



IGNORANTIA NOCET

# Tremfya<sup>®</sup> (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 15.07.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 15 lipca 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.24.2022.KDe.9 z dnia 24 czerwca 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 marca 2022 r.

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

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>10</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>15</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>24</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>26</b>
3.1. Źródła danych .....	26
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	27
3.3. Ocena jakości badań.....	27
3.4. Strategia wyszukiwania .....	28
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	29
3.6. Badania włączone .....	33
3.6.1. Opracowania wtórne .....	36
3.6.2. Badania pierwotne .....	36
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	68
3.7. Ekstrakcja danych.....	69
3.8. Ocena jakości informacji .....	69
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	73
<b>4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu –     porównanie bezpośrednie.....</b>	<b>79</b>
4.1. Ocena skuteczności guselkumabu względem adalimumabu .....	79

---

---

4.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	80
4.1.2. Aktywność choroby .....	84
4.1.3. Ocena jakości życia .....	100
4.2. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu .....	120
4.2.1. Zgony.....	121
4.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	122
4.2.3. Zdarzenia niepożądane ogółem .....	125
<b>5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu w czasie 28-72 tygodni na podstawie badania VOYAGE 2 .....</b>	<b>131</b>
<b>5.1. Ocena skuteczności.....</b>	<b>133</b>
5.1.1. PASI 90.....	133
5.1.2. IGA 0/1 .....	136
<b>5.2. Ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>138</b>
5.2.1. Zgony .....	138
5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	139
5.2.3. Zdarzenia niepożądane.....	139
<b>6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem komparatorów – porównania pośrednie .....</b>	<b>142</b>
6.1. Porównanie guselkumabu względem tyldrakizumabu .....	143
6.1.1. Wyniki NMA .....	143
6.1.2. Wyniki analizy MAIC.....	146
6.2. Porównanie guselkumabu względem adalimumabu – porównanie pośrednie ..	149

---

---

6.3. Porównanie guselkumabu względem infliksymabu.....	151
6.4. Porównanie guselkumabu względem etanerceptu.....	153
6.5. Porównanie guselkumabu względem certolizumabu pegol.....	155
<b>7. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu .....</b>	<b>157</b>
7.1. Ocena skuteczności w czasie do 252 tygodni .....	157
7.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	158
7.1.2. Aktywność choroby .....	164
7.1.3. Ocena jakości życia .....	169
7.2. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie do 264 tygodni .....	179
7.2.1. Zgony.....	181
7.2.2. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 264 tygodni – analiza ogółem .....	181
7.2.3. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 264 tygodni – analiza w kolejnych latach leczenia.....	188
<b>8. Długookresowa ocena skuteczności komparatorów .....</b>	<b>191</b>
8.1. Długookresowa skuteczność adalimumabu.....	192
8.2. Długookresowa skuteczność certolizumabu pegol .....	193
8.3. Długookresowa skuteczność etanerceptu .....	195
8.4. Długookresowa skuteczność infliksymabu.....	197
8.5. Długookresowa skuteczność tyltrakizumabu .....	198
<b>9. Analiza porównawcza wyników długookresowej oceny skuteczności     guselkumabu i komparatorów .....</b>	<b>202</b>

---

---

<b>10. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badań obserwacyjnych .....</b>	<b>204</b>
10.1. Ocena skuteczności .....	204
10.1.1. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania <i>PERSIST</i> .....	205
10.1.2. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania <i>Bardazzi 2022</i>	218
10.1.3. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania <i>Del Alcázar 2021</i> .....	223
10.1.4. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania <i>Hung 2021</i> .....	230
10.2. Ocena bezpieczeństwa .....	236
10.2.1. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania <i>PERSIST</i> ...	236
10.2.2. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania <i>Bardazzi 2022</i> .....	238
10.2.3. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania <i>Del Alcázar 2021</i> .....	239
10.2.4. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania <i>Penso 2021</i>	241
<b>11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>246</b>
<b>11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....</b>	<b>246</b>
11.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	246
11.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych .....	249
11.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych .....	250
<b>11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA .....</b>	<b>253</b>
<b>11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports .....</b>	<b>257</b>

