowatą. 1 393 chorych otrzymywało GUS przez co najmniej 6 miesięcy a 728 chorych przez co najmniej 1 rok (tj. leczonych do tygodnia 48.).

Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych uzyskano ze zbiorczej analizy dotyczącej 823 chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, otrzymujących produkt leczniczy Tremfya® w trakcie okresów z kontrolą placebo w dwóch badaniach fazy III.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem GUS, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 72.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya® w badaniach klinicznych

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zapalenie żołądka i jelit; Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej; Zakażenie grzybicze skóry	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Tremfya® [49.]

3.20.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie FDA z 2017 r., w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka zakażenia, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Tremfya®. Zwrócono uwagę na konieczność poinstruowania chorych, aby zasięgnęli porady lekarskiej, jeśli wystąpią oznaki lub objawy klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli dojdzie do ciężkiego zakażenia, należy monitorować stan chorego oraz odstawić GUS do czasu ustąpienia zakażenia. Leczenie GUS nie powinno być rozpoczynane u chorych z klinicznie istotnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub wdrożenia adekwatnego leczenia. U chorych z przewlekłym zarażeniem lub powracającymi infekcjami w wywiadzie należy rozważyć ryzyko oraz korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem terapii GUS.

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące gruźlicy, tj. konieczności oceny chorego pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Tremfya®. Leczenie utajonej postaci gruźlicy należy rozpocząć przed podaniem GUS. Zwrócono uwagę, iż u chorych z utajoną postacią gruźlicy, którzy otrzymywali jednocześnie GUS oraz stosowali profilaktykę przeciwgruźliczą, nie rozwinęła się aktywna postać gruźlicy. Należy monitorować chorych, u których występują objawy czynnej postaci gruźlicy w trakcie i po leczeniu GUS. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem terapii Tremfya® u chorych z utajoną lub czynną postacią gruźlicy w wywiadzie. Nie należy podawać GUS chorym z czynną postacią gruźlicy.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących ($\geq 1\%$) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych GUS, tj.: zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból stawów, biegunka, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie grzybicze i zakażenia wirusem *Herpes simplex*. Zwrócono również uwagę na kwestię szczepień. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Tremfya® należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Nie należy stosować żywych szczepionek. Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionkę żywą lub inaktywowaną nie są dostępne. [50]

3.20.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [47] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania guselkumabu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie liczb przypadków zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla chorych poddanych terapii guselkumabem.

Tabela 73.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3	Zapalenie krtani (1), zapalenie nosogardzieli (1), zapalenie płuc (1), zapalenie tkanki łącznej (1)*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1	Chłoniak Hodgkina (1)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0	n/d
Zaburzenia układu immunologicznego	1	Nadwrażliwość (1)
Zaburzenia endokrynologiczne	0	n/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	Hipokaliemia (1)
Zaburzenia psychiczne	1	Dezorientacja (1)
Zaburzenia układu nerwowego	5	Ból głowy (3), migrena (1), nieprawidłowa koordynacja (1), parestezja (1), senność (1), uczucie pieczenia (1), dyzartria ¹⁸ (1)*
Zaburzenia w obrębie oka	2	Obrzęk oka (1), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1), świąd oka (1)*
Zaburzenia ucha i błędnika	1	Głuchota (1)
Zaburzenia serca	2	Zawał mięśnia sercowego (2)

¹⁸ zaburzenie mowy związane z dysfunkcją aparatu wykonawczego – języka, podniebienia, gardła, krtani

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia naczyniowe	0	n/d
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1	Niewydolność oddechowa (1)
Zaburzenia żołądka i jelit	6	Biegunka (2), biegunka krwotoczna (1), ból brzucha (1), ból zęba (1), krew w stolcu (1), nudności (1), opuchnięty język (1), przepuklina brzuszna (1), wyczuwalna masa/opór w jamie brzusznej (1), wymioty (1), zaparcie (1)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	Marskość wątroby (1), nieprawidłowe funkcje wątroby (1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3	Pokrzywka (2), łuszczycza (1), rumień (1), świąd uogólniony (1), złuszczenie się skóry (1)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5	Artropatia łuszczycowa (1), ból mięśni (1), ból stawów (1), ból w kończynach (1), dyskomfort mięśniowo-szkieletowy (1)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0	n/d
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	n/d
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	Ginekomastia ¹⁹ (1)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	n/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12	Gorączka (3), złe samopoczucie (2), astenia (1), ból (1), ból twarzy (1), dreszcze (1), nagły zgon (1), niezdolność chodu (1), opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia (1), pogorszenie stanu zdrowia (1), zgon (1)*
Badania diagnostyczne	2	Nieprawidłowe wyniki badań krwi (1), podwyższone ciśnienie krwi (1), wzrost masy ciała (1)*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4	Nieprawidłowa droga podania leku (1), pominięcie dawki leku (1), upadek (1), złamanie kończyny górnej (1)
Uwarunkowania społeczne	1	Utrata osobistej niezależności w wykonywaniu codziennych aktywności (1)
Procedury medyczne i chirurgiczne	2	Artroplastyka kolana (1), operacja kończyny (1)

¹⁹ rozrost tkanek w obrębie piersi i skutków u mężczyzn

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0	n/d

*zdarzenie zapewne wystąpiło u tego samego chorego, z tego powodu liczba zdarzeń nie odpowiada liczbie przypadków

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ populacja w badaniach włączonych do analizy była zbliżona do populacji docelowej, jednak:
 - ⊕ kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej (przy czym należy podkreślić, że analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała brak różnic w skuteczności GUS bez względu na rodzaj zastosowanego wcześniej leczenia – w każdej z podgrup wykazano znamienne statystycznie wyższą skuteczność GUS względem ADA. Ponadto należy podkreślić, że badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy *Programu lekowego* sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom *Programu lekowego*);
 - ⊕ w badaniach *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* jako kryterium włączenia wskazano poziom PASI ≥ 12 pkt, podczas gdy *Program lekowy* zakłada kwalifikację chorych od PASI ≥ 10 pkt;
- ⊕ porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej możliwe do przeprowadzenia tylko dla okresu obserwacji wynoszącego 10-16 tygodni;

- ⊕ brak możliwości zestawienia wyników długookresowej oceny bezpieczeństwa ze względu na brak takich danych dla guselkumabu (dostępne wyłącznie dane przedstawione w postaci pacjentolat);
- ⊕ dane dotyczące długookresowej oceny skuteczności leku bez porównania z grupą kontrolną;
- ⊕ przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci; istotne jest, iż jest to ograniczenie dotyczące większości badań klinicznych przeprowadzonych dla terapii biologicznych w łuszczycy);
- ⊕ część wyników (głównie dla podgrup) przedstawiono jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr I^2 oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu forest plot (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);
- ⊕ brak badań dla bezpośredniego porównania guselkumabu względem infliksymabu oraz ustekinumabu.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

5.1. Podsumowanie wyników bezpośredniego porównania GUS vs SEK w czasie maksymalnie 48 tygodni

5.1.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności guselkumabu (GUS) względem sekukinumabu (SEK) została przeprowadzona na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa guselkumabu (GUS) względem sekukinumabu (SEK) przeprowadzono na podstawie badania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Podsumowanie wyników bezpośredniego porównania GUS vs ADA w czasie maksymalnie 48 tygodni

5.2.1. Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) przeprowadzono na podstawie badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*, w których interwencje te zostały porównane bezpośrednio. Oceny skuteczności dokonano w odniesieniu do punktów końcowych z zakresu

oceny odpowiedzi chorych na leczenie (PASI), aktywności choroby oraz oceny jakości życia. Ocena skuteczności dla tych punktów końcowych została przeprowadzona na podstawie wyników po 16, 24 i 48 tygodniach obserwacji.

Analiza wyników badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* jednoznacznie wykazała, że guselkumab jest skuteczniejszy od adalimumabu we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. 16, 24 i 48 tygodniu.

Uzyskane wyniki wskazują, że znacznie wyższe odsetki chorych leczonych guselkumabem w porównaniu z adalimumabem osiągają odpowiedź PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Wysoka skuteczność guselkumabu manifestuje się również redukcją aktywności choroby ocenianą w skali IGA. Wykazano, że u znacznie wyższego odsetka chorych poddanych terapii GUS w porównaniu z ADA dochodzi do całkowitej lub niemal całkowitej redukcji skórnych objawów łuszczycowych (odpowiednio wynik 0 oraz 0/1 w skali IGA).

Szczególnie istotna z punktu widzenia zapisów *Programu lekowego* jest analiza przeprowadzona w podgrupach. Na jej podstawie stwierdzono, że niezależnie od wcześniejszego leczenia oraz innych charakterystyk społeczno-demograficznych wyniki w podgrupach są porównywalne, tzn. niezależnie od wyodrębnionej podgrupy chorych oraz okresu obserwacji wykazano, że guselkumab jest skuteczniejszy od adalimumabu²⁰.

Znamienną statystycznie, wyższą skuteczność GUS względem ADA wykazano również w zakresie aktywności choroby ocenianej na poszczególnych obszarach ciała, tj.:

- ⊗ skóry głowy: skala ss-IGA we wszystkich okresach obserwacji,
- ⊗ paznokci: skala f-PGA w czasie 16 i 48 tygodni;
- ⊗ dłoni i stóp: skala hf-PGA we wszystkich okresach obserwacji.

Na podstawie wyników uzyskanych w skali DLQI wykazano także wyższą skuteczność GUS w porównaniu do ADA w zakresie poprawy jakości życia. Korzystniejsze wyniki uzyskano we wszystkich okresach obserwacji. Analogiczną zależność wykazano dla oceny w skali PSSD. Z kolei w przypadku oceny przeprowadzonej za pomocą skali SF-36 przewagę GUS

²⁰ brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy GUS i ADA wykazano tylko w odniesieniu do podgrupy rasy czarnej lub Afroamerykanów w czasie 16 i 24 tyg. oraz chorych w wieku powyżej 65 r.ż. w czasie 16 tyg.

odnotowano dla podskali objawów fizycznych (PCS) dla 16 i 24 tygodni oraz dla podskali objawów psychicznych (MCS) dla 24 tygodni.

Należy podkreślić, że w przypadku punktów końcowych, dla których możliwa była ocena we wszystkich 3 okresach obserwacji, tj. po 16, 24 i 48 tygodniu, w większości przypadków obserwowano co najmniej utrzymywanie się uzyskanego w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie efektu zdrowotnego a często zauważalna była dalsza poprawa wyników terapii. Istotnym jest również wskazanie na fakt, iż uzyskane wyniki dają podstawę do wnioskowania o dużej sile analizowanej interwencji. Co więcej, pomimo braku jednoznacznych danych na temat MCID dla poszczególnych punktów końcowych, w opinii analityków zasadne jest wnioskowanie nie tylko o istotności statystycznej, ale również klinicznej w odniesieniu co najmniej do wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w skali PASI oraz oceny jakości życia w skali DLQI.

5.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) przeprowadzono na podstawie badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*. Oceny tej dokonano w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

W czasie 48. tygodni terapii GUS nie odnotowano żadnego zgonu i nie wykazano różnic w tym zakresie względem ADA. Wykazano również brak różnic pomiędzy GUS i ADA dla wszystkich okresów obserwacji w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem we wszystkich okresach obserwacji, jak również dla poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie tej kategorii zaburzeń. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze u pojedynczych chorych.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazała z kolei, że zaburzenia te w ujęciu ogólnym występowały z porównywalną częstością w grupach GUS i ADA w każdym z okresów obserwacji.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *VOYAGE 1* były zapalenia nosogardzieli oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Częstość występowania zakażeń

i zarażeń pasożytniczych była porównywalna w grupie chorych stosujących GUS względem chorych stosujących ADA (25,8% vs 25,5% w 16. tygodniu oraz 52,3% vs 50,2% w 48. tygodniu).

W oparciu o wyniki metaanalizy obydwu badań stwierdzono, że istotnie statystycznie częściej odnotowywano występowanie zapalenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tygodni w grupie chorych stosujących GUS niż w grupie stosującej ADA (5,0% vs 3,4%). Z kolei na podstawie badania *VOYAGE 1* wykazano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem (2,4% vs 6,6%) w czasie 48 tygodni.

Podsumowując, bezpieczeństwo stosowanych interwencji jest porównywalne.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki długookresowej analizy skuteczności guselkumabu wskazują na wysokie odsetki chorych, u których stwierdza się odpowiedź na leczenie PASI 75 w czasie 52 i 100 tygodni (odpowiednio 91,5% i 94,8%) i PASI 90 (odpowiednio 81,8% i ok. 82,1%).

Wysokie odsetki chorych uzyskano również w odniesieniu do PASI 100, gdzie po 52 tygodniach terapii odpowiedź tą stwierdzono u 50,8% chorych a po 100 tygodniach był on nieznacznie niższy i wyniósł 49,0%.

Całkowitą eliminację zmian łuszczycowych ze skóry (IGA 0) wykazano u ponad połowy chorych leczonych guselkumabem przez odpowiednio 52 i 100 tygodni. Z kolei wynik 0/1 w IGA uzyskano u 84,7% chorych w obydwu analizowanych okresach obserwacji.

Ocenie poddano ponadto odsetki chorych, u których wartość DLQI wynosiła 0/1. Po 48 tygodniach odsetek ten wynosił 62,5% a po 100 tygodniach wzrósł do 71,1% chorych.

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji (0-100 tygodni) przedstawiono w pacjentolatach. W celu możliwości wymiernego porównania wyników w czasie zestawiono je z wynikami dla okresu do 48 tygodni, również w pacjentolatach.

Na podstawie tych danych można wnioskować, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, infekcji i ciężkich infekcji ulega redukcji w czasie. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych wskaźnik w dłuższym okresie nieznacznie wzrósł (z 5,8 do 6,5). Z kolei częstość występowania nieczerniakowego raka skóry i nowotworów innych niż nieczerniakowy rak skóry a także występowania dużych epizodów sercowo-naczyniowych była bardzo niska. Wskazano, iż w długim okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy, zakażeń oportunistycznych oraz ciężkich reakcji nadwrażliwości.

5.4. Skuteczność guselkumabu u chorych kontynuujących terapię po 28 tygodniu

Skuteczność GUS u chorych, którzy kontynuowali leczenie przedstawiono dla okresu obserwacji od 28. do 48 tygodnia. Wykazano, że aktywność choroby oceniana wynikiem 0/1 w skali IGA utrzymywała się na minimalnym poziomie u przeważającej większości chorych (ok. 96% w 28 tyg. do ok. 89% w 48 tyg.). Z kolei analiza odsetka chorych, u których odnotowano całkowitą redukcję zmian łuszczycowych (wynik 0 w skali IGA) wynosił w 28 tygodniu ok. 67% i do tygodnia 48. uległ redukcji do ok. 64%.

Odpowiedź na leczenie PASI 75 utrzymywała się na poziomie zbliżonym do 100% chorych. Z kolei odpowiedź PASI 90 pomimo redukcji o ok. 10% pomiędzy 28 a 48 tygodniem, kształtowała się na stosunkowo wysokim poziomie, tj. co najmniej 89%. Analiza wyników dla odpowiedzi PASI 100 wykazała natomiast niewielkie wahania w analizowanym okresie, jednak również można wskazać na stosunkowo wysoki odsetek chorych, u których ją stwierdzono.

5.5. Podsumowanie jakościowej analizy porównawczej profili bezpieczeństwa guselkumabu i komparatorów

Ze względu na brak danych mogących posłużyć opracowaniu zestawienia danych dotyczących długookresowej oceny bezpieczeństwa guselkumabu względem wszystkich komparatorów, zdecydowano o wykonaniu jakościowego porównania danych dotyczących działań niepożądanych, na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych. Analizowano dane dla GUS, ADA, INF, UST oraz dodatkowo również dla ETA.

W przeciwieństwie do innych leków biologicznych, guselkumab nie zwiększa ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji, nie przyczynia się do rozwoju nowotworów, czy zaburzeń hematologicznych, układu immunologicznego lub naczyniowych. Zaburzenia psychiczne, oka, ucha i błędnika również nie są odnotowywane przy stosowaniu guselkumabu. Leki biologiczne mogą nasilać zastoinową niewydolność serca, objawy chorób demielinizacyjnych, zaburzenia układu oddechowego, wątroby i dróg żółciowych, nerek i dróg moczowych, co w przypadku guselkumabu nie jest obserwowane.

Zestawienie wykazało, iż profil bezpieczeństwa guselkumabu może być uznany pod wieloma względami za korzystniejszy niż adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu czy ustekinumabu, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej skuteczności. Daje to podstawy do wnioskowania, że wprowadzenie guselkumabu do praktyki klinicznej w Polsce może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych na łuszczycę oraz wpłynie na redukcję kosztów związanych z usuwaniem działań niepożądanych wymienionych wyżej leków.

5.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Tremfya®, dokumentu FDA oraz analizy europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports). Wykazano, że leczenie guselkumabem nie jest związane z wystąpieniem u chorych nowych, nieprzewidywalnych działań niepożądanych (w porównaniu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w praktyce klinicznej). Guselkumab jest lekiem biologicznym i charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami z tej grupy a w niektórych obszarach jego stosowanie może wiązać się niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

Najczęściej w trakcie terapii guselkumabem stwierdza się występowanie takich zaburzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych i inne zakażenia, zapalenie żołądka i jelit, ból głowy, biegunka, pokrzywka, bóle stawowe oraz rumień w miejscu podania leku.

W analizowanych dokumentach zwrócono uwagę na zachowanie środków ostrożności dotyczących szczególnie zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii guselkumabem oraz monitorowanie chorych w tym zakresie. Zalecono również, aby przed rozpoczęciem terapii GUS rozważyć aktualizację szczepień ochronnych, przy czym istotne jest, aby nie stosować szczepionek żywych.

5.7. Wnioski

Analiza kliniczna wykazała, że guselkumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

W wyniku bezpośredniego porównania wykazano, że guselkumab jest lekiem

[REDACTED]

Również w porównaniu bezpośrednim udowodniono, że guselkumab jest opcją terapeutyczną znacznie skuteczniejszą niż adalimumab. Przewagę guselkumabu wykazano w odniesieniu m.in. do odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali PASI, aktywności choroby stwierdzanej na podstawie skali IGA oraz jakości życia w skali DLQI. Należy podkreślić, że analiza przeprowadzona w podgrupach wzmacnia wnioskowanie na temat wysokiej skuteczności guselkumabu względem adalimumabu i jest szczególnie istotna w zakresie możliwości odniesienia wyników przedstawionych w niniejszej analizie do populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego* dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w czasie 100 tygodni.

[REDACTED]

Analiza profilu bezpieczeństwa guselkumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych zasadniczo jest porównywalna.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Tremfya® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dostępną w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności guselkumabu szczególnie [REDACTED] i adalimumabu (porównania bezpośrednie), jak również względem innych leków biologicznych, z którymi został on porównany w ramach NMA. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo guselkumabu jest zasadniczo porównywalne (a w niektórych obszarach oceny może być wyższe) z bezpieczeństwem innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa guselkumabu w długim okresie obserwacji (100 tygodni).

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż wszystkie poddane analizie punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak ocena odpowiedzi na leczenie, ocena aktywności choroby, jakości życia i profilu bezpieczeństwa oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Oceny jakości danych dokonano głównie na podstawie jakości wykorzystanych w analizie źródeł danych. W przypadku danych pochodzących z badań randomizowanych z racji braku znaczących zastrzeżeń do ich metodyki uznano, że są to dane wysokiej jakości. Obniżano jakość danych o jeden stopień (do średniej), jeśli dane pochodziły z okresu obserwacji powyżej 24 tygodni (rerandomizacja chorych), w przypadku danych w podgrupach przedstawionych w postaci skumulowanej z obydwu badań *VOYAGE* oraz w przypadku, gdy rezultatem metaanalizowanych badań były heterogeniczne wyniki. Dane pochodzące ze źródeł niepublikowanych uznano za dane niskiej jakości. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono tylko randomizowane badania kliniczne, w których większość uczestników stanowili mężczyźni, podczas gdy dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u osób płci męskiej. Ponadto, w kryteriach włączenia chorych do poszczególnych badań nie wskazano kryterium niepowodzenia leczenia co najmniej 2 metodami klasycznej terapii systemowej oraz włączano chorych, u których PASI wynosił co najmniej 12 punktów, podczas gdy *Program lekowy* zakłada kwalifikację chorych od PASI wynoszącego co najmniej 10 punktów (przy czym należy pamiętać, że punkt odcięcia od 10 punktów dotyczy terapii wyłącznie infliksymabem, którym faktycznie w ramach *Programu lekowego* leczona jest stosunkowo niewielka liczba chorych w porównaniu z ADA i UST). Należy jednak podkreślić, iż wskazanie definiowane jest przez cały *Program lekowy* a nie jego poszczególne kryteria, w związku z czym należy uznać, że wskazane powyżej kwestie mają ograniczone znaczenie praktyczne.