---

---

<b>11.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....</b>	<b>259</b>
<b>11.5. Plan zarządzania ryzykiem – EMA RMP 2022.....</b>	<b>261</b>
<b>12. Zestawienie profili bezpieczeństwa guselkumabu i komparatorów na podstawie ChPL.....</b>	<b>267</b>
<b>13. Ograniczenia.....</b>	<b>289</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>290</b>
14.1. Podsumowanie oceny skuteczności.....	290
14.1.1. Ocena skuteczności GUS względem ADA w czasie do 48 tygodni (porównanie bezpośrednie) .....	290
14.1.2. Ocena skuteczności GUS w czasie 28-72 tygodni.....	292
14.1.3. Ocena skuteczności GUS względem komparatorów – porównania pośrednie .....	292
14.1.4. Ocena skuteczności GUS w czasie do 252 tygodni.....	294
14.1.5. Ocena skuteczności praktycznej GUS.....	295
14.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	295
14.2.1. Ocena bezpieczeństwa GUS względem ADA w czasie do 48 tygodni (porównanie bezpośrednie) .....	295
14.2.2. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 28-72 tygodni.....	296
14.2.3. Ocena bezpieczeństwa GUS względem komparatorów – porównania pośrednie.....	296
14.2.4. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie do 264 tygodni.....	297
14.2.5. Ocena bezpieczeństwa GUS w warunkach praktyki klinicznej.....	299
14.2.6. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa .....	299

---

---

14.2.7. Jakościowa ocena porównawcza profili bezpieczeństwa GUS i komparatorów .....	300
14.3. Wnioski .....	301
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>302</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>309</b>
16.1. Wykresy <i>forest-plot</i> dla metaanaliz.....	309
16.1.1. Ocena skuteczności GUS względem ADA .....	309
16.1.2. Ocena bezpieczeństwa GUS względem ADA .....	316
16.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	320
16.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	321
16.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	321
16.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	323
16.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	334
16.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	339
16.7.1. Badania randomizowane .....	339
16.7.2. Badania obserwacyjne .....	351
16.8. Charakterystyka analizy MAIC na podstawie publikacji <i>Van Sanden 2020</i> .....	367
16.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	368
16.10. Skale oceny jakości badań .....	383
16.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	390
16.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	391

---



---

<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>393</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>399</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>408</b>

---

## 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
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
ANCA	ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APR	apremilast
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCG	prątki <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
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
CERT	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cHR	ang. <i>crude hazard ratio</i> – surowy współczynnik ryzyka
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C <sub>max</sub>	stężenie maksymalne
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> – powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CvA	ang. <i>cyclosporin A</i> – cyklosporyna A
CVD	ang. <i>cardiovascular disease</i> – choroby układu krążenia
CYP	cytochrom

Skrót	Rozwinięcie
DBL	ang. <i>database lock</i> – zamknięcie bazy danych
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
EFA	efalizumab
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
f-PGA	skala oceny w łuszczycy paznokci, ocena dokonana przez lekarza
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GUS	guselkumab
HADS	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> – Szpitalna Skala Lęku i Depresji
HADS-A	podskala Szpitalnej Skala Lęku i Depresji odnosząca się do lęku
HADS-D	podskala Szpitalnej Skala Lęku i Depresji odnosząca się do depresji
HBV	ang. <i>Hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
hf-PGA	skala oceny w łuszczycy dłoni i stóp, ocena dokonana przez lekarza
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IgA	immunoglobulina A
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IgG	immunoglobulina G
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartkowy
IS	Istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe

Skrót	Rozwinięcie
LS-PGA	ang. <i>Lattice System Physician's Global Assessment</i> – 8-stopniowa skala oceniająca nasilenie zmian łuszczycowych w połączeniu z określeniem zajętej procentowo powierzchni ciała
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
mAb	ang. <i>monoclonal antibody</i> – przeciwciało monoklonalne
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – metoda skorygowanych porównań pośrednich
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
MRHD	ang. <i>maximum recommended human dose</i> – maksymalna zalecana dawka u ludzi
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAFLD	ang. <i>nonalcoholic fatty liver disease</i> – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
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
NOS	syntaza tlenu azotu
NR	chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi PASI 90
NRI	ang. <i>nonresponder imputation method</i> – imputacja oparta na braku odpowiedzi na leczenie
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OBS	ang. <i>observed method</i> – imputacja oparta na przeniesieniu ostatniej obserwacji

Skrót	Rozwinięcie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
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
PDE4i	ang. <i>phosphodiesterase-4 inhibitor</i> – inhibitor 4-fosfodiesterazy
PE	ang. <i>primary endpoint</i> – pierwszorzędowy punkt końcowy
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i> – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza
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
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
PsA	ang. <i>psoriatic arthritis</i> – łuszczycowe zapalenie stawów
PSSD	ang. <i>Psoriasis Symptoms and Signs Diary</i> – dzienniczek objawów i oznak łuszczycy
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psolarenu (fotochemioterapia)
PY	pacjentolata
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RB	ang. <i>relative benefit</i> – korzyść względna
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
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SAPASI	ang. <i>Self-administered PASI</i> – odpowiednik wskaźnika PASI oszacowany przez samego chorego
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>secondary endpoint</i> – drugorzędowy punkt końcowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
ss-IGA	globalna ocena badacza zmian skórnych na skórze głowy
TFR	ang. <i>treatment failure rules method</i> – imputacja oparta na niepowodzeniu leczenia

Skrót	Rozwinięcie
TIL	tildrakizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
wHR	ang. <i>weighted hazard ratio</i> – ważony współczynnik ryzyka
WLQ	ang. <i>Work Limitations Questionnaire</i> – Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZW B	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu B
WZW C	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu C

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Tremfya® (guselkumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą [REDAKTOWANE] wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, 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 w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.3.

<p>POPULACJA</p>	<p>Łuszczycza (ICD-10: L.40.0) jest przewlekłą, zapalną, nawracającą chorobą skóry o podłożu autoimmunologicznym. Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze zmiany mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy. Obecność zmian skórnych negatywnie wpływa na psychikę chorych, jak również ich funkcjonowanie w społeczeństwie.</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Tremfya®</i>.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p><b>Guselkumab</b> w dawce zgodnej <i>ChPL Tremfya®</i>, tj. stosowany w dawce 100 mg s.c. w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane są co 8 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.</p>
<p>KOMPARATORY</p>	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej [REDAKTOWANE]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CERT);</li> <li>2) inhibitor IL-23: tyltrakizumab (TIL).</li> </ol> <p>Dawkowanie leków zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla poszczególnych substancji.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI);</li> <li>• aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>
<p><b>METODYKA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)</li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</li> <li>• W przypadku badań innych niż eksperymentalne z grupą kontrolną włączano badania, w których uczestniczyło powyżej 100 chorych<sup>1</sup>.</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe</li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>
<p><b>WYNIKI PRZEGLĄDÓW</b></p>	<p><b>Porównanie bezpośrednie</b></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania GUS względem wybranych komparatorów, jak również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji oraz danych służących dodatkowej analizie bezpieczeństwa.</p> <p>W wyniku tego przeglądu do analizy klinicznej zakwalifikowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 38 przeglądów systematycznych;</li> <li>• 2 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania GUS względem ADA, (badania: <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i>);</li> <li>• publikacje dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa GUS (kontynuacje badań <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i>);</li> <li>• 6 badań obserwacyjnych (publikacje <i>Bardazzi 2022</i>, <i>Del Alcázar 2021</i>, <i>Hung 2021</i>, <i>Penso 2021</i>, <i>PERSIST</i>)</li> <li>• dane umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa GUS, tj. <i>ChPL Tremfya®</i>, <i>FDA 2020</i>, <i>EMA RMP 2022</i>, <i>ADR 2022</i>, <i>WHO UMC 2022</i>.</li> </ul> <p>Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem wszystkich komparatorów dla GUS. Zdecydowano o wykorzystaniu wyników porównań pośrednich dla GUS względem TIL, ETA, INF i CERT pochodzących z odnalezionych przeglądów systematycznych zawierających NMA. Dodatkowo dla porównania GUS względem TIL zidentyfikowano poster konferencyjny zawierający wyniki analizy MAIC (<i>Van Sanden 2020</i>)</p>
<p><b>OPRACOWANIA WTÓRNE</b></p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 38 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).</p> <p>Szczegółową analizę wniosków pochodzących z odnalezionych opracowań oraz ich pełną ocenę krytyczną ograniczono wyłącznie do najnowszych opracowań, tj. tych, które zostały oparte na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym nie wcześniej niż w 2020 roku. Tym samym szczegółowa analiza została przeprowadzona dla 11 spośród wyżej wskazanych opracowań (<i>Armstrong 2021</i>, <i>Armstrong 2022</i>, <i>Blauvelt 2022</i>, <i>Johnson 2021</i>, <i>Leonardi 2022</i>, <i>Sbidian 2021</i>, <i>Shear 2021</i>, <i>Wang 2021</i>, <i>Wright 2021</i>, <i>Yang 2020</i>, <i>Yang 2021</i>).</p>

<sup>1</sup> w badaniach *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* do grupy GUS zrandomizowano odpowiednio 329 i 496 chorych. Przyjęcie założenia o włączeniu badań, w których uczestniczyło co najmniej 100 chorych miało na celu zwiększenie wiarygodności wyników, umożliwienie odniesienia wyników skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej i możliwie jak najwyższej jakości wnioskowanie na ten temat



WYNIKI  
SKUTECZNOŚCI

**Ocena skuteczności GUS względem ADA w czasie do 48 tygodni (porównanie bezpośrednie)**

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 adalimumabu.

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, jak również w poszczególnych domenach skali. Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, że u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 90 lub wyższą choroba przestaje negatywnie oddziaływać na ich jakość życia. Analogicznie korzystne wyniki odnotowano dla oceny w skali PSSD we wszystkich okresach obserwacji.