W analizie uwzględniono wyniki skuteczności guselkumabu względem adalimumabu przedstawione w podgrupach, pochodzące z publikacji *Gordon 2018*. Wskazują one, że nie ma różnic w skuteczności pomiędzy grupami wyróżnionymi ze względu na płeć (mężczyźni i kobiety odnoszą z terapii tak samo wysoką korzyść), stosowanie bądź niestosowanie uprzednio poszczególnych metod terapii czy też początkowa wartość wskaźnika PASI (<20 vs ≥20), dlatego też uznano, że mają one ograniczony realny wpływ na wnioskowanie. Należy dodatkowo podkreślić, że wniosek refundacyjny dotyczy dostępności guselkumabu w ramach *Programu lekowego*, w którym poprzez zastosowanie precyzyjnych kryteriów kwalifikacji możliwe jest ograniczenie stosowania guselkumabu wyłącznie u chorych nimi opisanych. W tej sytuacji zasadne wydaje się być stwierdzenie, iż ograniczenia wskazane powyżej nie są znaczące. Istotnym jest również, iż wyniki z przeprowadzonego porównania bezpośredniego pokrywają się z wynikami metaanalizy sieciowej, co świadczy o wysokiej wiarygodności przeprowadzonych oszacowań.

Nie odnaleziono dużych badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla guselkumabu. Należy natomiast podkreślić,

że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W związku z tym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wnioski uzyskane w ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych są spójne z tymi, które opracowano na podstawie źródeł uwzględnionych w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 4 przeglądy spełniające kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że spośród nich jeden był przeglądem wysokiej jakości (*Sbidian 2017*). Pozostałe uzyskały oceny odpowiadające bardzo niskiej jakości. We wszystkich uwzględniono wyniki badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*. Przegląd systematyczny *Sbidian 2017* jest opracowaniem o najszerszym zakresie. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich leków stosowanych w praktyce klinicznej leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w tym guselkumabu) i na tej podstawie stworzenie rankingu tych terapii. W ramach tego przeglądu przeprowadzono metaanalizę sieciową, w wyniku której wykazano m.in. wyższą skuteczność leków biologicznych z grupy interleukin 12, 12/23 i 23 nad inhibitorami TNF- α oraz brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi lekami i placebo w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wnioski są spójne z tymi, jakie sformułowano w niniejszej analizie.

Przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) wykazało istnienie jednego badania randomizowanego dotyczącego porównania guselkumabu względem placebo, zakończonego w lutym 2018 roku, jednak do tej pory nieopublikowanego (*NCT02905331*). Rejestr nie zawiera wyników tego badania, dlatego nie było możliwe uwzględnienie ich w analizie. Należy mieć zatem a uwadze, że w związku z ukazaniem się publikacji pełnotekstowej mogą pojawić się nowe dane. Ze względu na fakt, iż w podstawowej części niniejszej analizy wykorzystano z badań RCT dla guselkumabu wyłącznie wyniki porównania z SEK oraz ADA a wyniki porównania z PLC posłużyły do NMA należy założyć, że jego pojawienie się może jedynie w ograniczonym zakresie wpłynąć na zmianę wnioskowania i to

tylko w ramach NMA. Uwzględniając wskazane ograniczenia wydaje się być zasadnym określenie ryzyka *publication bias* na poziomie niskim.

W ramach etapu II wyszukiwania zidentyfikowano badanie *NAVIGATE*. Zdecydowano o przedstawieniu go w analizie uzupełniająco, jedynie w załączniku. W badaniu tym wszyscy chorzy od tygodnia 0. do 16. byli leczeni UST 45 mg/90 mg, a w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie zostawali poddani randomizacji do grupy GUS 100 mg lub UST 45 mg/90 mg. Aktualnie *Program lekowy* nie pozwala na zastosowanie kolejnego leku biologicznego bezpośrednio po zaprzestaniu terapii lekiem poprzednim z powodu nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie. Co więcej, wyniki tego badania nie oddają obiektywnie efektu leczenia guselkumabem a wcześniejsza terapia ustekinumabem może wpływać negatywnie na częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowaną po randomizacji chorych do GUS i UST.

Głównym celem leczenia łuszczycy plackowatej jest ograniczenie aktywności choroby, która manifestuje się głównie zmianami na skórze. Zmniejszenie nasilenia zmian skórnych przekłada się na wzrost jakości życia chorych oraz ogranicza ryzyko izolacji społecznej, gdyż zwiększa szansę na prawidłowe, aktywne funkcjonowanie chorego w życiu społecznym.

Badania wykazały, że istnieje silna korelacja pomiędzy odpowiedzią chorych na leczenie a ich jakością życia. Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90/100 mają zdecydowanie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się jakości ich życia. Wykazano, że spośród chorych osiągających wyniki PASI w przedziale od 75 do 89, 45% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI, co oznacza, że jakość ich życia nie jest upośledzona. W grupie chorych osiągających wynik PASI 90 lub więcej, aż 73% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI. [8]

Co ważne, wysoka skuteczność leczenia łuszczycy jest też związana z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi, takimi jak depresja czy niepokój. [8]. W przypadku guselkumabu wykazano jego wysoką skuteczność w długim okresie obserwacji (100 tygodni).

Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych dostępnych na rynku, większość z nich wpływa na stosunkowo niewielką poprawę stanu zdrowia, tj. tylko 20-57% chorych osiąga 90% poprawę stanu zdrowia. Dlatego też istnieje zapotrzebowanie na terapie, które pomogą osiągnąć wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie, na poziomie PASI 90 i 100. Dodatkowo, wraz z upływem czasu, odpowiedź pacjentów stosujący terapię biologiczne na leczenie

słabnie. Rejestry chorych na łuszczycę odnotowują wysoki odsetek przerwania leczenia w pierwszym roku terapii (aż do 23% chorych). W kolejnych latach, odsetek chorych rezygnujących z leczenia jest jeszcze większy, wynosząc odpowiednio 44% i 47% w drugim i trzecim roku terapii. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter łuszczycy, aby utrzymać remisję choroby, pacjenci mogą wymagać wielokrotnych zmian terapii w ciągu swojego życia. [8].

Guselkumab stanowi pierwszy w swojej klasie lek biologiczny selektywnie blokujący IL-23. Dane z badań nad lekiem potwierdzają szczególną rolę IL-23 w patogenezie łuszczycy plackowatej. Dzięki celowanemu działaniu, guselkumab niemal całkowicie eliminuje łuszczycowe zmiany na skórze, będąc przy tym lekiem bezpiecznym, nie powodującym nowych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem.

Poniżej przedstawiono zdjęcia łuszczycowych zmian skórnych mężczyzny będącego jednym z uczestników badania *VOYAGE 2*, poddanego terapii guselkumabem. Zdjęcia dokumentujące rozległość i nasilenie zmian wykonano w chwili rozpoczęcia badania (tydzień 0), następnie w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie (tydzień 16) oraz po 48 tygodniach terapii.

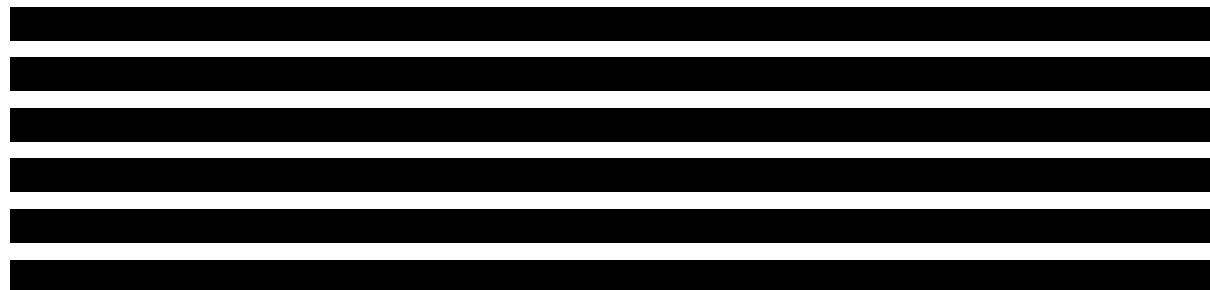
Rysunek 11.

Ocena skuteczności terapii GUS na podstawie zdjęć uczestnika badania *VOYAGE 2* w 0, 16 i 48 tygodniu – PASI 90



Zdjęcia obrazują wysoką skuteczność guselkumabu w odniesieniu do eliminacji łuszczycowych zmian skórnych. W badaniach *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* u 7 na 10 chorych leczonych guselkumabem obserwowano odpowiedź PASI 90 a u więcej niż 8 na 10 chorych

stwierdzono całkowitą lub prawie całkowitą eliminację łuszczycowych zmian skórnych w czasie 16 tygodni, czyli po podaniu jedynie 3 dawek leku.



Pewnym ograniczeniem metaanalizy sieciowej jest fakt, iż dostarcza ona wyników wyłącznie dla okresu indukcji odpowiedzi na leczenie, czyli w zależności od analizowanego leku od 10 do 16 tygodni. Należy jednak podkreślić, że jest to okres wystarczający do wykazania skuteczności poszczególnych leków biologicznych i, jak pokazują wyniki w dłuższym okresie obserwacji, może on być traktowany jako wyznacznik skuteczności w dalszym okresie leczenia. Co więcej, w analizie przedstawiono wyniki w dłuższym okresie obserwacji dla bezpośredniego porównania GUS względem adalimumabu. Analiza procesów refundacyjnych dla leków biologicznych stosowanych w analizowanej populacji w Polsce oraz innych metaanaliz sieciowych potwierdzają prawidłowość takiego podejścia do analizy.

Infliksymab jest obecnie jedną z trzech substancji w *Programie lekowym*, którą leczenie jest możliwe przez 96 tygodni. W dokumentacji zidentyfikowanej na stronie AOTMiT dotyczącej wniosku refundacyjnego dla leku Taltz® z 2017 roku zaprezentowano zestawienie wyników długookresowej analizy skuteczności m.in. dla infliksymabu [2]. Z zestawienia tego wynika, że dla punktów końcowych takich jak PASI 75 oraz PASI 90 (brak jest wyników dla INF dla PASI 100) wyniki w dłuższym okresie obserwacji dotyczą maksymalnie 66 tygodni, podczas gdy w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki dla GUS dla 100 tygodni. Zestawienie odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 i PASI 90 dla GUS i INF pozwala wnioskować o znacznie wyższej skuteczności guselkumabu. W przypadku GUS odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 wynosił ok. 95% w czasie 100 tyg., podczas gdy dla INF wynosił on maksymalnie 77% w czasie 66 tygodni. Odpowiednio dla PASI 90 odsetki chorych z odpowiedzią wynosiły odpowiednio ok. 82% w czasie 100 tyg. dla GUS oraz ok. 57% w czasie 66 tygodni dla INF.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Tremfya® w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną.

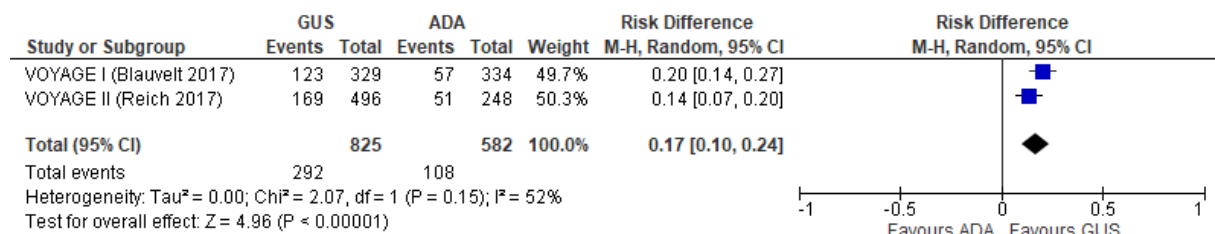
7. Załączniki

7.1. Wykresy typu forest-plot dla metaanaliz dla porównania bezpośredniego guselkumabu względem adalimumabu

7.1.1. Ocena skuteczności

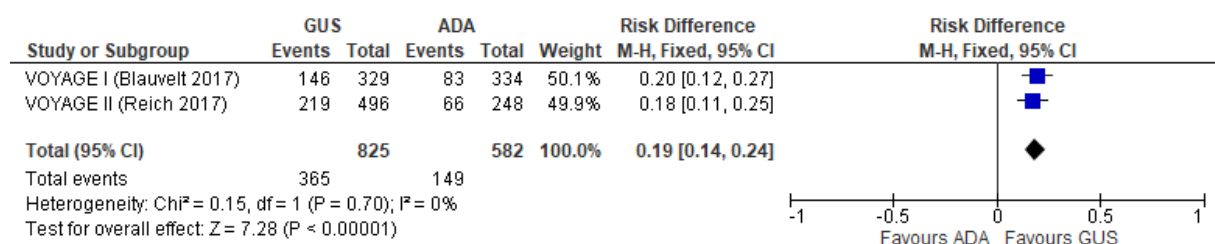
Rysunek 12.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 po 16 tygodniach leczenia



Rysunek 13.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 po 24 tygodniach leczenia



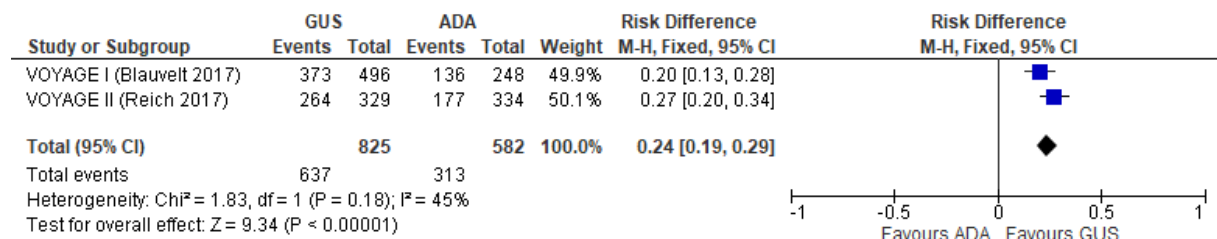
Rysunek 14.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 po 16 tygodniach leczenia



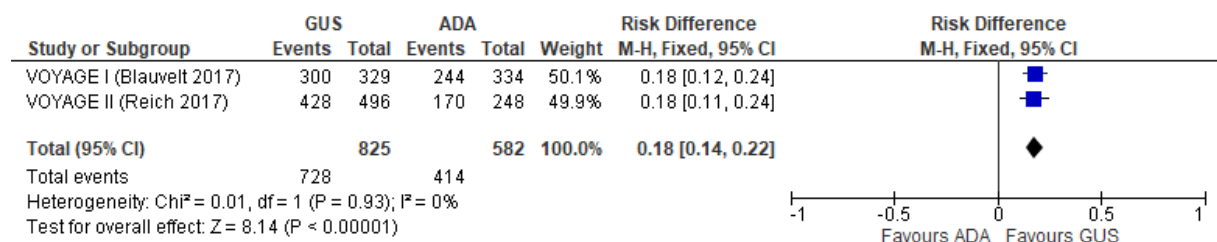
Rysunek 15.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 po 24 tygodniach leczenia



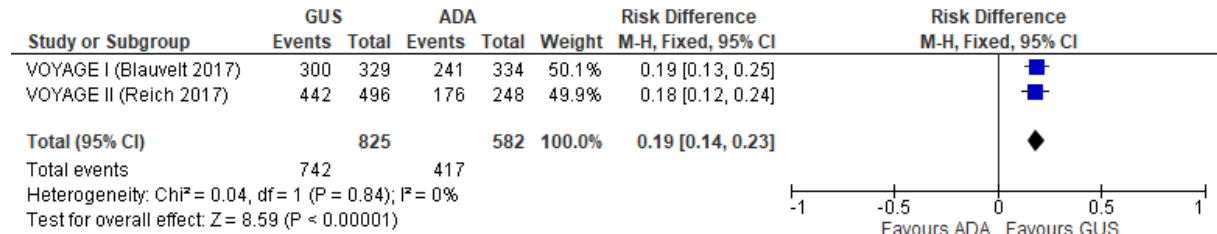
Rysunek 16.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 po 16 tygodniach leczenia



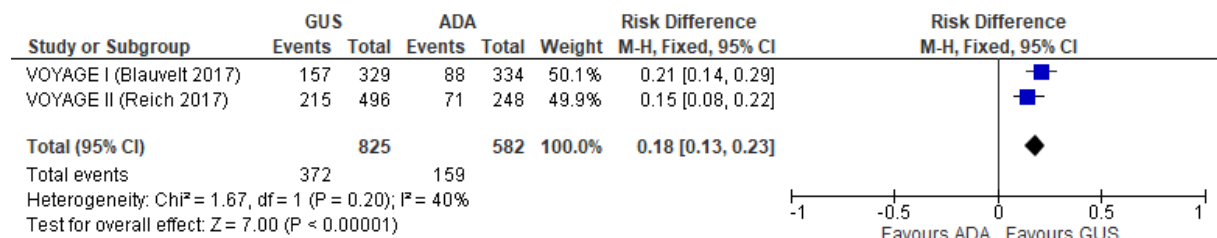
Rysunek 17.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 po 24 tygodniach leczenia



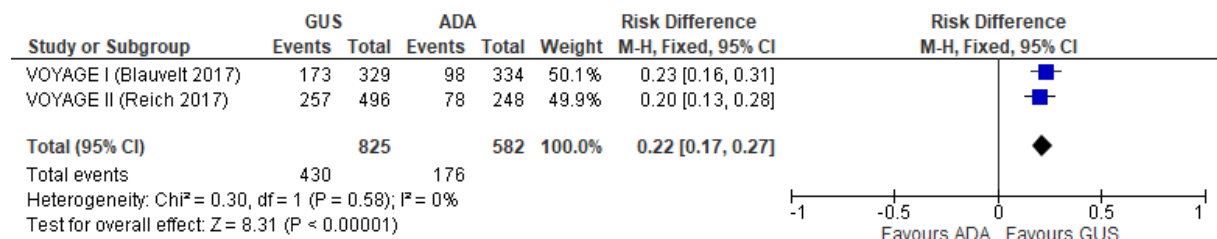
Rysunek 18.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia



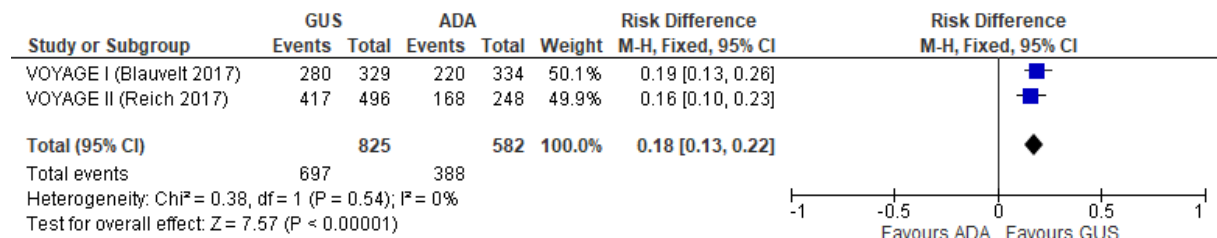
Rysunek 19.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia



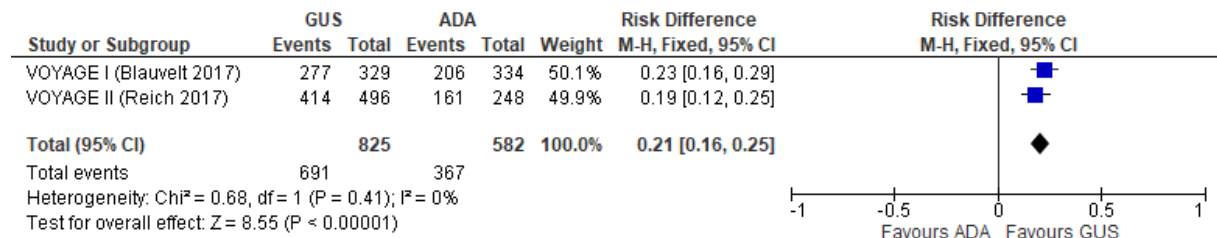
Rysunek 20.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia



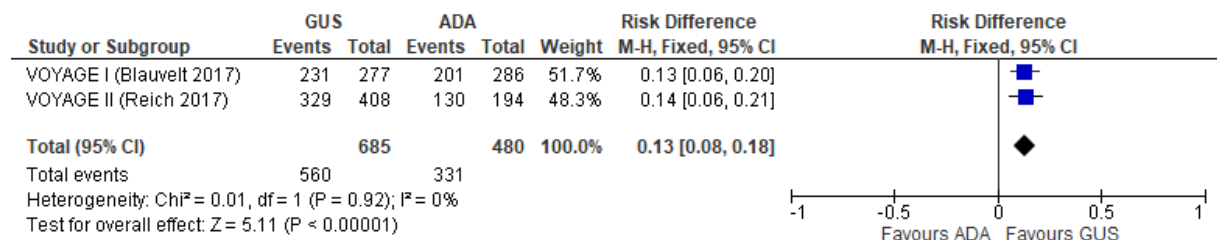
Rysunek 21.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia



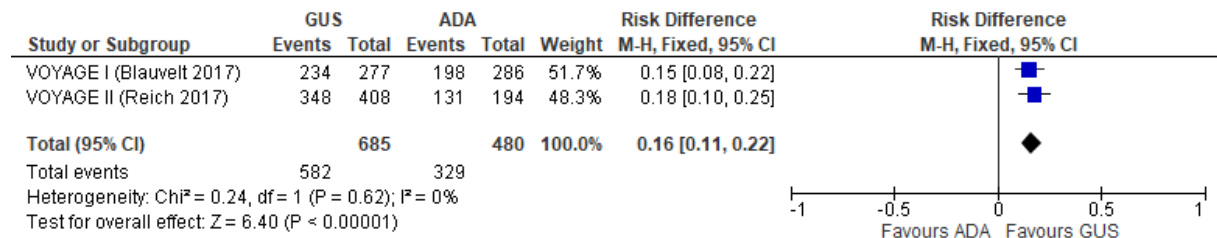
Rysunek 22.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali ss-IGA (chorzy z wynikiem ≥2 ss-IGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia



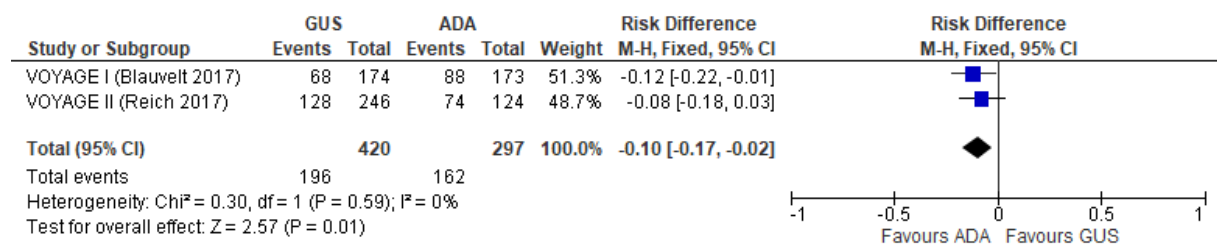
Rysunek 23.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali ss-IGA (chorzy z wynikiem ≥2 ss-IGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia



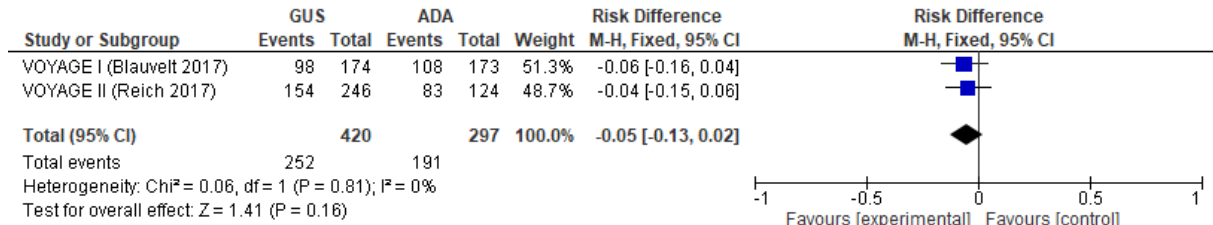
Rysunek 24.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali f-PGA (chorzy z wynikiem ≥2 f-PGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia



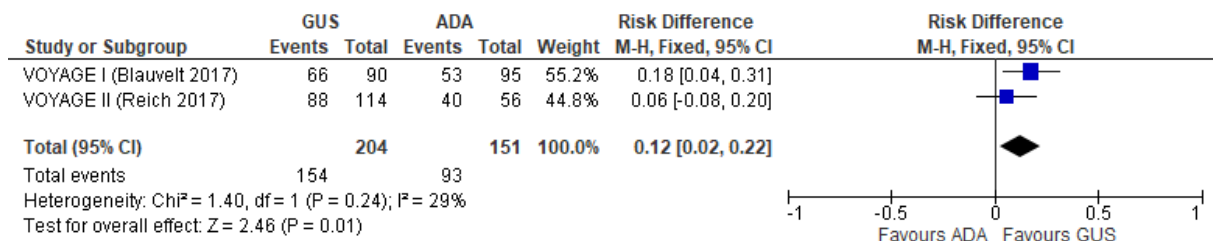
Rysunek 25.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali f-PGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 f-PGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia



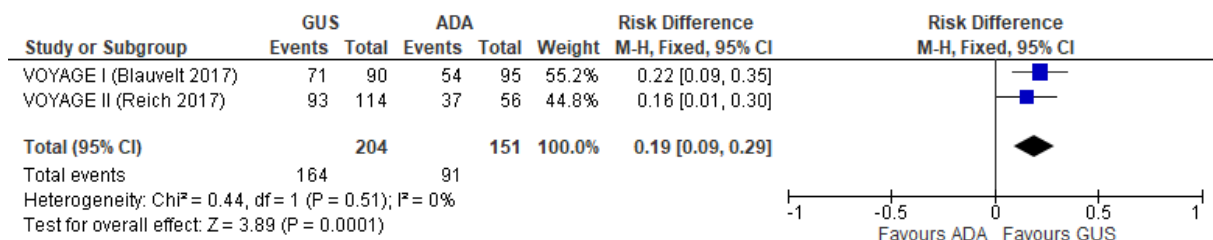
Rysunek 26.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali hf-PGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 hf-PGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia



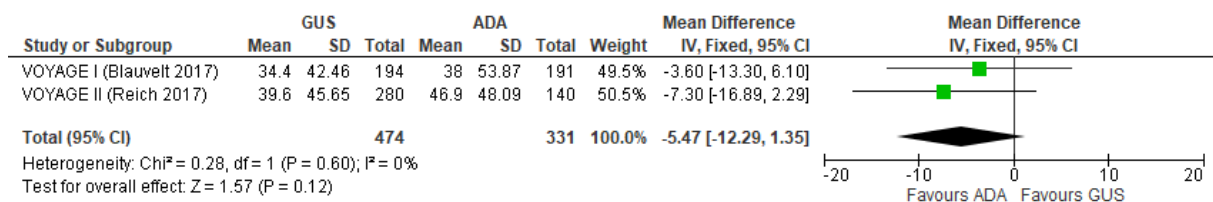
Rysunek 27.

Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali hf-PGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 hf-PGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia



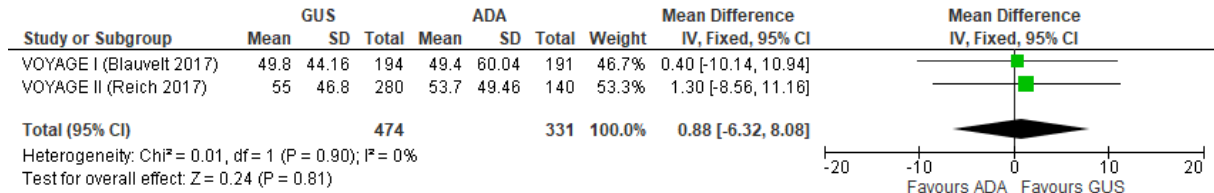
Rysunek 28.

Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSI po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



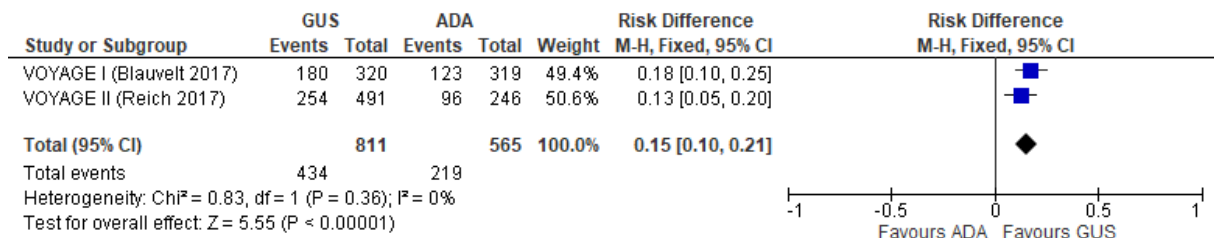
Rysunek 29.

Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSI po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



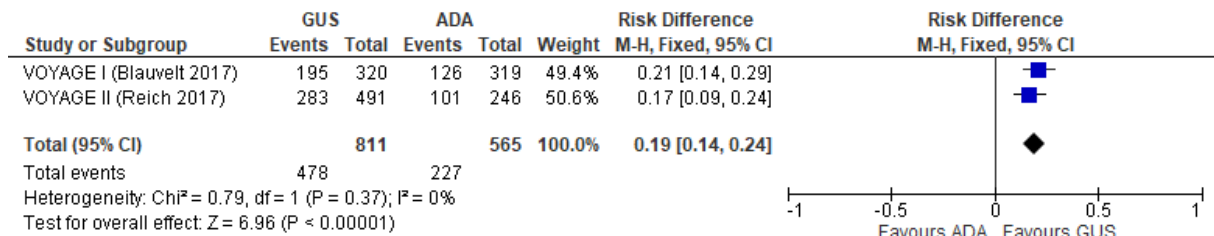
Rysunek 30.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



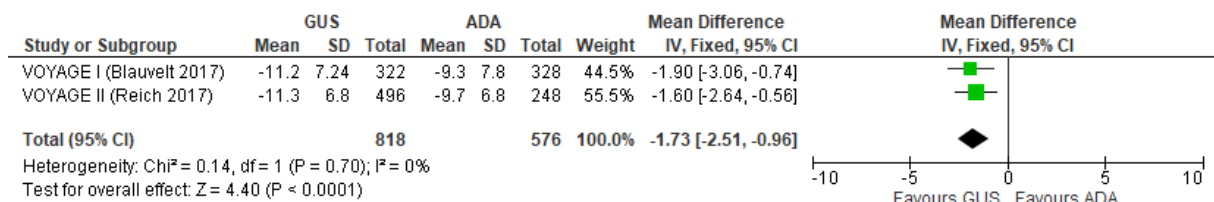
Rysunek 31.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



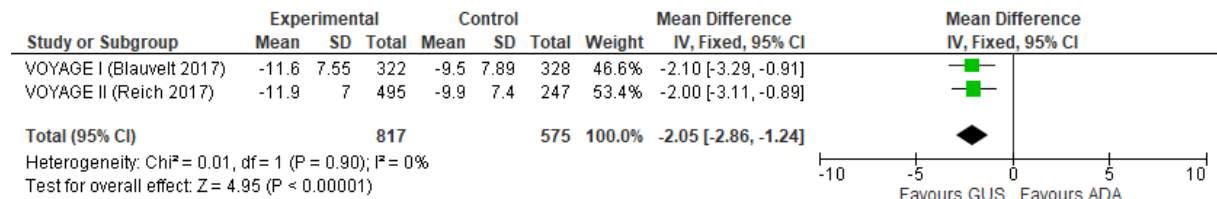
Rysunek 32.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



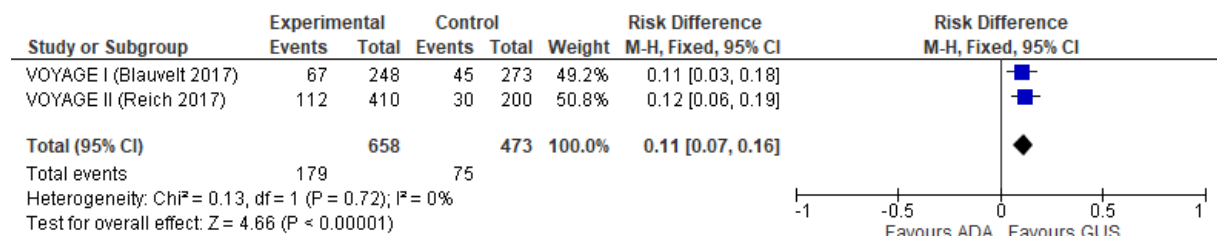
Rysunek 33.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



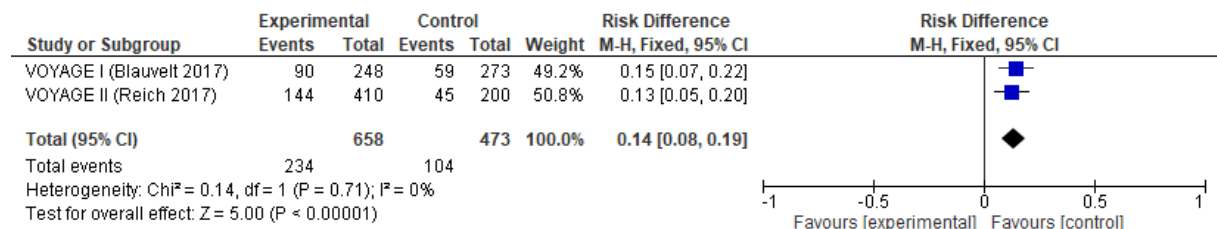
Rysunek 34.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów podmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



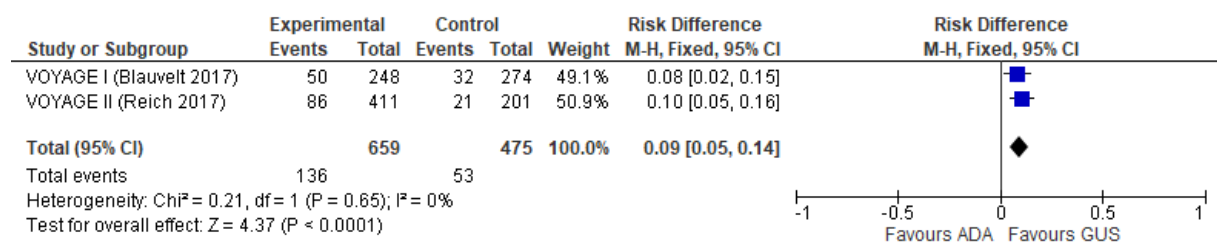
Rysunek 35.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów podmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



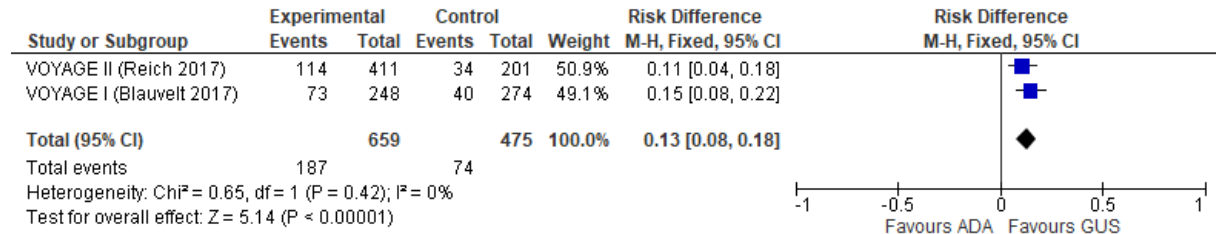
Rysunek 36.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów przedmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



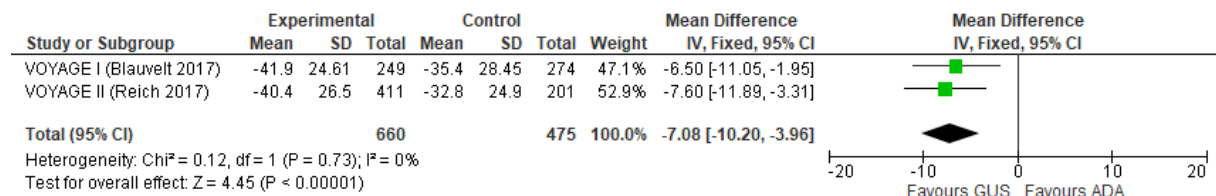
Rysunek 37.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów przedmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



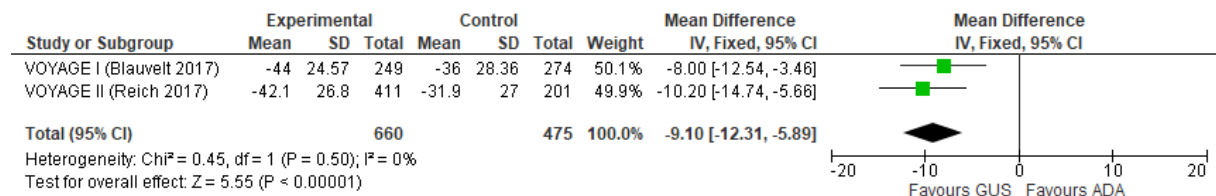
Rysunek 38.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



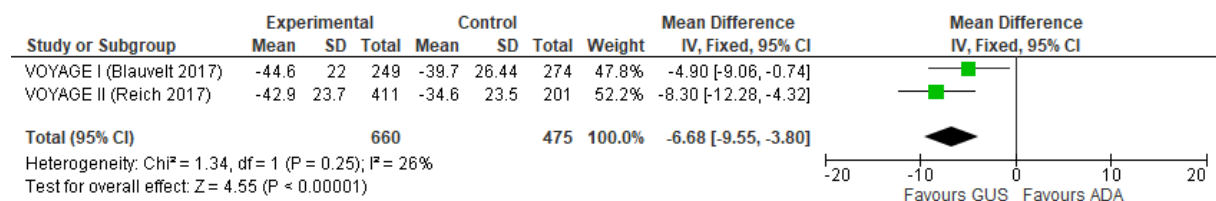
Rysunek 39.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



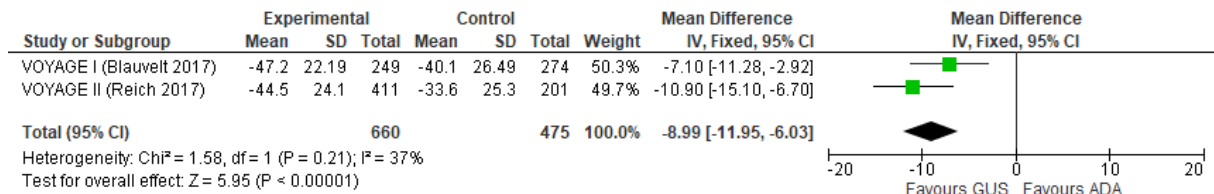
Rysunek 40.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



Rysunek 41.

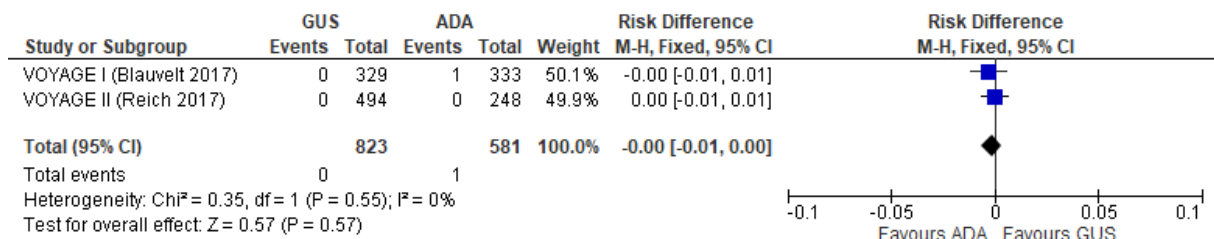
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem



7.1.2. Ocena bezpieczeństwa

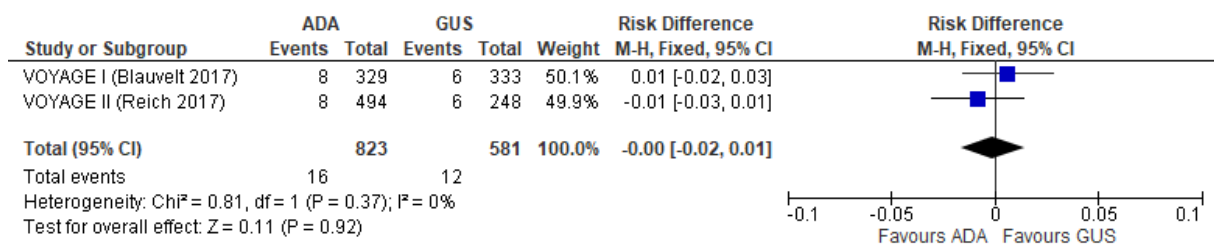
Rysunek 42.

Liczba chorych, u których wystąpił zgon w czasie 48 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



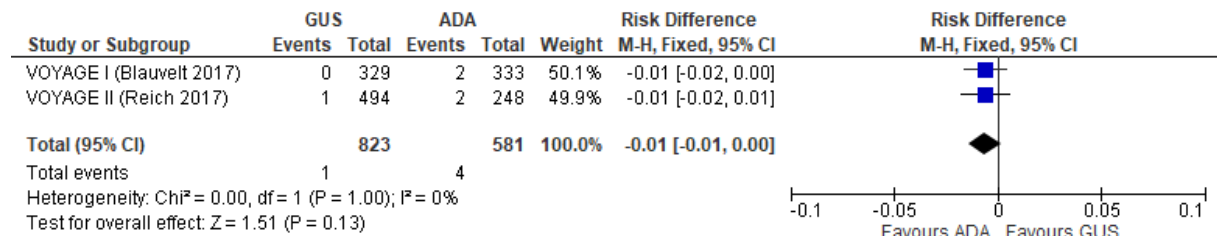
Rysunek 43.

Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



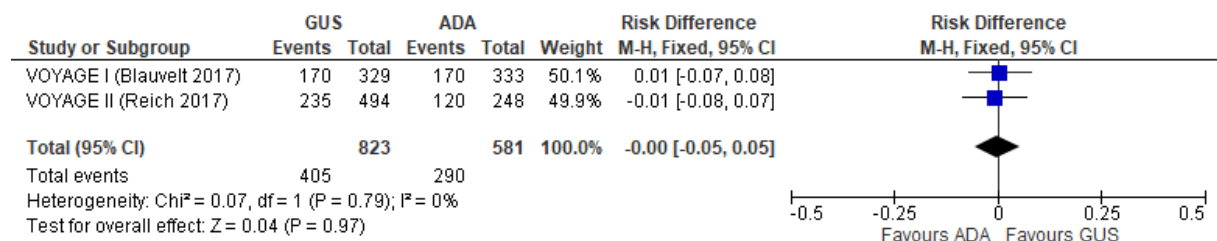
Rysunek 44.

Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



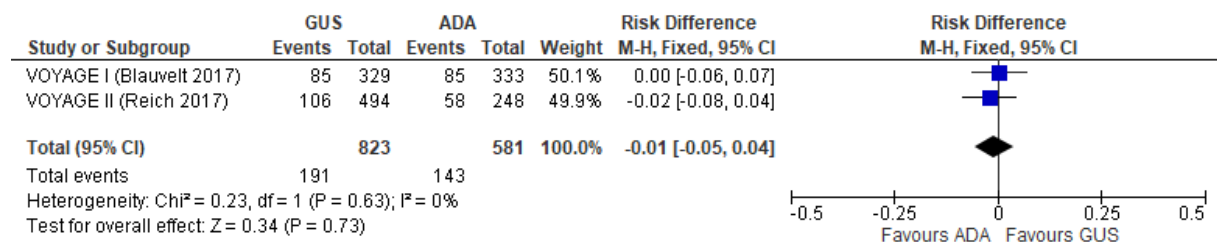
Rysunek 45.

Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



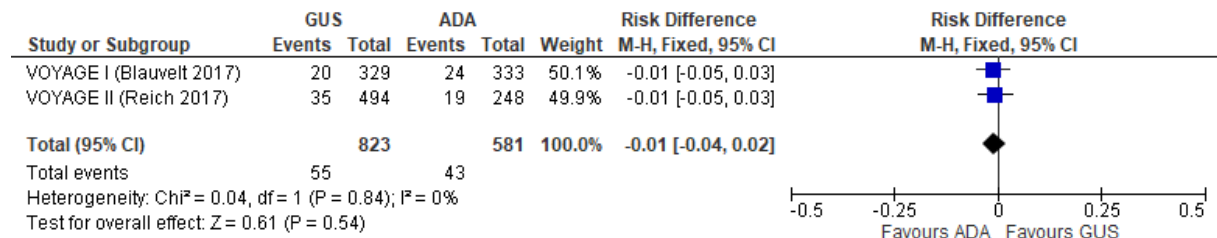
Rysunek 46.

Liczba chorych, u których wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



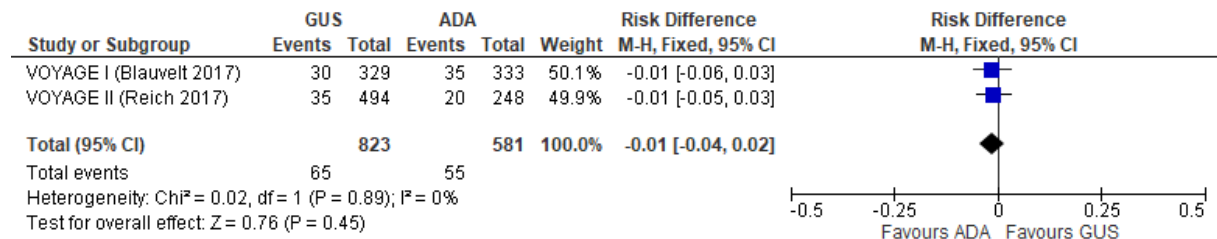
Rysunek 47.

Liczba chorych, u których wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, wymagające terapii (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



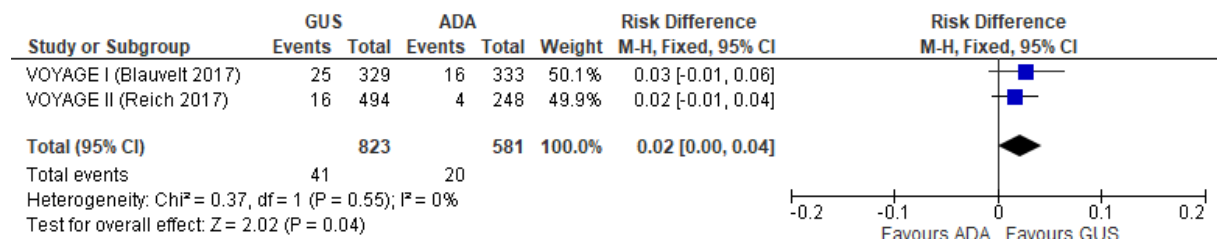
Rysunek 48.

Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli, (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



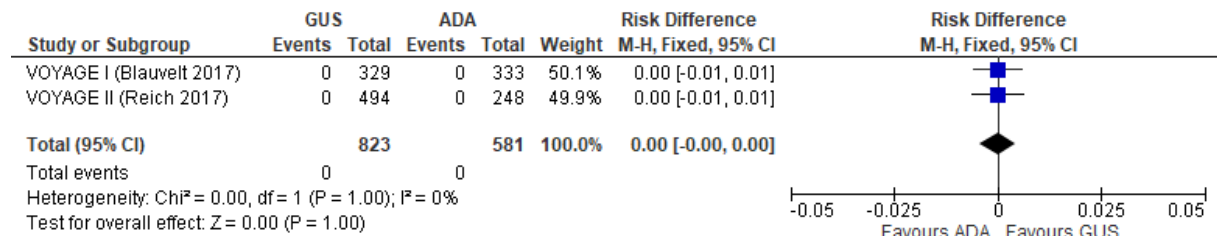
Rysunek 49.

Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie górnych dróg oddechowych (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



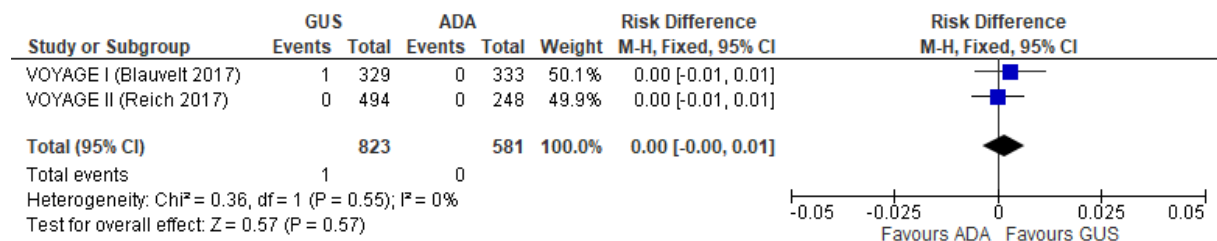
Rysunek 50.

Liczba chorych, u których wystąpiły nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), inne niż NMSC (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



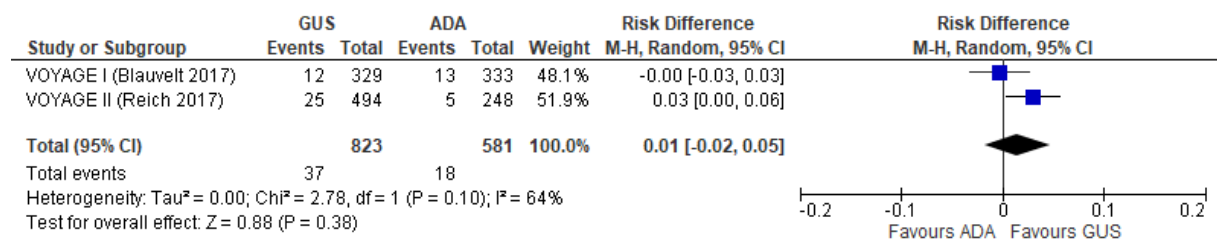
Rysunek 51.

Liczba chorych, u których wystąpił NMSC nieczerniakowy rak skóry (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



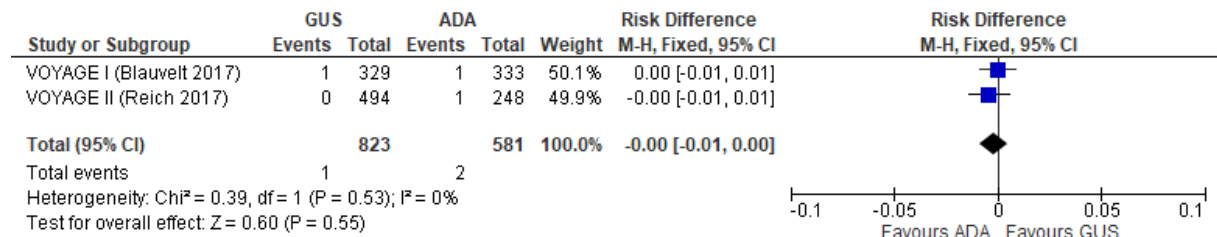
Rysunek 52.

Liczba chorych, u których wystąpił ból głowy (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



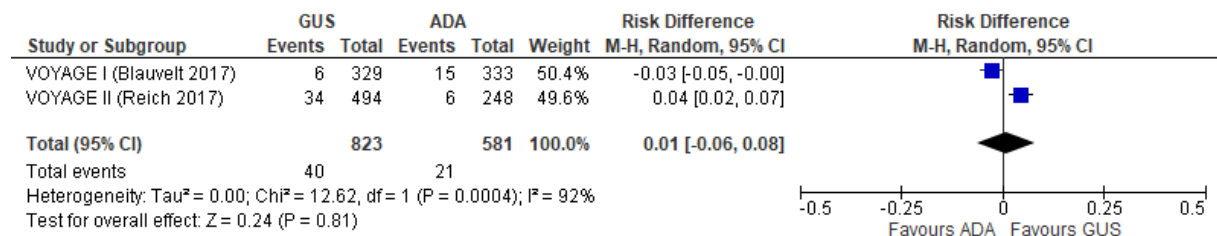
Rysunek 53.

Liczba chorych, u których wystąpiło MACE (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



Rysunek 54.

Liczba chorych, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem



7.2. Zakończzone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 74

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla guselkumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) Delivered Via a SelfDose (TM) Device in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis	NCT02905331	Zakończone	Janssen Research & Development, LLC	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, porównanie GUS vs PLC	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa, farmakokinetyki, immunogenności, użyteczności oraz akceptowalności guselkumabu podawanego za pomocą urządzenia SelfDose u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	28 lutego 2017r.	6 lutego 2018r.
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis	NCT02325219	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Janssen Pharmaceutical K.K.	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, porównanie GUS vs PLC	Wykazanie wyższości guselkumabu nad placebo (badanie <i>superiority</i>) w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	19 grudnia 2014r.	21 września 2018r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis	NCT02207231	Opublikowane, trwające	Janssen Research & Development, LLC	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo oraz aktywnym komparatorem porównanie GUS vs ADA vs PLC	Analiza skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji GUS w grupie chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	listopad 2014	lipiec 2020
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Comparator-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis With Randomized Withdrawal and Retreatment	NCT02207244	Opublikowane, trwające	Janssen Research & Development, LLC	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo oraz aktywnym komparatorem porównanie GUS vs ADA vs PLC	Analiza skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji GUS w grupie chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	listopad 2014	lipiec 2020

Data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2018r..

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

7.3.1. Etap I i II

Tabela 75.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Guselkumab OR "cnto 1959" OR "cnto1959" OR Tremfya	63	30	105 [^]
#2	psoriasis	44 833	4981	51 440
#3	#1 AND #2	54	26*	89

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 25 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 1 (I etap; Technology Assessment)

[^]tn

Data wyszukiwania: 08.03.2018 r.

7.3.2. Etap III

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]* [^]
#1	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR Erelzi OR Benepali OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001)	7 529	1 555	14 649
#2	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa OR LU200134)	6 526	1 762	15 583
#3	(infliximab OR "MAB cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Remsima)	12 659	1 798	24 259
#4	(ustekinumab OR Stelara OR "CNTO 1275" OR "1275, CNTO" OR "CNTO-1275" OR "CNTO1275")	1 218	345	2 649
#5	(ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "LY 2439821")	222	158	488
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	20 251	4 230	38 477
#7	psoriasis	44 833	4 981	51 440
#8	(#6 AND #7)	3 868	983	5 979
#9	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 378 388	n/d	1 526 040
#10	(#8 AND #9)	689	n/d	1 131

*w przypadku interwencji zastosowano dodatkowo deskryptor „tn” (ang. *trade name*)

^w przypadku metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor „pt” (ang. *publication type*)

*** publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (III etap): 845

Data wyszukiwania: 08.03.2018 r.

7.3.3. Wyszukiwanie uzupełniające dla GUS vs SEK lub IKS przeprowadzone w związku z uwagami AOTMiT

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]*^
#1	(Guselkumab OR "cnto 1959" OR "cnto1959" OR Tremfya)	118	107	223
#2	(ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "LY 2439821")	362	314	784
#3	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "ain-457" cosentyx OR "UNII-DLG4EML025")	709	657	1 712
#4	(#2 OR #3)	904	950	2 217
#5	(#1 AND #4)	35	10	67
#6	psoriasis	47 978	6950	55 129
#7	(#5 AND #6)	31	9***	57
#8	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 482 702	n/d	1 663 445
#9	(#7 AND #8)	5	n/d	11

*w przypadku interwencji zastosowano dodatkowo deskryptor „tn” (ang. *trade name*)

^w przypadku metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor „pt” (ang. *publication type*)

*** publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (III etap_wyszukiwanie uzupełniające): 7

Data wyszukiwania: 26.04.2019 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 77.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Guselkumab OR Tremfya	1
II etap		

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Guselkumab OR Tremfya	159
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Guselkumab OR Tremfya	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Guselkumab OR Tremfya	18
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Guselkumab OR Tremfya	17
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Guselkumab OR Tremfya	8
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Guselkumab OR Tremfya	0

Data wyszukiwania: 08.03.2018 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 78.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Amin 2017</i>	Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczania dla badań klinicznych) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed (od 1 stycznia 2003 do 30 listopada 2016r.) Przeszukiwano listy bibliograficzne z analizowanych publikacji	Przegląd badań klinicznych 3 fazy dotyczących leków biologicznych skierowanych przeciwko interleukinie 23 (IL-23) w celu oceny profilu bezpieczeństwa i skuteczności poszczególnych związków.	Łącznie do przeglądu włączono 6 badań RCT (w tym 2 badania nieopublikowane). Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ VOYAGE 1; ⊗ VOYAGE 2.	Dane o przeciwciałach monoklonalnych skierowanych przeciwko IL-23 są obiecujące w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą. Wyniki badań klinicznych 3 fazy wskazują podobną lub wyższą skuteczność w porównaniu do dostępnych obecnie leków biologicznych. Wyniki z otwartych badań w przyszłości zweryfikują ich długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność.
<i>Howell 2017</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	PubMed (od stycznia 2014r. do sierpnia 2017r.)	Przegląd dostępnych badań klinicznych fazy 2 i 3 dotyczących guselkumabu.	Łącznie do przeglądu włączono 5 publikacji. Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ VOYAGE 1; ⊗ VOYAGE 2.	Zgodnie z danymi z badań klinicznych, guselkumab jest bezpieczną i skuteczną terapią dla dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Guselkumab był bardziej skuteczny niż adalimumab i placebo w wielu badaniach i może być skuteczną opcją dla chorych z niepełną odpowiedzią na ustekinumab. Guselkumab powinien być rozważany jako leczenie systemowe I rzutu u chorych nieodpowiadających lub niemogących otrzymać nieprzerwanej fototerapii.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeanalizę wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Nakamura 2017	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza PubMed, brak ddanych na temat okresu objętego wyszukiwaniem Przeszukiwano listy bibliograficzne z analizowanych publikacji.	Przeanalizę dostępnych badań klinicznych 3 fazy oraz ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowaniu guselkumabu u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Łącznie do przeglądu włączono 2 badania RCT. Oba badania spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ VOYAGE 1; ⊗ VOYAGE 2.	Badania kliniczne III fazy wskazują na wyższość guselkumabu względem placebo po 16 tygodniach oraz wskazują na wyższą skuteczność GUS w zakresie odsetka chorych, którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali IGA w porównaniu do adalimumabu. Efekty utrzymują się przez 48 tygodni. Dalsze badania długoterminowe są wymagane aby ocenić obiecującą długoterminową skuteczność oraz profil bezpieczeństwa guselkumabu.
Sbidian 2017	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: jakość wysoka	Do 15 grudnia 2016 r. w ramach przeglądu przeszukano następujące bazy: ⊗ the Cochrane Skin Specialised Register, ⊗ CENTRAL, ⊗ MEDLINE (od 1946 r.), ⊗ EMBASE (od 1974 r.), ⊗ OVID (od 1982 r.). Dodatkowo przeszukano również: referencje, poprzednie meta-analizy i przeanalizy systematyczne, nieopublikowane i trwające	Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych terapii systemowych (acytretyna, cyklosporyna, estrów kwasu fumarowego, metotreksat), leków małocząsteczkowych (apremilast, tofacytynib, ponesimod), przeciwciał anty-TNF-α (etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab), anty-IL12/23 (ustekinumab), anty-IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), anty-IL23 (guselkumab, tildrakizumab) i innych leków (alefacept, itolizumab) u chorych z	Do przeglądu włączono łącznie 109 badań RCT, w tym: ⊗ 21 badań porównujących konwencjonalne terapie systemowe z PLC; ⊗ 9 badań porównujących leki małocząsteczkowe z PLC; ⊗ 43 badania porównujące terapie biologiczne z PLC; ⊗ 25 badań porównujących ze sobą różne terapie systemowe;	⊗ wszystkie interwencje poddane ocenie wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z PLC; ⊗ biologiczne terapie takie jak przeciwciała anty-IL-17, anty-IL12/23, anty-IL23 oraz anty-TNF-α wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z lekami małocząsteczkowymi oraz konwencjonalnymi terapiami systemowymi (leki małocząsteczkowe dały lepsze wyniki niż konwencjonalne terapię systemowe); ⊗ wszystkie badane przeciwciała anty- IL17 i anty-IL23 wykazały wyższą skuteczność od przeciwciał TNF- α z wyjątkiem certolizumabu. Ustekinumab wykazał wyższą skuteczność od etanerceptu;

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		<p>badania kliniczne, sprawozdania z konferencji oraz następujące rejestry badań klinicznych do 22 grudnia 2016 r. włącznie: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ISRCTN registry, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, Australian New Zealand Clinical Trials Registry oraz EU Clinical Trials Register.</p>	<p>umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy oraz ustalenie rankingu tych terapii zgodnie z ich skutecznością i bezpieczeństwem.</p>	<p>11 badań z grupą równoległą porównujących ze sobą różne terapie systemowe z PLC.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kolejność leków biologicznych porównywanych z PLC w kolejności od najwyższej do najniższej skuteczności: IKS, SEK, BRO, GUS, CER, UST; ⊗ TOF wykazał wyższą skuteczność od MTX; ⊗ nie wykazano różnic pomiędzy lekami małowcząsteczkowymi i lekami konwencjonalnymi. ⊗ bezpieczeństwo badanych leków w kolejności od najbardziej bezpiecznych do najmniej bezpiecznych na podstawie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych: MTX, cyklosporyna, certolizumab, infliksymab, alefacept, FAEs. ⊗ terapie o wysokiej skuteczności wiążą się z częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (UST, INF i CER wykazały korzystniejszą zależność między skutecznością a bezpieczeństwem); ⊗ nie ma różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi interwencjami

7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 79.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja		Amin 2017	Howell 2017	Nakamura 2017	Sbidian 2017
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak

Domena		Publikacja		Amin 2017	Howell 2017	Nakamura 2017	Sbidian 2017
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
			Nie				
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie Włączono jedynie NSRI/RCT	Nie	Nie	Nie	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?	TAK	Tak Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak

Domena		Publikacja		Amin 2017	Howell 2017	Nakamura 2017	Sbidian 2017
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź	Odpowiedź
	(dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)		Nie przeprowadzono metaanalizy				
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska		bardzo niska	bardzo niska	bardzo niska	Wysoka

- ⊕ przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊕ przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊕ przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊕ przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. Badanie VOYAGE 1

VOYAGE 1 (publikacja <i>Blauvelt 2017</i> [40], publikacja <i>Papp 2017</i> [45], publikacja <i>Gordon 2018</i> [41], publikacja <i>Griffiths 2018</i> [42], dane <i>NCT02207231</i> [53], EMA 2017 [47] oraz dane niepublikowane 1 [51]);
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; randomizacja blokowa, przydział do grup GUS, PLC, ADA w stosunku 2:1:2; centralna randomizacja została zaimplementowana przy użyciu wirtualnego interaktywnego systemu odpowiedzi (Perceptive Informatics, East Windsor, NJ); stratyfikacja względem ośrodka badawczego;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: zastosowano 2 rodzaje strzykawek: chorzy przydzieleni do grupy GUS otrzymali GUS (i PLC odpowiadające GUS w 16. tyg. badania) w ampułkostrzykawce ze specjalną „pasywną” osłonką igły (ang. <i>passive needle guard</i>) i PLC odpowiadające ADA. Chorzy przydzieleni do grupy PLC otrzymywali PLC odpowiadające GUS w ampułkostrzykawce ze specjalną „pasywną” osłonką igły oraz PLC odpowiadające ADA. Chorzy przydzieleni do grupy ADA otrzymywali ADA i PLC odpowiadające GUS;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 92 (11,0%) spośród 837 chorych włączonych do badania (28 (8,5%) z 329 chorych z grupy GUS, 52 (15,6%) z 334 chorych z grupy ADA oraz 12 (6,9%) ze 174 chorych z grupy PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ do 16. tyg. badania utracono łącznie 24 (2,9%) spośród 837 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 7 (2,1%) z 329 chorych z grupy GUS (4 (1,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,6%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz 1 (0,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji); ⊗ 10 (3,0%) z 334 chorych z grupy ADA (4 (1,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu braku skuteczności, utraty z okresu obserwacji, niestosowania się do zaleceń terapeutycznych i naruszenia protokołu); ⊗ 7 (4,0%) ze 174 chorych z grupy PLC (po 2 (1,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności, wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,6%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji); ⊗ od 16. do 48. tyg. z badania utracono łącznie 66 (7,9%) spośród 837 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 21 (6,4%) z 329 chorych z grupy GUS (6 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (0,9%) chorych z powodu braku skuteczności i niestosowania się do zaleceń terapeutycznych, po 2 (0,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i innych przyczyn oraz 1 (0,3%) chorego z powodu naruszenia protokołu); ⊗ 42 (12,6%) z 334 chorych z grupy ADA (11 (3,3%) chorych z powodu braku skuteczności, 10 (3,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (2,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,5%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, po 3 (0,9%) chorych z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych i innych przyczyn oraz 1 (0,3%) chora z powodu zajęcia w ciążę); ⊗ 3 (1,7%) ze 174 chorych z grupy PLC (po 1 (0,6%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu oraz utraty z okresu obserwacji). ⊗ Do 100 tyg. z badania utracono łącznie 25 (3,0%) spośród 837 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 13 (4,0%) z 329 chorych z grupy leczonych GUS od początku trwania badania, w tym: (po 3 (0,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu i z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,6%) chorych z powodu zgonu oraz po 1 (0,3%) chorych z powodu braku skuteczności oraz z powodu innych przyczyn; ⊗ 8 (2,4%) z 334 chorych z grupy GUS (kontynuacja leczenia rozpoczętego po zmianie z ADA na GUS w 48 tyg.): po 3 (0,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu

VOYAGE 1
(publikacja *Blauvelt 2017* [40], publikacja *Papp 2017* [45], publikacja *Gordon 2018* [41], publikacja *Griffiths 2018* [42], dane *NCT02207231* [53], EMA 2017 [47] oraz dane niepublikowane 1 [51]);

wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz z powodu zajścia w ciążę;

- * 4 (2,3%) ze 174 chorych z grupy GUS (kontynuacja leczenia rozpoczętego po zmianie z PLC na GUS w 16 tyg.); po1 (0,6%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji oraz z powodu zajścia w ciążę.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak (wszyscy zrandomizowani chorzy), analiza PP (chorzy, którzy otrzymali przydzieloną substancję) obejmowała 317 chorych z grupy GUS, 297 chorych z grupy ADA i wszystkich 174 chorych z grupy PLC; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich 329 chorych z grupy GUS oraz wszystkich 174 chorych z grupy PLC oraz 333 chorych z grupy ADA;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development LLC;

Liczba ośrodków: 101 (świat);

Okres obserwacji: maksymalnie 100 tyg.

- ⊕ etap I (od 0. do 16. tyg.): GUS vs ADA vs PLC;
- ⊕ etap II (od 16. do 48. tyg.): GUS vs ADA (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC przeszli do grupy GUS);
- ⊕ etap III (od 48 do 100 tyg.): GUS (kontynuacja leczenia rozpoczętego na początku badania), GUS (kontynuacja leczenia rozpoczętego po zmianie z PLC na GUS w 16 tyg.), GUS (kontynuacja leczenia rozpoczętego po zmianie z ADA na GUS w 48 tyg.)

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$ (dla *superiority*) oraz jednostronny $p=0,025$ (dla *non-inferiority*);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (przed testowaniem hipotezy *superiority*, trzy punkty końcowe (liczba chorych z wynikiem 0/1 w skali IGA, PASI 90 oraz 75 w 16 tyg.) testowano także dla założenia *non-inferiority* GUS vs ADA).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.,
- umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej (≥ 3 pkt. w skali IGA, ≥ 12 pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) przez co najmniej 6 mies.,
- chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii.

Kryteria wykluczenia:

- chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. erythrodermia, łuszczycyca grudkowa lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami (np. beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego lub litem);
- stwierdzone w wywiadzie lub obecne objawy ciężkiego, postępującego lub niekontrolowanego stanu chorobowego lub nowotworu, z wyjątkiem NMSC w ciągu ostatnich 5 lat;
- stwierdzone w wywiadzie utajone lub czynne zakażenie lub obecne czynne zakażenie ziarniniakowe (w tym gruźlica);
- chorzy z niegruźliczym zakażeniem prątkami, z poważnym zakażeniem oportunistycznym, przewlekłą lub nawracającą chorobą zakaźną lub zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności albo zapaleniem wątroby typu B lub C;
- chorzy po przeszczepieniu narządów lub po ciężkim zakażeniu wirusem *Zoster*;
- wcześniejsze stosowanie GUS, ADA lub innej terapii anty-TNF α (w ciągu ostatnich 3 mies.) lub terapii skierowanej na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (w ciągu ostatnich 6 mies.) lub jakiegokolwiek systemowej terapii immunosupresyjnej (np. metotreksat) lub fototerapii (w ciągu ostatnich 4 tyg.).

Dane demograficzne				
Parametr		GUS	ADA	PLC
Liczba chorych		329	334	174
Mężczyźni, n (%)		240 (72,9)	249 (74,6)	119 (68,4)
Rasa, n (%)	Biała	262 (79,6)	277 (82,9)	145 (83,3)

VOYAGE 1 (publikacja <i>Blauvelt 2017</i> [40], publikacja <i>Papp 2017</i> [45], publikacja <i>Gordon 2018</i> [41], publikacja <i>Griffiths 2018</i> [42], dane <i>NCT02207231</i> [53], EMA 2017 [47] oraz dane niepublikowane 1 [51]);				
	Czarna	6 (1,8)	8 (2,4)	3 (1,7)
	Azjatycka	51 (15,5)	47 (14,1)	23 (13,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,9 (12,74)	42,9 (12,58)	44,9 (12,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		29,7 (6,22)	29,8 (6,48)	28,9 (6,89)
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]		17,9 (12,27)	17,0 (11,27)	17,6 (12,44)
BSA, średnia (SD) [%]		28,3 (17,1)	28,6 (16,7)	25,8 (15,9)
Wynik w skali IGA (0-4 pkt.), n (%)	Łagodna (2 pkt.)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)
	Umiarkowana (3 pkt.)	252 (76,6)	241 (72,2)	131 (75,3)
	Ciężka (4 pkt.)	77 (23,4)	90 (26,9)	43 (24,7)
Wynik w skali ss-IGA (0-4 pkt.), n (%)	Bardzo łagodna (1 pkt.)	14 (4,8) / N=291	9 (3,1) / N=334	5 (3,3) / N=174
	Łagodna (2 pkt.)	49 (16,8) / N=291	54 (18,3) / N=334	31 (20,7) / N=174
	Umiarkowana (3 pkt.)	171 (58,8) / N=291	175 (59,3) / N=334	89 (59,3) / N=174
	Ciężka (4 pkt.)	57 (19,6) / N=291	57 (19,3) / N=334	25 (16,7) / N=174
Wynik w skali f-PGA (0-4 pkt.), n (%)	Minimalne (1 pkt.)	24 (12,1) / N=198	21 (10,8) / N=194	11 (11,1) / N=99
	Łagodne (2 pkt.)	62 (31,3) / N=198	66 (34,0) / N=194	33 (33,3) / N=99
	Umiarkowane (3 pkt.)	83 (41,9) / N=198	90 (46,4) / N=194	42 (42,4) / N=99
	Ciężkie (4 pkt.)	29 (14,6) / N=198	17 (8,8) / N=194	13 (13,1) / N=99
Wynik w skali hf-PGA (0-4 pkt.), n (%)	Minimalne (1 pkt.)	10 (10,0) / N=100	6 (5,9) / N=101	1 (2,3) / N=44
	Łagodne (2 pkt.)	34 (34,0) / N=100	37 (36,6) / N=101	15 (34,1) / N=44
	Umiarkowane (3 pkt.)	42 (42,0) / N=100	45 (44,6) / N=101	21 (47,7) / N=44
	Ciężkie (4 pkt.)	14 (14,0) / N=100	13 (12,9) / N=101	7 (15,9) / N=44
Wynik w skali NAPSI (0-8 pkt.), średnia (SD)		4,9 (2,03) / N=194	4,6 (2,03) / N=191	4,7 (1,94) / N=99
Wynik w skali PASI (0-72 pkt.), średnia (SD)		22,1 (9,49)	22,4 (8,97)	20,4 (8,74)
Wynik w skali DLQI (0-30 pkt.), średnia (SD)		14,0 (7,48) / N=322	14,4 (7,29) / N=328	13,3 (7,12) / N=170
Wynik w skali PSSD (0-100 pkt.), średnia (SD)	Skala objawów podmiotowych	54,4 (24,63) / N=249	53,9 (25,79) / N=274	48,3 (23,77) / N=129
	Skala objawów przedmiotowych	56,9 (21,30) / N=249	58,5 (21,73) / N=274	53,6 (20,34) / N=129
Obecność łuszczycowego zapalenia stawów, n (%)		64 (19,5)	62 (18,6)	30 (17,2)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Terapia miejscowa	299 (90,9)	309 (92,8)	154 (88,5)
	Fototerapia	188 (57,3)	180 (53,9)	86 (49,4)
	Konwencjonalne leczenie systemowe	210 (63,8)	215 (64,4)	92 (52,9)
	Leki biologiczne	71 (21,6)	70 (21,0)	34 (19,5)

VOYAGE 1 (publikacja <i>Blauvelt 2017</i> [40], publikacja <i>Papp 2017</i> [45], publikacja <i>Gordon 2018</i> [41], publikacja <i>Griffiths 2018</i> [42], dane <i>NCT02207231</i> [53], EMA 2017 [47] oraz dane niepublikowane 1 [51]);					
Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania					
Liczba chorych		249	274	129	
Mężczyźni, n (%)		176 (70,7)	203 (74,1)	89 (69,0)	
Rasa biała, n (%)		194 (77,9)	223 (81,4)	107 (82,9)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		44,0 (12,78)	43,3 (12,52)	45,3 (12,89)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		30,2 (6,24)	29,6 (6,35)	29,4 (7,15)	
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]		18,5 (12,68)	17,3 (11,24)	17,1 (11,73)	
BSA, średnia (SD) [%]		27,8 (16,95)	28,0 (16,80)	24,7 (15,68)	
Wynik 3/4 pkt. (umiarkowana/ciężka) w skali IGA, n (%)		249 (100,0)	272 (99,3)	129 (100,0)	
Wynik w skali PASI (0-72 pkt.), średnia (SD)		21,7 (9,24)	22,2 (8,88)	20,0 (8,89)	
Wynik w skali DLQI (0-30 pkt.), średnia (SD)		14,5 (7,58) / N=248	14,8 (7,15)	13,7 (7,23) / N=128	
Wynik w skali PSSD, średnia (SD)	Skala objawów podmiotowych (0-100 pkt.)	Wynik ogółem	54,4 (24,63)	53,9 (25,79)	48,3 (23,77)
		Świąd	6,4 (2,38)	6,4 (2,48)	5,7 (2,29)
		Napięcie skóry	5,9 (2,50)	5,9 (2,56)	5,4 (2,49)
		Pieczenie	4,9 (2,88)	4,8 (3,08)	4,2 (2,71)
		Kłucie	4,7 (2,91)	4,5 (3,18)	4,1 (2,85)
		Ból	5,3 (3,00)	5,3 (3,12)	4,7 (2,74)
	Skala objawów przedmiotowych (0-100 pkt.)	Wynik ogółem	56,9 (21,30)	58,5 (21,73)	53,6 (20,34)
		Suchość skóry	6,4 (2,34)	6,6 (2,25)	6,1 (2,17)
		Pękanie	5,4 (2,69)	5,6 (2,74)	5,1 (2,65)
		Złuszczenie	6,3 (2,31)	6,5 (2,21)	6,1 (1,99)
		Złuszczenie płatami (ang. <i>shedding / flaking</i>)	6,5 (2,25)	6,6 (2,36)	6,0 (2,14)
		Zaczerwienienie	6,1 (2,33)	6,3 (2,36)	5,9 (2,38)
		Krwawienie	3,3 (2,80)	3,5 (2,96)	3,0 (2,64)
	INTERWENCJA				
Interwencja badana: <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4. i 12. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg. Interwencja kontrolna: ADA s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. aż do 47 tyg. PLC podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg.					

VOYAGE 1 (publikacja <i>Blauvelt 2017</i> [40], publikacja <i>Papp 2017</i> [45], publikacja <i>Gordon 2018</i> [41], publikacja <i>Griffiths 2018</i> [42], dane <i>NCT02207231</i> [53], EMA 2017 [47] oraz dane niepublikowane 1 [51]);
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 75 – pierwszorzędowy punkt końcowy; ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 50; ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 90; ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 100; ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali IGA; ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali ss-IGA; ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali f-PGA; ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali hf-PGA; ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali NAPSI; ⊗ jakość życia oceniana w skali DLQI; ⊗ jakość życia oceniana w skali PSSD; ⊗ jakość życia oceniana w skali SF-36; ⊗ profil bezpieczeństwa; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Punkty końcowe nie spełniające kryteriów włączenia do analizy. ⊗ Wyniki dla grupy chorych bez początkowego pomiaru PSSD pochodzące z suplementu do publikacji <i>Papp 2018</i> ⊗ dane dotyczące rozkładu odpowiedzi PASI w przedziałach (np. PASI <50%, PASI ≥50, ale < 75) (publikacja <i>Blauvelt 2017</i>, fig. 4) ⊗ wyniki dla grupy PLC, która w 16 tygodniu rozpoczęła przyjmowanie GUS (wyniki dla przedziału czasowego od 16 do 48 tyg.)

7.7.2. Badanie VOYAGE 2

VOYAGE 2 (Reich 2017, dane NCT02207244 [54], publikacja Gordon 2018 [41] oraz EMA 2017 [47]);
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w publikacji przedstawiono wyniki do 48. tyg. badania)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; randomizacja blokowa, przydział do grup GUS, PLC, ADA w stosunku 2:1:1, powtórna randomizacja została przeprowadzona w 28. tyg. w grupie chorych przydzielonych do grupy GUS w 0. tyg., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 w 28. tyg. – byli oni przydzielani do grup GUS (leczenie podtrzymujące) i PLC (odstawienie leczenia) w stosunku 1:1; centralna randomizacja została zaimplementowana przy użyciu wirtualnego interaktywnego systemu odpowiedzi (Perceptive Informatics, East Windsor, NJ); stratyfikacja względem ośrodka badawczego;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: zastosowano 2 rodzaje strzykawek: chorzy przydzieleni do grupy GUS otrzymali GUS (i PLC odpowiadające GUS w 16. tyg. badania) w ampułkostrzykawce ze specjalną „pasywną” osłonką igły (ang. <i>passive needle guard</i>) i PLC odpowiadające ADA. Chorzy przydzieleni do grupy PLC otrzymywali PLC odpowiadające GUS w ampułkostrzykawce ze specjalną „pasywną” osłonką igły oraz PLC odpowiadające ADA. Chorzy przydzieleni do grupy ADA otrzymywali ADA i PLC odpowiadające GUS;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, do 48. tyg. z badania utracono łącznie 96 (9,7%) spośród 992 chorych włączonych do badania (39 (7,9%) z 496 chorych z grupy GUS, 28 (11,3%) z 248 chorych z grupy ADA oraz 29 (11,7%) ze 248 chorych z grupy PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ do 16. tyg. badania utracono łącznie 44 (4,4%) spośród 992 chorych włączonych do badania, w tym:

VOYAGE 2 (Reich 2017, dane NCT02207244 [54], publikacja Gordon 2018 [41] oraz EMA 2017 [47]);

- 18 (3,6%) z 496 chorych z grupy GUS (9 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 3 (0,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu oraz po 1 (0,2%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, niestosowania się do zaleceń terapeutycznych i innych przyczyn);
- 11 (4,4%) z 248 chorych z grupy ADA (4 (1,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 2 (0,8%) chorych z powodu braku skuteczności, utraty z okresu obserwacji oraz niestosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz 1 (0,4%) chorego z powodu naruszenia protokołu);
- 15 (6,0%) z 248 chorych z grupy PLC (7 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,6%) chorych z powodu braku skuteczności, 2 (0,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (0,4%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu);
- ⊗ od 16. do 28. tyg. badania utracono łącznie 23 (2,3%) spośród 992 chorych włączonych do badania, w tym:
 - 8 (1,6%) z 496 chorych z grupy GUS (po 3 (0,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (0,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji);
 - 9 (3,6%) z 248 chorych z grupy ADA (po 2 (0,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności, wycofania zgody na udział w badaniu i utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,4%) chorego z powodu naruszenia protokołu);
 - 6 (2,4%) z 248 chorych z grupy PLC (3 (1,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,4%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu i innych przyczyn);
- ⊗ od 28. do 48. tyg. badania utracono łącznie 29 (2,9%) spośród 992 chorych włączonych do badania, w tym:
 - 13 (2,6%) z 496 chorych z grupy GUS (po 4 (0,8%) chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie* i zostali ponownie przydzieleni losowo do grupy GUS (2 (0,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,2%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i innych przyczyn) lub PLC (po 1 (0,2%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności, utraty z okresu obserwacji i innych przyczyn) oraz 5 (1,0%) chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie** (3 (0,6%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,2%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności));
 - 8 (3,2%) z 248 chorych z grupy ADA (5 (2,0%) chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie* i rozpoczęli terapię PLC (po 2 (0,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,4%) chorego z powodu braku skuteczności) oraz 3 (1,2%) chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie** i rozpoczęli terapię GUS (po 1 (0,4%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności i wycofania zgody na udział w badaniu));
 - 8 (3,2%) z 248 chorych z grupy PLC (7 (2,8%) chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie* i rozpoczęli terapię PLC (3 (1,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (0,8%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,4%) chorym z powodu niestosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz innych przyczyn) oraz 1 (0,4%) chorego, który nie odpowiedział na leczenie** i rozpoczął terapię GUS (z powodu wycofania zgody na udział w badaniu));

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak (wszyscy zrandomizowani chorzy), analiza PP (chorzy, którzy otrzymali przydzieloną substancję) obejmowała 317 chorych z grupy GUS, 297 chorych z grupy ADA i wszystkich 174 chorych z grupy PLC; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich 329 chorych z grupy GUS oraz wszystkich 174 chorych z grupy PLC oraz 333 chorych z grupy ADA;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development LLC;

Liczba ośrodków: 115 (świat);

Okres obserwacji: 72 tyg.:

- ⊗ etap I (od 0. do 16. tyg.): GUS vs ADA vs PLC;
- ⊗ etap II (od 16. do 28. tyg.): GUS vs ADA (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC przeszli do grupy GUS);
- ⊗ etap III (od 28. do 72. tyg. (w publikacji przedstawiono wyniki do 48. tyg.)): GUS vs PLC:
 - chorzy przydzieleni do grupy GUS w 0. tyg., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 w 28. tyg. byli powtórnie randomizowani by kontynuować leczenie GUS (leczenie

VOYAGE 2 (Reich 2017, dane NCT02207244 [54], publikacja Gordon 2018 [41] oraz EMA 2017 [47]);

podtrzymujące) lub otrzymywać PLC (odstawienie leczenia). Chorzy otrzymujący od 28. tyg. PLC, po utracie $\geq 50\%$ odpowiedzi PASI ocenianej w 28. tyg., byli ponownie leczeni za pomocą GUS;

- o chorzy przydzieleni do grupy PLC w 0. tyg., a następnie GUS w 16. tyg., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 w 28. tyg. byli przydzieleni do grupy PLC. Chorzy ci, po utracie $\geq 50\%$ odpowiedzi PASI ocenianej w 28. tyg., byli ponownie leczeni za pomocą GUS;
- o chorzy przydzieleni do grupy GUS lub PLC w 0. tyg., u których nie stwierdzono odpowiedzi PASI 90 w 28. tyg. kontynuowali leczenie GUS;
- o chorzy przydzieleni do grupy ADA w 0. tyg., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 w 28. tyg. rozpoczęli leczenie PLC. Chorzy ci, po utracie $\geq 50\%$ odpowiedzi PASI ocenianej w 28. tyg., rozpoczęli leczenie za pomocą GUS;
- o chorzy przydzieleni do grupy ADA w 0. tyg., u których nie stwierdzono odpowiedzi PASI 90 w 28. tyg. rozpoczęli leczenie GUS;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$ (dla *superiority*) oraz jednostronny $p=0,025$ (dla *non-inferiority*);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (przed testowaniem hipotezy *superiority*, trzy punkty końcowe (liczba chorych z wynikiem 0/1 w skali IGA, PASI 90 oraz 75 w 16 tyg.) testowano także dla założenia *non-inferiority* GUS vs ADA).

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.,
- umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej (≥ 3 pkt. w skali IGA, ≥ 12 pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) przez co najmniej 6 mies.,
- chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii;

Kryteria wykluczenia:

- chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. erythrodermia, łuszczycyca grudkowa lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami (np. beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego lub litem)
- stwierdzone w wywiadzie lub obecne objawy ciężkiego, postępującego lub niekontrolowanego stanu chorobowego lub nowotworu, z wyjątkiem NMSC w ciągu ostatnich 5 lat;
- stwierdzone w wywiadzie utajone lub czynne zakażenie lub obecne czynne zakażenie ziarniniakowe (w tym gruźlica);
- chorzy z niegruźliczym zakażeniem prątkami, z poważnym zakażeniem oportunistycznym, przewlekłą lub nawracającą chorobą zakaźną lub zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności albo zapaleniem wątroby typu B lub C;
- chorzy po przeszczepieniu narządów lub po ciężkim zakażeniu wirusem *Zoster*;
- wcześniejsze stosowanie GUS, ADA lub innej terapii anty-TNF α (w ciągu ostatnich 3 mies.) lub terapii skierowanej na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (w ciągu ostatnich 6 mies.) lub jakiegokolwiek systemowej terapii immunosupresyjnej (np. metotreksat) lub fototerapii (w ciągu ostatnich 4 tyg.).

Dane demograficzne

Parametr		GUS	ADA	PLC
Liczba chorych		496	248	248
Mężczyźni, n (%)		349 (70,4)	170 (68,5)	173 (69,8)
Rasa, n (%)	Biała	408 (82,3)	200 (80,6)	206 (83,1)
	Czarna	6 (1,2)	5 (2,0)	8 (3,2)
	Azjatycka	72 (14,5)	37 (14,9)	27 (10,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,7 (12,2)	43,2 (11,9)	43,3 (12,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		29,6 (6,5)	29,6 (6,6)	29,6 (6,6)
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]		17,9 (12,0)	17,6 (11,7)	17,9 (11,9)
BSA, średnia (SD) [%]		28,5 (16,4)	29,1 (16,7)	28,0 (16,5)
Łagodna (2 pkt.)		1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

VOYAGE 2 (Reich 2017, dane NCT02207244 [54], publikacja Gordon 2018 [41] oraz EMA 2017 [47]);				
Wynik w skali IGA (0-4 pkt.), n (%)	Umiarkowana (3 pkt.)	380 (76,6)	195 (78,6)	191 (77,0)
	Ciężka (4 pkt.)	115 (23,2)	53 (21,4)	57 (23,0)
Wynik w skali ss-IGA (0-4 pkt.), n (%)	Brak choroby (0 pkt.)	0 (0,0) / N=423	0 (0,0) / N=205	0 (0,0) / N=212
	Bardzo łagodna (1 pkt.)	15 (3,5) / N=423	11 (5,4) / N=205	10 (4,7) / N=212
	Łagodna (2 pkt.)	80 (18,9) / N=423	43 (21,0) / N=205	33 (15,6) / N=212
	Umiarkowana (3 pkt.)	267 (63,1) / N=423	118 (57,6) / N=205	133 (62,7) / N=212
	Ciężka (4 pkt.)	61 (14,4) / N=423	33 (16,1) / N=205	36 (17,0) / N=212
Wynik w skali f-PGA (0-4 pkt.), n (%)	Brak (0 pkt.)	0 (0,0) / N=280	0 (0,0) / N=139	0 (0,0) / N=139
	Minimalne (1 pkt.)	34 (12,1) / N=280	15 (10,8) / N=139	16 (11,5) / N=139
	Łagodne (2 pkt.)	92 (32,9) / N=280	51 (36,7) / N=139	40 (28,8) / N=139
	Umiarkowane (3 pkt.)	122 (43,6) / N=280	59 (42,4) / N=139	65 (46,8) / N=139
	Ciężkie (4 pkt.)	32 (11,4) / N=280	14 (10,1) / N=139	18 (12,9) / N=139
Wynik w skali hf-PGA (0-4 pkt.), n (%)	Brak (0 pkt.)	0 (0,0) / N=127	0 (0,0) / N=62	0 (0,0) / N=67
	Minimalne (1 pkt.)	13 (10,2)	6 (9,7)	4 (6,0)
	Łagodne (2 pkt.)	43 (33,9)	17 (27,4)	23 (34,3)
	Umiarkowane (3 pkt.)	58 (45,7)	32 (51,6)	35 (52,2)
	Ciężkie (4 pkt.)	13 (10,2)	7 (11,3)	5 (7,5)
Wynik w skali NAPSI (0-8 pkt.), średnia (SD)		4,8 (2,0) / N=280	4,5 (1,9) / N=140	5,0 (2,0) / N=140
Wynik w skali PASI (0-72 pkt.), średnia (SD)		21,9 (8,8)	21,7 (9,0)	21,5 (8,0)
Wynik w skali DLQI (0-30 pkt.), średnia (SD)		14,7 (6,9) / N=495	15,0 (6,9) / N=247	15,1 (7,2) / N=248
Wynik w skali PSSD (0-100 pkt.), średnia (SD)	Skala objawów podmiotowych	54,2 (26,1) / N=411	53,8 (26,1) / N=201	58,6 (23,6) / N=198
	Skala objawów przedmiotowych	56,3 (22,5) / N=411	56,8 (21,5) / N=201	60,9 (20,2) / N=198
Wynik w skali SF-36 (0-100 pkt.), średnia (SD)	Podskala PCS	47,5 (9,2) / N=494	48,9 (8,5) / N=246	47,3 (9,5) / N=248
	Podskala MCS	44,3 (11,5) / N=494	43,9 (11,5) / N=246	45,0 (11,3) / N=248
Obecność łuszczycowego zapalenia stawów, n (%)		89 (17,9)	44 (17,7)	46 (18,5)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Terapia miejscowa	477 (96,2)	237 (96,0)	233 (94,0)
	Fototerapia	293 (59,1)	135 (54,7)	137 (55,2)
	Konwencjonalne leczenie systemowe	331 (66,7)	159 (64,1)	149 (60,1)
	Leki biologiczne	101 (20,4)	49 (19,8)	54 (21,8)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: GUS w dawce 100 mg w 0., 4., 12. i 20. tyg.				
W przypadku chorych, u których po 28. tyg. badania rozpoczęto podawanie GUS (chorzy zakwalifikowani w 0. tyg. do grup PLC/ADA lub chorzy, którzy utracili $\geq 50\%$ odpowiedzi PASI ocenianej w 28. tyg.), terapię				

VOYAGE 2 (Reich 2017, dane NCT02207244 [54], publikacja Gordon 2018 [41] oraz EMA 2017 [47]);

rozpoczynano od podawania leku w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg. (licząc od rozpoczęcia terapii GUS), a następnie lek podawano co 8 tyg.

U chorych, którzy kontynuowali terapię GUS także po 28. tyg. badania stosowano dawki 100 mg podawane co 8 tyg.

Interwencja kontrolna:

ADA s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. aż do 23. tyg.

PLC podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać GUS w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 75 – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 50;
- ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 90;
- ⊗ odpowiedź na leczenie PASI 100;
- ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali IGA;
- ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali ss-IGA;
- ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali f-PGA;
- ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali hf-PGA;
- ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali NAPSI;
- ⊗ jakość życia oceniana w skali DLQI;
- ⊗ jakość życia oceniana w skali PSSD;
- ⊗ jakość życia oceniana w skali SF-36;
- ⊗ profil bezpieczeństwa;


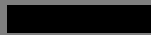










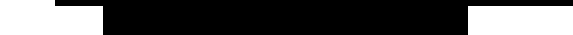
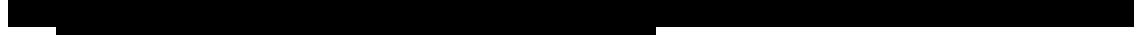


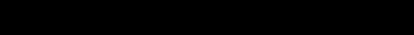
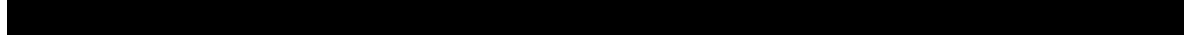
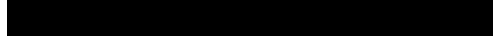




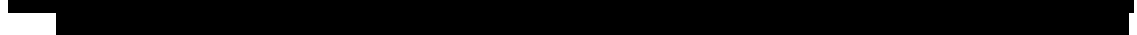
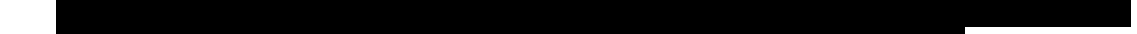
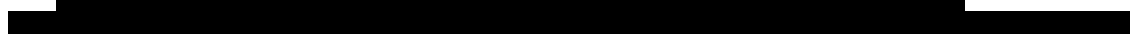
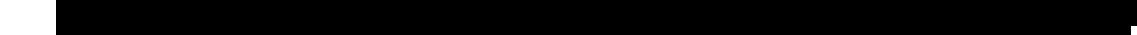
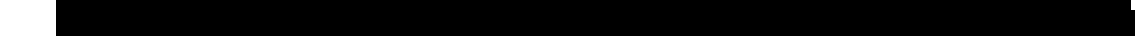


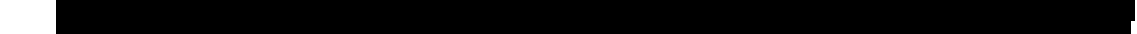
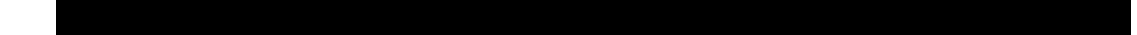



Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe nie spełniające kryteriów włączenia do analizy.
- ⊗ wyniki dla grupy PLC, która w 16 tygodniu rozpoczęła przyjmowanie GUS (wyniki dla przedziału czasowego od 16 do 28 tyg.)
- ⊗ wyniki dla grupy chorych, którzy w 28 tygodniu osiągnęli PASI 90 i zostali rerandomizowani do grupy PLC (wyniki dla przedziału czasowego od 24 do 48 tyg.)

*chorzy, którzy uzyskali odpowiedź \geq PASI 90 w 28. tyg. badania

**chorzy, którzy uzyskali odpowiedź $<$ PASI 90 w 28. tyg. badania

7.7.3. Badanie

			<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100px; margin-bottom: 10px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 150px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"></div> <div style="background-color: #808080; width: 100%; height: 20px; margin-top: 5px;"></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; background-color: #808080;"></td> <td style="width: 33%; background-color: #808080;"></td> <td style="width: 33%; background-color: #808080;"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #808080;"></td> <td style="background-color: #808080;"></td> <td style="background-color: #808080;"></td> </tr> </table>									

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

7.9. Badanie *NAVIGATE*

7.9.1. Charakterystyka badania

W ramach analizy przeprowadzono dodatkową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa GUS na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *NAVIGATE*, w którym porównywano GUS względem UST w dawkach 45 mg lub 90 mg po uprzedniej terapii UST, w trakcie której chorzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie. Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, natomiast ocena w skali Jadad wyniosła 5 punktów na 5 możliwych do uzyskania.

W badaniu *NAVIGATE* okres obserwacji wynosił 60 tygodni, przy czym chorzy pierwszą dawkę GUS otrzymali dopiero w 16 tygodniu leczenia. W badaniu udział wzięło 871 chorych, natomiast porównanie GUS vs UST objęło 268 chorych.

W badaniu *NAVIGATE* chorzy otrzymywali UST w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka zależała od masy ciała chorego) w tygodniu 0. oraz 4. W 16 tygodniu leczenia chorych poddano ponownej randomizacji i chorzy z IGA ≥ 2 otrzymali GUS w tyg. 16., 20., a następnie co 8 tygodni, natomiast pozostali chorzy kontynuowali leczenie UST otrzymując lek w tyg. 16., a następnie co 12 tygodni.

W poniższej tabeli zamieszczono pełną charakterystykę badania.

NAVIGATE (Langley 2018) [43]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, III fazy;

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w II etapie badania ze stratyfikacją wg. wyjściowej masy ciała (≤ 100 kg vs. > 100 kg) oraz miejsca badania, przy użyciu interaktywnego, internetowego systemu odpowiedzi. Chorzy, którzy w 16. tyg. uzyskali wynik ≥ 2 w skali IGA zostali zrandomizowani do grupy UST lub GUS w stosunku 1:1;

Zaślepienie:

- tak, podwójne (II etap);
- brak (I etap);

Opis metody zaślepienia: zaślepienie utrzymywano poprzez podawanie PLC chorym przyjmującym UST, w tygodniach, gdy nie było potrzeby administrowania leku, a podawany był GUS;

Opis utraty chorych z badania: w czasie trwania badania łącznie utracono 65 (7,5%) z 872 chorych włączonych do badania:

- do 16 tygodnia z badania utracono 19 (2,2 %) z 872 chorych: 1 (0,1%) chory nie został poddany leczeniu, 2 (0,2%) chorych utracono z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,1%) chory z powodu braku efektów leczenia, 6 (0,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (0,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (0,5%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 2 (0,2%) chorych utracono z innych powodów;
- od 16. do 44. tyg. badania utracono łącznie 46 (5,3%) spośród 872 chorych włączonych do badania:
 - W grupie UST niezrandomizowanych utracono 17 (2,9%) z 585 chorych: 7 (1,2%) chorych z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 1 (0,2%) z powodu braku efektów leczenia, 5 (0,9%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,2%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (0,5%) chorych utracono z innych powodów;
 - W grupie GUS utracono 9 (6,7%) z 135 chorych: 3 (2,2%) chorych z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 3 (2,2%) chorych z powodu braku efektów leczenia, 2 (1,5%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,7%) chorego utracono z powodu niezgodności (ang. *non-compliance*) z badanym lekiem;
 - w grupie UST z badania utracono 20 (15,0%) z 133 chorych: 2 (1,5%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 10 (7,5%) chorych z uwagi na brak efektów leczenia, 5 (3,8%) chorych wycofało się z udziału w badaniu, 1 (0,8%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji, a 2 (1,5%) chorych utracono z innych powodów.

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research & Development, LLC;

Liczba ośrodków: 100 (świat);

Okres obserwacji: 60 tyg.:

- Etap I otwarty, jednoramienny (od 0. do 16. tyg.): UST;
- Etap II randomizowany (od 16.do 44. tyg.):
 - chorzy, którzy uzyskali wynik w skali IGA ≥ 2 w 16. tyg. zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej GUS lub UST;
 - chorzy, którzy osiągnęli wynik w skali IGA < 2 w 16. tyg. przyjmowali UST.
- Etap III (od 44. do 60. tyg.): okres obserwacji;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.,
- łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdiagnozowana co najmniej na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- wynik w skali PASI ≥ 12 , IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$;
- chorzy będący kandydatami do fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego.

Kryteria wykluczenia:

NAVIGATE (Langley 2018) [43]

- ciężkie, postępujące lub niekontrolowane stany chorobowe;
- zmiany złośliwiejące lub historia choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry);
- chorzy z historią aktywnej gruźlicy, pozytywnym wynikiem testów w kierunku WZW B lub seropozytywni dla przeciwciał przeciwko WZW C;
- w ciągu 6 miesięcy poprzedzających pierwsze podanie badanego leku chorzy nie mogli podlegać leczeniu GUS lub UST, czynnikami skierowanymi na IL-12, IL-17, IL-23;
- chorzy nie mogli być poddani terapii czynnikami anty-TNF w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania pierwszego podania badanego leku;
- w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego czynnika chorzy nie mogli być poddani działaniu terapii lekami immunosupresyjnymi lub fototerapii.

Dane demograficzne

Parametr	I etap UST	II etap			
		UST	Pacjenci zrandomizowani		
			GUS	UST	
Liczba chorych	871	585	135	133	
Mężczyźni, n (%)	566 (65,0)	372 (63,6)	95 (70,4)	88 (66,2)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	43,1 (13,2)	42,9 (13,1)	44,2 (13,4)	43,0 (13,7)	
Rasa, n (%)	Biała	747 (85,8)	523 (89,4)	109 (80,7)	99 (74,4)
	Azjatycka	103 (11,8)	52 (8,9)	22 (16,3)	27 (20,3)
	Inna	21 (2,4)	10 (1,7)	4 (3,0)	7 (5,3)
BMI (SD) [kg/m ²]	29,7 (7,0)	29,1 (6,4)	30,3 (7,2)	31,0 (8,6)	
Czas trwania łuszczycy [lata]	16,8 (12,2)	16,7 (12,3)	18,2 (12,7)	15,6 (10,9)	
Łuszczycowe zapalenie stawów, n (%)	128 (14,7)	77 (13,2)	28 (20,7)	21 (15,8)	
BSA, średnia (SD) [%]	28,2 (16,8)	26,8 (15,6)	31,5 (19,8)	30,5 (17,9)	
Wynik w skali IGA (0 - 4 pkt.), n (%)	Łagodna (2 pkt.)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Umiarkowana (3 pkt.)	694 (79,7)	477 (81,5)	103 (76,3)	100 (75,2)
	Ciężka (4 pkt.)	176 (20,2)	108 (18,5)	32 (23,7)	33 (24,8)
Wynik w skali PASI (0-72), średnia (SD)	21,6 (9,2)	21,1 (9,2)	22,6 (9,3)	22,8 (9,4)	
Wynik w skali DLQI (0-30 pkt.), średnia (SD)	14,5 (7,2)	14,2 (7,1)	15,5 (7,9)	14,4 (6,7)	
Wynik w skali PSSD (0-100 pkt.), średnia (SD)	Skala objawów podmiotowych n=866	50,6 (24,7)	48,7 (24,0) n=584	55,7 (25,5) n=133	52,9 (25,6) n=132
	Skala objawów przedmiotowych n=866	60,7 (20,4)	58,8 (20,1) n=584	64,9 (20,3) n=133	63,7 (20,8) n=132
Wcześniejsze terapie, n (%)	Terapia miejscowa	834 (95,8)	562 (96,1)	128 (94,8)	126 (94,7)

NAVIGATE (Langley 2018) [43]					
	Fototerapia	446 (51,2)	287 (49,1)	70 (51,9)	74 (55,6)
	Niebiologiczne leczenie systemowe	467 (53,6)	302 (51,6)	80 (59,3)	73 (54,9)
	Inhibitory TNF-α	125 (14,4)	63 (10,8)	32 (23,7)	26 (19,5)
INTERWENCJA					
I etap: UST w dawce 45 mg dla chorych o masie ≤ 100 kg i 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg w 0. i 4. tyg., II etap:					
<ul style="list-style-type: none"> ◻ interwencja badana: GUS w dawce 100 mg w 16., 20., 28., 36. i 44. tyg., ◻ interwencja kontrolna: UST w dawce 45 mg lub 90 mg w zależności od masy ciała chorego w 16., 28. i 40. tyg. 					
PUNKTY KOŃCOWE					
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ porównanie GUS vs UST: <ul style="list-style-type: none"> ◻ odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100); ◻ aktywność choroby w skali IGA ◻ ocena jakości życia (skale DLQI, PSSD) ◻ ocena bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane); 					
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiana jakości życia w skali DLQI w 52. tyg. względem 16. tyg; ⊗ redukcja aktywności choroby w skali PASI w 52. tyg. względem 16. tyg; Punkty te zostały nieuwzględnione z powodu braku danych umożliwiających określenie istotności statystycznej różnicy					

7.9.2. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych w badaniu *NAVIGATE* włączonego do dodatkowej do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania guselkumabu względem ustekinumabu oceniono według zaleceń GRADE [5].

Jakość danych z pełnotekstowej publikacji oceniono jako wysoką, gdyż jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie. Ponadto nie odnotowano błędów w kwalifikacji chorych do badania oraz udokumentowano utraty chorych.

Ze względu na randomizację chorych w 16. tygodniu postanowiono obniżyć jakość danych do średniej, ze względu na możliwy efekt przeniesienia efektu.

7.9.3. Punkty końcowe

W poniższej tabeli przedstawiono oceniane punkty końcowe oceniane w badaniu *NAVIGATE*, natomiast definicje niniejszych punktów końcowych są zbieżne z definicjami przedstawionymi w rozdziale 3.8.2 w Tabela 6.

Tabela 90.
Punkty końcowe oceniane w badaniu NAVIGATE

Punkt końcowy		NAVIGATE
Odpowiedź na leczenie PASI	PASI 75*	Oceniano w czasie 16 tyg., 20 tyg., 24 tyg., 28 tyg., 32 tyg., 36 tyg., 40 tyg. oraz 52 tyg.**
	PASI 90	Oceniano w czasie 16 tyg., 20 tyg., 24 tyg., 28 tyg., 32 tyg., 36 tyg., 40 tyg. oraz 52 tyg.**
	PASI 100	Oceniano w czasie 16 tyg., 20 tyg., 24 tyg., 28 tyg., 32 tyg., 36 tyg., 40 tyg. oraz 52 tyg.**
Jakość życia	DLQI	Oceniano w czasie 52 tyg.
	PSSD	Oceniano w czasie 52 tyg.
	Wynik w skali SF-36 w domenie zdrowia fizycznego i psychicznego	Nie oceniano
Aktywność choroby	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali IGA	Oceniano w czasie 16 tyg., 20 tyg., 24 tyg., 28 tyg., 32 tyg., 36 tyg., 40 tyg. oraz 52 tyg.**
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali ss-IGA	Nie oceniano
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali f-PGA	Nie oceniano
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali hf-PGA	Nie oceniano
	Zmiana nasilenia choroby oceniane w skali NAPS1	Nie oceniano
Profil bezpieczeństwa		Oceniano od 16. do 60. tyg.
Zgony		Oceniano od 16. do 60. tyg.

*pierwszorzędowy punkt końcowy

**oceniano wyłącznie domenę psychiczną

***w niniejszym raporcie dokonano analizy wyników o najdłuższym okresie obserwacji

7.9.4. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania NAVIGATE przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.12.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. W analizowanym badaniu nie podano opisu metody zaślepienia kodu randomizacji, a ryzyko z tym związane ustalono jako niemożliwe do określenia. Dodatkowo wysokie ryzyko błędu systematycznego w stwierdzono z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) wynikające z zastosowania rerandomizacji.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanym badaniu.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NAVIAGTE wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	NAVIAGTE	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizacja przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją chorych ze względu na masę ciała oraz ośrodek badawczy.	• Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	• Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. W celu utrzymania zaślepienia chorzy otrzymywali iniekcje placebo.	• Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Nie podano informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania.	• Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	• Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	• Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	NAVIGATE	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Badanie typu <i>cross-over</i> – ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>).	* Wysokie ryzyko błędu

7.9.5. Wyniki

7.9.5.1. Ocena skuteczności

T

Tabela 92.
Ocena skuteczności GUS względem UST na podstawie badania NAVIGATE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		UST		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%) / średnia (SD)	N	n (%) / średnia (SD)	N				
Wynik w skali IGA										
NAVIGATE (Langley 2018)	28	Wynik 0/1 w skali IGA oraz poprawę o ≥ 2 punkty (w stosunku do 16. tygodnia)	42 (31,1)	135	19 (14,3)	133	2,71 (1,48; 4,97)	0,17 (0,07; 0,27)	6 (4; 15)	TAK
	52	Wynik 0/1 w skali IGA oraz poprawę o ≥ 2 punkty (w stosunku do 16. tygodnia)	49 (36,3)	135	23 (17,3)	133	2,72 (1,54; 4,82)	0,19 (0,09; 0,29)	6 (4; 12)	TAK
	Od 28. do 40. tyg.	Liczba wizyt*, podczas których chorzy osiągnęli wynik 0/1 w skali IGA oraz poprawę o ≥ 2 punkty (w stosunku do 16. tygodnia)	1,5 (1,6)	135	0,7 (1,3)	133	0,80 (0,45; 1,15)	n/d	n/d	TAK
	Od 28. do 40. tyg.	Liczba wizyt*, podczas których chorzy osiągnęli wynik 0 w skali IGA	0,9 (1,3)	135	0,4 (1,1)	133	0,50 (0,21; 0,79)	n/d	n/d	TAK
Wynik w skali PASI										
NAVIGATE (Langley 2018)	52	Wynik PASI 75 względem wartości początkowych	104 (77,0)	135	72 (54,1)	133	2,84 (1,68; 4,81)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)	TAK
	28	Wynik PASI 90 względem wartości początkowych	65 (48,1)	135	30 (22,6)	133	3,19 (1,88; 5,41)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
	52	Wynik PASI 90 względem wartości początkowych	69 (51,1)	135	32 (24,1)	133	3,30 (1,96; 5,56)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)	TAK
	52	Wynik PASI 100 względem wartości początkowych	27 (20,0)	135	10 (7,5)	133	3,08 (1,42; 6,64)	0,12 (0,04; 0,21)	9 (5; 25)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		UST		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)/ średnia (SD)	N	n (%)/ średnia (SD)	N				
	Od 28. do 40. tyg.	Liczba wizyt*, podczas których chorzy osiągnęli wynik PASI 90	2,2 (1,7)	135	1,1 (1,5)	133	1,10 (0,72; 1,48)	n/d	n/d	TAK
Wynik w skali DLQI										
<i>NAVIGATE (Langley 2018)</i>	52	Wynik 0/1 w skali DLQI u chorych z wynikiem >1 w 16. tyg.	40 (38,8)	103	20 (19,0)	105	2,70 (1,44; 5,06)	0,20 (0,08; 0,32)	5 (4; 13)	TAK
Wynik w skali PSSD										
<i>NAVIGATE (Langley 2018)</i>	52	Wynik 0 w skali objawów przedmiotowych PSSD u chorych z wynikiem >0 w 16. tyg.	12 (9,0)	133	4 (3,1)	130	3,12 (0,98; 9,95)	0,06 (0,002; 0,12)	17 (9; 500)	TAK
	52	Wynik 0 w skali objawów podmiotowych PSSD u chorych z wynikiem >0 w 16. tyg.	25 (20,3)	123	12 (9,5)	126	2,42 (1,16; 5,08)	0,11 (0,02; 0,20)	10 (5; 50)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna										

* maksymalna liczba wizyt pomiędzy od 28. do 40. tyg. wynosiła 4

7.9.5.2. Ocena bezpieczeństwa

Tabela 93.

Ocena bezpieczeństwa GUS względem UST na podstawie badania *NAVIGATE*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		UST		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)/ średnia (SD)	N	n (%)/ średnia (SD)	N				
<i>AVIGATE (Langley 2018)</i>	Od 16. do 60. tyg.	Chorzy z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym	87 (64,4)	135	74 (55,6)	133	1,45 (0,88; 2,36)	0,09 (-0,03; 0,20)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		UST		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)/ średnia (SD)	N	n (%)/ średnia (SD)	N				
		Chorzy z ≥ 1 ciężkim zdarzeniem niepożądanym	9 (6,7)	135	6 (4,5)	133	1,51 (0,52; 4,37)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Zakażenia ogółem	56 (41,5)	135	47 (35,3)	133	1,30 (0,79; 2,12)	0,06 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
		Zakażenia wymagające doustnych lub pozajelitowych antybiotyków	21 (15,6)	135	13 (9,8)	133	1,70 (0,81; 3,56)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	23 (17,0)	135	23 (17,3)	133	0,98 (0,52; 1,85)	-0,003 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		Zapalenie górnych dróg oddechowych	15 (11,1)	135	11 (8,3)	133	1,39 (0,61; 3,14)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Poważne zakażenie	1 (0,7)*	135	0 (0,0)	133	7,28 (0,14; 366,95)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)	135	0 (0,0)	133	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Aktywny wirus TB	0 (0,0)	135	0 (0,0)	133	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	135	0 (0,0)	133	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Objawy przypominające chorobę posurowiczą	0 (0,0)	135	0 (0,0)	133	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Choroba Crohn'a	0 (0,0)	135	0 (0,0)	133	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwory NMSC ²¹	0 (0,0)	135	0 (0,0)	133	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

²¹ ang. *nonmelanoma skin cancer* – nieczerniakowy rak skóry

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		UST		OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)/ średnia (SD)	N	n (%)/ średnia (SD)	N				
		Nowotwory inne niż NMSC	2 (1,5)**	135	0 (0,0)	133	7,33 (0,46; 117,89)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		MACE22	2 (1,5)***	135	1 (0,8)***	133	1,98 (0,18; 22,16)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	17 (12,6)	135	9 (6,8)	133	1,98 (0,85; 4,63)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		Ból pleców, łuszczycza stawowa, zaburzenia ogólne i zaburzenia w miejscu podania leku	16 (11,9)	135	2 (1,5)	133	8,81 (1,98; 39,11)	0,10 (0,05; 0,16)	10 (6; 20)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna										

*bakteryjne zapalenie stawów

** rak przejściowonabłonkowy pęcherza moczowego oraz śmiertelny rak kolczystokomórkowy skóry pleców

***zawał mięśnia sercowego, wszyscy chorzy mieli co najmniej dwa czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

^wszystkie zdarzenia reakcji w miejscu podania raportowano jako zdarzenia o łagodnym nasileniu

²² ang. *major adverse cardiovascular events* – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

7.10. Badanie

7.10.1. Odpowiedź PASI 90 w kolejnych okresach obserwacji

7.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.11.1. Etap I

Tabela 95.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Campa 2016</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Chiricozzi 2016</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Dong 2017</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Mease 2015</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Megna 2018</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Nawas 2017</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>NIHR 2016</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Puig 2017</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Tausend 2014</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Tonini 2018</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Tsai 2016</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Yang 2018</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)
<i>Yiu 2018</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (nie spełnia kryterów Cook)

7.11.2. Etap II

Tabela 96.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Nemoto 2018</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, faza I, dotyczące porównania GUS w różnych dawkach (10, 30, 100 i 300 mg; pojedyncze wstrzyknięcie) vs PLC. W grupach GUS po 5 chorych, w grupie PLC 4 chorych
<i>Sofen 2014</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, faza I, dotyczące porównania GUS w różnych dawkach (10, 30, 100 i 300 mg; pojedyncze wstrzyknięcie) vs PLC. W grupach GUS po 5 chorych, w grupie PLC 4 chorych
<i>X-PLORE (Gordon 2015)</i> [123]	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, dotyczące porównania GUS względem ADA i PLC, w którym dawkowanie GUS było niezgodne z ChPL (brak dawki w 4. tygodniu)
<i>Zhuang 2016</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, faza I, zdrowi uczestnicy oraz chorzy na łuszczycę otrzymali pojedynczą dawkę leku. Poniżej 10 chorych w każdej z grup

7.11.3. Etap III

Tabela 97.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Almirall 2017</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny UST w kohorcie chorych na łuszczycę pochodzących z Hiszpanii, u których stwierdzono współwystępowanie ŁZS
<i>AMAGINE 1, 2, 3 (Gottlieb 2018)</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne wyników 3 badań RCT
<i>Asahina 2015</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Kontynuacja badania RCT włączonego do NMA (<i>Asahina 2010</i>), dotyczącego porównania ADA vs PLC. Przedstawiono wyniki dla 24 i 52 tygodni.
<i>Atalay 2017</i> [128]	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT dotyczące chorych na łuszczycę o łagodnym nasileniu (PASI ≤ 5 i DLQI ≤ 5)
<i>Bagel 2012</i> [129]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA vs PLC, w którym zastosowano dodatkowe kryterium włączenia chorych, tj. włączano chorych, u których stwierdzano zmiany łuszczycowe na powierzchni co najmniej 30% skóry głowy, z wynikiem w skali PSSI wynoszącym co najmniej 15 z 72.
<i>Burden 2017</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja jest komentarzem do badania de <i>Vries 2016</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>CHAMPION (Reich 2010)</i> [163]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>CHAMPION (Saurat 2007)</i> włączonego do analizy
<i>CRYSTEL (Ortonne 2008)</i> [160]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA podawanego w sposób ciągły względem ETA, który był przez chorych przyjmowany z przerwą
<i>Elewski 2007</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Kontynuacja innego badania (<i>Papp 2005</i> i <i>Leonardi 2003</i>); przedstawiono wyniki po okresie kontrolowanym PLC
<i>EXPRESS (Rich 2008)</i> [167]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>EXPRESS (Reich 2005)</i> dotycząca chorych na łuszczycę plackowatą, u których na początku udziału w badaniu stwierdzono obecność łuszczycy paznokci. W badaniu analizowano korelację pomiędzy skalą PASI a NAPSI
<i>Leonardi 2003 (Feldman 2005)</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Leonardi 2003</i> , w której nie przedstawiono wyników w skali PASI
<i>FIXTURE (Bhat 2017)</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>FIXTURE (Langley 2014)</i> , przedstawiająca wyniki dla podgrupy chorych hinduskiego pochodzenia
<i>Gordon 2006b</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Kontynuacja badania randomizowanego dotyczącego porównania ETA vs PLC (12 tyg.). Po tym okresie chorzy zostali rerandomizowani do terapii ETA. Przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji od 12 do 24 tyg.
<i>Gordon 2017</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i>
<i>UNCOVER 1-3 (Gordon 2016)</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki łączne dla badań <i>UNCOVER 1, 2</i> oraz <i>3</i>
<i>Chaudhari 2001 (Gottlieb 2003b)</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Chaudhari 2001</i> zawierająca wyniki z okresu obserwacji od 10 do 26 tygodni
<i>Gottlieb 2017</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań <i>UNCOVER 2</i> i <i>UNCOVER 3</i> dla punktów końcowych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy
<i>Guenther 2011</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne wyników badań <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>
<i>Guenther 2017</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Igarashi 2012</i> . Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA
<i>UNCOVER-1 (Imafuku 2017)</i> [143]	Niewłaściwy komparator	Porównanie IKS vs PLC
<i>IXORA-S (Reich 2017c)</i> [164]	Niewłaściwy komparator	Porównanie IKS vs PLC
<i>Leonardi 2003 (Krueger 2006)</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Leonardi 2003</i> , dotyczącego porównania ETA vs PLC, zawierająca wyniki dla okresu obserwacji od 24 tygodni wzwyż

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Krueger 2007</i> [147]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane, w którym chorzy zostali przydzieleni do 4 grup: pojedyncza dawka UST w dawce 45 mg lub 90 mg oraz UST w dawce 45 lub 90 mg 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie (dawkowanie niezgodne ze stosowanym w Programie lekowym)
<i>Papp 2005 (Krueger 2005)</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do <i>Papp 2005</i> . W analizie uwzględniono wyniki wyłącznie z publikacji głównej
<i>Leonardi 2012 (Langley 2015)</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Leonardi 2012</i> , w której przedstawiono wyniki analizy post-hoc dla chorych z łuszczycą skóry głowy i paznokci
<i>Leonardi 2012</i> [154]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane 2 fazy dotyczące porównania IKS vs PLC, w którym sposób dawkowania nie był zgodny z przedstawionym w ChPL Taltz® (podawano interwencję badaną w dawkach 10, 25, 75, lub 150 mg, w tygodniach 0, 2, 4, 8, 12, podczas gdy zgodnie z ChPL zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie
<i>LIBERATE (Reich 2017)</i> [165]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>LIBERATE</i> zawierająca wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 16 tygodni
<i>Mease 2000</i> [155]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA vs PLC, u chorych na ŁZS, w którym dodatkowo dla części chorych z BSA>3 przeprowadzono analizę PASI. Kryteria włączenia dotyczą chorych na ŁZS
<i>Gordon 2006 (Menter 2010)</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Gordon 2006</i> ; dotycząca oceny związku PASI z depresją, brak dodatkowych danych do uwzględnienia w analizie
<i>Menter 2017</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań <i>UNCOVER 1-3</i>
<i>Igarashi 2012 (Nakagawa 2012)</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Igarashi 2012</i> . Brak dodatkowych danych do uwzględnienia w NMA
<i>Papp 2017</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki łącznie
<i>Paul 2017</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badań <i>UNCOVER 2</i> i <i>UNCOVER 3</i> , w której wyniki te zostały przedstawione łącznie
<i>PHOENIX-1 (Lebwohl 2010)</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane (publikacja do badania <i>PHOENIX 1</i>), dotyczące porównania UST względem PLC. Nie zawarto wyników wykorzystanych w analizie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>PHOENIX 2 (Langley 2015)</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PHOENIX 2</i> , będącego badaniem randomizowanym dotyczącym porównania UST względem placebo w populacji chorych, spośród których blisko 40% było wcześniej leczonych lekami biologicznymi. Publikacja zawiera dane dotyczące okresu obserwacji wynoszącego 5 lat
<i>PHOENIX 2 (Langley 2010)</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PHOENIX 2</i> , będącego badaniem randomizowanym dotyczącym porównania UST względem placebo w populacji chorych, spośród których blisko 40% było wcześniej leczonych lekami biologicznymi
<i>PRESTA (Stery 2010)</i> [171]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania ETA 50 mg BIW/QW względem ETA 50 mg QW/QW, w którym uczestniczyli chorzy na łuszczycę ze współistniejącym ŁZS
<i>PRISTINE (Kemeny 2015)</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania randomizowanego <i>PRISTINE (Strohal 2013)</i> , dotyczące porównania ETA QW/QW względem ETA BIW/QW; w publikacji przedstawiono dane do subpopulacji ze względu na kraj pochodzenia uczestników
<i>PRISTINE (Thaci 2014)</i> [173]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PRISTINE</i> , dotycząca oceny jakości snu u chorych na łuszczycę plackowatą leczonych ETA
<i>REACH (Leonardi 2011)</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane dotyczące porównania ADA względem PLC u chorych na łuszczycę plackowatą dłoni i stóp. Nie przedstawiono wyników w skali PASI. Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących wcześniej stosowanej terapii biologicznej.
<i>REVEAL (Armstrong 2016)</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> zawierająca dane w podgrupach ze względu na region ciała dotknięty chorobą oraz jakości życia i jej związku z PASI
<i>REVEAL (Kimball 2011)</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> dotycząca oceny wpływu chorób współistniejących na skuteczność leczenia
<i>REVEAL (Mostafa 2016)</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> dotycząca oceny wpływu immunogenności na farmakokinetykę ADA
<i>REVEAL (Revicki 2008)</i> [166]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>REVEAL (Menter 2008)</i> dotycząca oceny jakości życia (SF-36)
<i>Shikar 2006</i> [170]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane II fazy, dotyczące porównania 2 dawek ADA względem PLC (nie przedstawiono danych o zastosowanych dawkach ADA, jak również nie przedstawiono wyników w podziale ze względu na zastosowaną dawkę). Publikacja zawiera analizę korelacji punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej z jakością życia

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Gordon 2006 (Shikiar 2007)</i> [169]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Gordon 2006</i> ; wyniki dla pierwszych 12 tyg., związek PASI z depresją, brak dodatkowych danych do uwzględnienia w analizie
<i>Sibidian 2017</i> [39]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny
<i>Strober 2017</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	Długookresowa kontynuacja leczenia chorych, którzy uprzednio brali udział w 2 badaniach randomizowanych (<i>ERASURE</i> i <i>FIXTURE</i>)
<i>Torii 2010 (Torii 2012)</i> [174]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Torii 2010</i>
<i>Tyring 2006 (Tyring 2007)</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Tyring 2006</i> dotycząca oceny ETA vs PLC w okresie obserwacji wynoszącym 96 tygodni
<i>UNCOVER 3 (Valanzuela 2017)</i> [176]	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy Latinoamerykanów
<i>UNCOVER 3 (Blauvelt 2017)</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>UNCOVER 3</i> , w której przedstawiono wyniki badania w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni
<i>van de Kerkhof 2016</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>UNCOVER 3</i> , w którym nie przedstawiono wyników dla PASI (badanie dotyczy chorych z objawami łuszczycy paznokci)
<i>Zhou 2010</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna, dotycząca populacji chorych uczestniczących w badaniach <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>
<i>Leonardi 2012 (Zhu 2014)</i> [179]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Leonardi 2012</i>

7.12. Skale oceny jakości badań

Tabela 98.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 99.
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- ⊗ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 100.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 101.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 102.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 103.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.13. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 104.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 105.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							











7.14. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 106.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdziały 3.4 i 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.11-0
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.4.3 i 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.3.3, 3.4.3 i 3.5.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 7.7, 7.7.3 i 7.9
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.11-0 oraz 7.1
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.22

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	28
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	32
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III	39
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy bezpośrednio porównujących GUS względem SEK i ADA	48
Tabela 5. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	52
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	54
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wg zaleceń Cochrane	68
	71
	72
 	73
 	74
 	76
 	77
	80
	80

81
82
83
<u>Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane</u>90
<u>Tabela 20. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje</u>95
102
<u>Tabela 22. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI w 12 i 48 tygodniu leczenia</u>104
<u>Tabela 23. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali IGA w 48 tygodniu leczenia</u>105
<u>Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych</u>107
<u>Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych</u>109
<u>Tabela 26. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem oraz populacji chorych z wynikiem w skali PSSD w warunkach początkowych leczenia</u>113
<u>Tabela 27. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali IGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem oraz populacji chorych z wynikiem w skali PSSD w warunkach początkowych leczenia</u>116
<u>Tabela 28. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali IGA</u>119

<u>Tabela 29. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali ss-IGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem</u>	125
<u>Tabela 30. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali f-PGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem</u>	127
<u>Tabela 31. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali hf-PGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem</u>	129
<u>Tabela 32. Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem</u>	130
<u>Tabela 33. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem</u>	132
<u>Tabela 34. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem oraz populacji chorych z wynikiem w skali PSSD na początku udziału w badaniu</u>	133
<u>Tabela 35. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PSSD w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia</u>	136
<u>Tabela 36. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSSD w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia</u>	141
<u>Tabela 37. Wynik w skali SF-36w czasie 16 oraz 24 tygodni leczenia w populacji ogółem</u>	142
<u>Tabela 38. Częstość występowania zgonów</u>	143
<u>Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych</u>	144
<u>Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych</u>	147
[REDACTED]	152
[REDACTED]	154
[REDACTED]	157

[REDACTED]	160
[REDACTED]	162
[REDACTED]	164
[REDACTED]	166
[REDACTED]	170
[REDACTED]	170
[REDACTED]	170
[REDACTED]	171
[REDACTED]	171
[REDACTED]	172
[REDACTED]	173
[REDACTED]	173
[REDACTED]	174
[REDACTED]	175
[REDACTED]	175

.....	176
.....	177
.....	178
.....	178
.....	180
.....	180
.....	181
.....	181
.....	182
.....	183

<u>Tabela 68. Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI 75, PASI 90, PASI 100, IGA 0 i IGA 0/1 oraz DLQI 0/1 po 52, 72 i 100 tygodniach.</u>	185
---	-----

<u>Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu po 48 i 100 tygodniach</u>	186
---	-----

<u>Tabela 70. Ocena odpowiedzi na leczenie w skali PASI oraz aktywności choroby u chorych, którzy kontynuowali terapię od 28 do 48 tygodnia.</u>	187
<u>Tabela 71. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem, adalimumabem, etanerceptem, infliksymbem i ustekinumabem w ramach badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek</u>	194
<u>Tabela 72. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya® w badaniach klinicznych</u>	209
<u>Tabela 73. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem</u>	211
<u>Tabela 74 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla guselkumabu w populacji docelowej</u>	245
<u>Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap</u>	247
<u>Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap</u>	247
<u>Tabela 77. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych</u>	248
<u>Tabela 78. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy</u>	251
<u>Tabela 79. Skala AMSTAR 2</u>	254
[REDACTED]	268
[REDACTED]	273
[REDACTED]	280
[REDACTED]	298
[REDACTED]	305

████████████████████	307
████████████████████	317
████████████████████	319
████████████████████	320
████████████████████	322
<u>Tabela 90. Punkty końcowe oceniane w badaniu NAVIGATE</u>	328
<u>Tabela 91. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NAVIAGTE wg zaleceń Cochrane</u>	330
<u>Tabela 92. Ocena skuteczności GUS względem UST na podstawie badania NAVIGATE</u>	332
<u>Tabela 93. Ocena bezpieczeństwa GUS względem UST na podstawie badania NAVIGATE</u>	333
<u>Tabela 94. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie PASI 90 od 12 do 48 tygodnia leczenia</u>	337
<u>Tabela 95. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap</u>	338
<u>Tabela 96. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap</u>	339
<u>Tabela 97. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap</u>	339
<u>Tabela 98. Kryteria Cook</u>	343
<u>Tabela 99. Skala AMSTAR</u>	344
<u>Tabela 100. Ocena jakości danych wg skali Jadad</u>	345
<u>Tabela 101. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE</u>	346
<u>Tabela 102. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane</u>	346
<u>Tabela 103. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹</u>	348

<u>Tabela 104. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych</u>	349
<u>Tabela 105. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych</u>	349
<u>Tabela 106. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i></u>	350

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	30
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	36
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	43
	154
	157
	160
	162
	164
	
	166
	
	168
Rysunek 11. Ocena skuteczności terapii GUS na podstawie zdjęć uczestnika badania VOYAGE 2 w 0, 16 i 48 tygodniu – PASI 90	229
Rysunek 12. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 po 16 tygodniach leczenia	232
Rysunek 13. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 po 24 tygodniach leczenia	232
Rysunek 14. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 po 16 tygodniach leczenia	233
Rysunek 15. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 po 24 tygodniach leczenia	233

<u>Rysunek 16. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 po 16 tygodniach leczenia</u>	233
<u>Rysunek 17. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 po 24 tygodniach leczenia</u>	234
<u>Rysunek 18. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia</u>	234
<u>Rysunek 19. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia</u>	234
<u>Rysunek 20. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia</u>	234
<u>Rysunek 21. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia</u>	235
<u>Rysunek 22. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali ss-IGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 ss-IGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia</u>	235
<u>Rysunek 23. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali ss-IGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 ss-IGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia</u>	235
<u>Rysunek 24. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali f-PGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 f-PGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia</u>	235
<u>Rysunek 25. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali f-PGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 f-PGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia</u>	236
<u>Rysunek 26. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali hf-PGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 hf-PGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia</u>	236
<u>Rysunek 27. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali hf-PGA (chorzy z wynikiem ≥ 2 hf-PGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia</u>	236
<u>Rysunek 28. Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPS1 po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem</u>	236

<u>Rysunek 29. Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPS1 po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....</u>	237
<u>Rysunek 30. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</u>	237
<u>Rysunek 31. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</u>	237
<u>Rysunek 32. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....</u>	237
<u>Rysunek 33. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....</u>	238
<u>Rysunek 34. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów podmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</u>	238
<u>Rysunek 35. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów podmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</u>	238
<u>Rysunek 36. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów przedmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</u>	238
<u>Rysunek 37. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów przedmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</u>	239
<u>Rysunek 38. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....</u>	239
<u>Rysunek 39. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....</u>	239

<u>Rysunek 40. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem</u>	239
<u>Rysunek 41. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem</u>	240
<u>Rysunek 42. Liczba chorych, u których wystąpił zgon w czasie 48 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	240
<u>Rysunek 43. Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	240
<u>Rysunek 44. Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	241
<u>Rysunek 45. Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	241
<u>Rysunek 46. Liczba chorych, u których wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	241
<u>Rysunek 47. Liczba chorych, u których wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, wymagające terapii (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	242
<u>Rysunek 48. Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli, (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	242
<u>Rysunek 49. Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie górnych dróg oddechowych (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	242

<u>Rysunek 50. Liczba chorych, u których wystąpiły nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), inne niż NMSC (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	243
<u>Rysunek 51. Liczba chorych, u których wystąpił NMSC nieczerniakowy rak skóry (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	243
<u>Rysunek 52. Liczba chorych, u których wystąpił ból głowy (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	243
<u>Rysunek 53. Liczba chorych, u których wystąpiło MACE (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	244
<u>Rysunek 54. Liczba chorych, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem</u>	244

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Analiza kliniczna do Zlecenia nr 109/2017: Taltz, Ixekizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml półautomatyczne napełnione (jednodawkowe), kod EAN: 5909991282950 w ramach programu lekowego "Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)",
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/109/AW/109_AW2_OT.4351.32_Taltz_20171003_AKL_2.0.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
5. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
6. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 25.04.2018 r.)
7. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
8. ██████████ i in., *Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2018 r.
9. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 19.04.2018 r.)
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r.,

https://www.gov.pl/documents/292343/436711/za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia.pdf/69f3090b-5d7f-67df-292c-7d6843e424e0 (data dostępu: 27.04.2018 r.)

11. 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
12. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020.
13. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
14. Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A.: *Łuszczycyca*, [w:] Dermatologia geriatryczna pod red. A. Kaszuby, J. Szepietowskiego, Z. Adamskiego. T. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202
15. Physical Component Summary; <http://www.wbc.poznan.pl/Content/232756/index.pdf> (data dostępu: 31.05.2018 r.)
16. Tylka J., Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. Kardiol Pol 2009; 67: 1166-1169
17. Bożek A., Reich A., *W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?*, Forum Dermatologicum 2016, 2(1): 6-11
18. Basra M.K.A., Salek M.S., Camilleri L., *Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data*, Dermatology 2015, 230: 27-33
19. Armstrong A., Puig L., Langley R. i in., *Validation of psychometric properties and development of response criteria for the Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD): results from a phase III clinical trial*, J Dermatolog Treat. 2017 Aug 11:1-31 ([http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)31230-6/fulltext](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)31230-6/fulltext))
20. Zhang J., Carlin B.P., Neaton J.D. i in., *Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials: Reporting the Proper Summaries*, Clin Trials. 2014, 11(2): 246-262

-
21. Kruschke J.K., *Doing Bayesian Data Analysis; A Tutorial Introduction with R and BUGS*, 2010
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (data dostępu 17.04.2018 r.)
26. Salanti G., *Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool*. Res Synth Methods 2012, 3 (2): 80-97
27. Signorovitch J.E., Betts K.A., Yan Y.S. i in., *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
28. Dias S., Sutton A.J., Welton N.J., Ades A.E., *Evidence synthesis for decision making 3: heterogeneity--subgroups, meta-regression, bias, and bias-adjustment*. Med Decis Making 33 (5): 618-640.
29. Dias S., Sutton A.J., Ades A.E., Welton N.J., *Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials*, Med Decis Making 33 (5): 607-617.
30. Batson S., Sutton A., Abrams K., *Exploratory Network Meta Regression Analysis of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Fails to Identify Any Interactions with Treatment Effect*. 2016, PloS one 11 (8): e0161864.
31. Institute for Clinical and Economic Review, *Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value*. 2016
-

32. 7 Sawyer L., Fotheringham I., Wright E., i in., *The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis*, J Dermatolog Treat 2018, 1-12.
33. National Institute for Health and Care Excellence, *Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Final appraisal determination.* 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10220/documents/final-appraisal-determination-document> (data dostępu 25.04.2018 r.)
34. National Institute for Health and Care Excellence, *Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Committee Papers.* 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10232/documents/committee-papers> (data dostępu 25.04.2018 r.)
35. Dias S., Welton N.J., Sutton A.J. i in., *Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials.* Med Decis Making 2013, 33 (5): 641-656.

Badania włączone (I etap)

36. Amin M., Darji K., No D.J., Wu J.J., *Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2017, 31 (10): 1627-1632
37. Howell S.T., Cardwell L.A., Feldman S.R., *Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis With Guselkumab: A Review of Phase II and Phase III Trials.* Annals of Pharmacotherapy 2018, 52 (4): 380-387
38. Nakamura M., Jeon C., Sekhon S., i in. *Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials.* Dermatology and Therapy 2017, 7 (3): 281-292
39. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval i in., *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis.* Cochrane Database Syst Rev. 2017, 12:CD011535

Badania włączone (II etap)

40. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E. i in., *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial.* J Am Acad Dermatol. 2017; 76(3): 405-417.

-
41. Gordon K.B., Blauvelt A., Foley P., i in., *Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies*. Br J Dermatol. 2018
42. Griffiths C.E.M., Papp K.A., Kimball A.B., i in., *Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years*, J Drugs Dermatol. 2018 Aug 1;17(8):826-832
43. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
44. Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., i in., *Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial*. Br J Dermatol. 2018, 178(1):114-123
45. Papp K.A., Blauvelt A, Kimball A.B., i in., *Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018
46. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., i in., *Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial*. J Am Acad Dermatol. 2017, 76(3): 418-431
47. ADRReports, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 18.04.2018 r.)
48. EMA 2017 (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004271/WC500239626.pdf ADRReports (data dostępu: 17.04.2018 r.)
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_pl.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)
50. FDA 2017, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761061s000lbl.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)
-

[Redacted text block]

51. Baza Clinical Trials, A Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Moderate to Severe Plaque-Type Psoriasis (VOYAGE 1), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207231> (data dostępu: 17.04.2018 r.)

52. Baza Clinical Trials NCT02207244, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207244> (data dostępu: 17.04.2018 r.)

53. Baza Clinical Trials NCT03090100, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090100> (data dostępu: 06.05.2019 r.)

Badania włączone do metaanalizy sieciowej NMA (III etap)

54. [Redacted text block]

55. [Redacted text block]

56. [Redacted text block]

57. [Redacted text block]

58. [Redacted text block]

-
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
59. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
60. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
61. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
62. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
63. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
64. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
65. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
66. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
67. [REDACTED]
- [REDACTED]
-

68. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

69. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

70. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

71. [REDACTED]
[REDACTED]

72. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

73. [REDACTED]
[REDACTED]

74. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

75. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

76. [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

77. [REDACTED]
[REDACTED]

-
- [REDACTED]
- [REDACTED]
78. [REDACTED]
- [REDACTED]
79. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
80. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
81. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
82. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
83. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
84. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
85. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
-

86. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

87. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

88. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

89. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

90. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

91. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

92. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

-
93. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
94. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
95. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
96. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
97. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
98. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
99. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
100. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów I etap:

101. Campa M., Mansouri B., Warren R., i in., *A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis*. *Dermatology and Therapy*. 6 (1) (no pagination), 2016
-

-
102. Chiricozzi A., Saraceno R., Novelli L., i in. *Small molecules and antibodies for the treatment of psoriasis: A patent review (2010-2015)*. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 26 (7) (pp 757-766), 2016
103. Dong J., Goldenberg G. *New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors*. Cutis. 99 (2) (pp 123-127), 2017
104. Mease P.J., *Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis*. Current Opinion in Rheumatology. 27 (2) (pp 127-133), 2015
105. Megna M, Balato A, Raimondo A, Balato N., *Guselkumab for the treatment of psoriasis*. 2. Expert Opin Biol Ther. 2018 Mar 3:1-10
106. Nawas Z., Hatch M., Ramos E. i in., *A Review of Guselkumab, an IL-23 Inhibitor, for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis*. Skin therapy letter. 22 (2) (pp 8-10), 2017
107. NIHR HSRIC, *Guselkumab for moderate to severe psoriasis (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database 2016
108. Puig L., *The role of IL 23 in the treatment of psoriasis*. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Jun;13(6):525-534
109. 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*. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 18 (3) (pp 156-169), 2014
110. Tonini A, Gualtieri B, Panduri S, i in., *A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents*. Expert Opin Biol Ther. 2018 Feb;18(2):135-148
111. Tsai Y.C., Tsai T.F., *A review of clinical trials of biologic agents and small molecules for psoriasis in Asian subjects*. G Ital Dermatol Venereol. 2016 Aug;151(4):412-31
112. Yang E.J., Sanchez I.M., Beck K., i in., *Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis*. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Mar 6:1-12
113. Yiu Z.Z.N., Warren R.B. *Guselkumab for psoriasis: A critical appraisal of Phase III studies*. Immunotherapy. 10 (1) (pp 67-75), 2018

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów II etap:

114. Nemoto O., Hirose K., Shibata S. i in., *Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study*. Br J Dermatol. 2017 Dec 9.
115. Sofen H., Smith S., Matheson R.T., i in., *Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis*, J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;133(4):1032-40. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025.
116. Gordon K.B., Duffin K.C., Bissonnette R., i in., *A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis*. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):136-44
117. Zhuang Y., Calderon C., Marciniak S.J. i in., *First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and patients with moderate-to-severe psoriasis*. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Nov;72(11):1303-1310. Epub 2016 Aug 11

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (III etap)

118. Almirall M., Rodriguez J., Mateo L. i in., *Treatment with ustekinumab in a Spanish cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis in daily clinical practice*. Clinical rheumatology YR: 2017 VL: 36 NO: 2 PG: 439-443 XR: EMBASE 613201896
119. Armstrong A.W., Villanueva Quintero D.G., Echeverría C.M. i in., *Body Region Involvement and Quality of Life in Psoriasis: Analysis of a Randomized Controlled Trial of Adalimumab*. Am J Clin Dermatol. 2016 Dec;17(6):691-699.
120. Asahina A., Ohtsuki M., Etoh T., i in., *Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study*. Journal of Dermatology. 42 (11) (pp 1042-1052), 2015
121. Atalay S., Reek JMPA., Vugt LJ i in. *Tight controlled dose reduction of biologics in psoriasis patients with low disease activity: a randomized pragmatic non-inferiority trial*. BMC dermatology YR: 2017 VL: 17 NO: 1) (no pagination XR: EMBASE 615956995)
122. Bagel J., Lynde C., Tying S. i in., *Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept*. J Am Acad Dermatol. 2012, 67(1): 86-92.
123. Bhat R.M., Leelavathy B., Aradhya S.S. i in., *Secukinumab efficacy and safety in indian patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Sub-analysis from FIXTURE, a*

-
- randomized, placebo-controlled, phase 3 study.* Indian Dermatol Online J. 2017 Jan-Feb;8.:16-24.
124. Blauvelt A., Gooderham M., Iversen L. i in. *Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3).* J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):855-862. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.153
125. Burden AD, *Etanercept or infliximab for psoriasis? An independent randomized clinical trial.* Br J Dermatol. 2017 Mar;176(3):565. doi: 10.1111/bjd.15160.
126. Elewski B., Leonardi C., Gottlieb A.B., i in. *Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis.* Br J Dermatol. 2007 Jan;156(1):138-42
127. Feldman S.R., Kimball A.B., Krueger G.G. i in., *Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial.* J Am Acad Dermatol. 2005 Nov;53(5):887-9.
128. Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., i in., *Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis,* N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):345-56.
129. Gordon K.B., Blauvelt A., Foley P., i in., *Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies.* Br J Dermatol. 2017 Sep 22. doi: 10.1111/bjd.16008
130. Gordon K.B., Gottlieb A.B., Leonardi C.L. i in., *Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.* J Dermatolog Treat. 2006;17.:9-17.
131. Gottlieb A.B., Chaudhari U., Mulcahy L.D. i in., *Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis.* J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):829-35
132. Gottlieb A.B., Lacour J.-P., Korman N. i in., *Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies.* Journal of the european academy of dermatology and venereology: JEADV YR: 2016 VL: (no pagination) XR: EMBASE 613431598
-

-
133. Gottlieb A.B., Gordon K., Hsu S. i in. *Improvement in Itch and Other Psoriasis Symptoms With Brodalumab in Phase 3* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Mar 6. doi: 10.1111/jdv.14913
134. Guenther L., Han C., Szapary P. i in., *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 Jul;25(7):851-7
135. Guenther L., Warren R.B., Cather J.C., i in. *Impact of ixekizumab treatment on skin-related personal relationship difficulties in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two Phase 3 trials.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 31 (11) (pp 1867-1875), 2017
136. Imafuku S., Torisu-Itakura H., Nishikawa A., i in., Japanese UNCOVER-1 Study Group. *Efficacy and safety of ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a placebo-controlled, phase 3 study (UNCOVER-1).* J Dermatol. 2017 Nov;44(11):1285-1290. doi: 10.1111/1346-8138.13927
137. Kemeny L., Amaya M., Cetkovska P., i in., *Effect of etanercept therapy on psoriasis symptoms in patients from Latin America, Central Europe, and Asia: a subset analysis of the PRISTINE trial.* BMC Dermatol. 2015 May 21;15:9.
138. Kimball A.B., Bensimon A.G., Guerin A, i in., *Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.* Am J Clin Dermatol. 2011; 12.:51-62
139. Krueger G.G., Elewski B., Papp K. i in., *Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial.* J Am Acad Dermatol. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S112-9.
140. Krueger G.G., Langley R.G, Leonardi C., i in., *A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis.* N Engl J Med. 2007 Feb 8;356(6):580-92
141. Krueger G.G., Langley R.G., Finlay A.Y., *Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial.* Br J Dermatol. 2005, 153(6): 1192-9.
142. Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G. i in., *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):1371-83.
143. Langley R.G., Feldman S.R., Han C. i in., *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 Sep;63(3):457-65. doi: 10.1016/j.jaad.2009.09.014. Epub 2010 May 11.
144. Langley R.G., Rich P., Menter A., i in., *Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis* Journal of the european academy of dermatology and venereology : JEADV YR: 2015 VL: 29 NO: 9 PG: 1763-1770 PM: PUBMED 25693783
145. Lebwohl M., Papp K., Han C., i in., *Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial.* Br J Dermatol. 2010 Jan;162(1):137-46. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09491.x. Epub 2009 Nov 9.
146. Leonardi C., Langley R.G., Papp K. i in., *Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial.* Arch Dermatol. 2011 Apr;147(4):429-36
147. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, I in. *Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis.* N Engl J Med. 2012 Mar 29;366(13):1190-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
148. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., i in., *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial.* Lancet. 2000 Jul 29;356(9227):385-90.
149. Menter A., Augustin M., Signorovitch J. i in., *The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial.* J Am Acad Dermatol. 2010 May;62(5):812-8
150. Menter A., Warren R.B., Langley R.G., i in., *Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3),* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct;31(10):1686-1692

-
151. Mostafa N.M., Nader A.M., Noertersheuser P. i in., *Impact of immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Aug 22.
152. Nakagawa H., Schenkel B., Kato M. i in., *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 Sep;39(9):761-9.
153. Ortonne J-P, Christopher E.M., Griffiths; i in. *Efficacy and Safety of Continuous Versus Paused Etanercept Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis Over 54 Weeks: The CRYSTEL Study*. Expert Rev Dermatol. 2008;3(6):657-665.
154. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, I in. *Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3)*. Br J Dermatol. 2017 Oct 9. doi: 10.1111/bjd.16050
155. Paul C., Guenther L., Torii H., i in., *Impact of ixekizumab on facial psoriasis and related quality of life measures in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two phase III trials*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jan;32(1):68-72
156. Reich K., Signorovitch J., Ramakrishnan K. i in., *Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial*. J Am Acad Dermatol. 2010 Dec;63(6):1011-8
157. Reich K, Pinter A, Lacour JP, i in. *Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study*. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):1014-1023. doi: 10.1111/bjd.15666
158. Reich K., Gooderham M., Bewley A., i in., *Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Dec 8
159. Revicki D.A., Menter A., Feldman S. i in., *Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study*. Health Qual Life Outcomes. 2008; 6:75.
-

-
160. Rich P., Griffiths C.E., Reich K. i in., *Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year*. J Am Acad Dermatol. 2008 Feb;58.:224-31
161. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. i in., *Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 22;12:CD011535
162. Shikar R., Heffernan M., Langley R.G. i in., *Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial*. J Dermatolog Treat. 2007, 18(1): 25-31
163. Shikar R., Willian M.K., Okun M.M. i in., *The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study*. Health Qual Life Outcomes. 2006; 4:71.
164. Sterry W., Ortonne J.P., Kirkham B. i in., *Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial*. BMJ. 2010; 340:c147
165. Strober B., Gottlieb A.B., Sherif B. i in., *Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept*. J Am Acad Dermatol. 2017, pii: S0190-9622(16)31159-8.
166. Thaci D., Galimberti R., Amaya-Guerra M., i in., *Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PRISTINE trial*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 28 (7) (pp 900-906), 2014.
167. Torii H, Sato N, Yoshinari T i Nakagawa H., *Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: An analysis of Japanese clinical trials of infliximab*. Journal of Dermatology 2012; 39: 253–259
168. Tying S., Gordon K.B., Poulin Y. i in., *Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis*. Arch Dermatol. 2007, 143(6): 719-26.
169. Valenzuela F., Paul C., Mallbris L., i in., *Tofacitinib versus etanercept or placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase 3 study*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30(10): 1753-1759
-

-
170. van de Kerkhof P., Guenther L., Gottlieb A.B., i in., *Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Nov 5.
171. Zhou H., Hu C., Zhu Y., i in., *Population-based exposure-efficacy modeling of ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis*. Journal of clinical pharmacology YR: 2010 VL: 50 NO: 3 PG: 257-67
172. Zhu B., Edson-Heredia E., Guo J., i in., *Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial*, Br J Dermatol. 2014 Nov;171(5):1215-9
-