Z kolei w przypadku oceny przeprowadzonej za pomocą skali SF-36 przewagę GUS odnotowano dla podskali objawów fizycznych (PCS) dla 16 i 24 tygodni oraz dla podskali objawów psychicznych (MCS) dla 24 tygodni. Przewaga GUS nad ADA została wykazana również w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji i lęku w skali HADS oraz względem poprawy wyników w skali WLQ w czasie 24 tygodni.

Należy podkreślić, że w przypadku punktów końcowych, dla których możliwa była ocena 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 wszystkich poddanych analizie 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.

**Ocena skuteczności GUS w czasie 28-72 tygodni**

Ocena skuteczności GUS w czasie 28-72 tygodni dotyczyła chorych, którzy uzyskali w 28. tygodniu odpowiedź PASI 90 i zostali ponownie zrandomizowani do kontynuowania leczenia GUS bądź do grupy PLC (przerwanie terapii GUS). W grupie chorych, którzy przegrali stosowanie GUS po utracie  $\geq 50\%$  odpowiedzi PASI wznawiano leczenie GUS. Wykazano, że odpowiedź PASI 90 w grupie chorych kontynuujących terapię GUS uległa nieznacznej redukcji a następnie utrzymywała się na względnie stałym poziomie, podczas,

gdy u chorych, u których przerwano terapię GUS szybko nastąpiła wyraźna utrata odpowiedzi.

Analogiczne wyniki uzyskano w odniesieniu do IGA 0/1. U chorych kontynuujących terapię GUS wynik IGA 0/1 utrzymywał się na względnie stałym, wysokim poziomie, podczas gdy u chorych, u których przerwano leczenie GUS obserwowano szybką redukcję odsetka chorych z tym wynikiem. Po wznowieniu terapii GUS już po 8 tygodniach ponownego leczenia odpowiedź PASI osiągnęło powyżej 50% chorych a po 20 tygodniach odsetki te wynosiły już powyżej 80%.

#### **Ocena skuteczności GUS względem komparatorów – porównania pośrednie**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania dotyczące bezpośredniego porównania GUS wyłącznie względem ADA. Należy on do grupy inhibitorów TNF-alfa i jest najczęściej stosowanym lekiem w Programie lekowym B.47. Tym samym wyniki tego porównania należy uznać za reprezentacyjne dla całej grupy inhibitorów TNF-alfa.

W celu przedstawienia kompleksowej analizy zdecydowano jednak o uzupełnieniu wyników o dane dla porównania z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami z tej grupy: ETA, INF i CERT pochodzące z badań odnalezionych w ramach przeglądów systematycznych. Uwzględniono dodatkowo również dane dla porównania z ADA w celu walidacji wyników uzyskanych w porównaniach bezpośrednich. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono również badania dotyczącego bezpośredniego porównania GUS względem TIL. Obydwa leki są inhibitorami IL-23.

Wyniki porównań pośrednich GUS względem poszczególnych komparatorów przedstawiono na podstawie wyników metaanaliz sieciowych pochodzących z włączonych do niniejszej analizy przeglądów systematycznych. W przypadku porównania względem TIL dodatkowo zaprezentowano również wyniki analizy MAIC.

Wyniki dwóch NMA dla porównania GUS względem TIL wskazują na co najmniej taką samą skuteczność analizowanych interwencji, przy czym należy podkreślić, że w przypadku PASI 90 w obydwu analizowanych NMA wykazano przewagę GUS nad TIL. W jednej z NMA wykazano przewagę GUS nad TIL w stosunku do PASI 75, PASI 90 i PASI 100. Wyniki te są w pełni spójne z wynikami analizy MAIC, w której znamiennej statystycznie przewagę GUS nad TIL wykazano w stosunku do obydwu dawek TIL (100 i 200 mg) w obydwu okresach obserwacji, tj. w czasie 12 i 28 tygodni.

Wyniki NMA dla porównania GUS względem ADA są w pełni spójne z wynikami porównania bezpośredniego i jednoznacznie wskazują na przewagę GUS w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz częstości występowania wyniku 0/1 w skali PGA. W odniesieniu do oceny jakości życia nie wykazano różnicy pomiędzy grupami.

Dane uzyskane z NMA dla porównania GUS względem INF świadczą o przewadze GUS w odniesieniu do PASI 75, PASI 90 i PASI 100, jak również osiągnięcia przez chorych wyniku PGA=0/1 i jakości życia w okresie obserwacji do 24 tygodni. Dodatkowo wykazano również przewagę GUS nad INF w odniesieniu do osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 w czasie 52 tygodni.

Wyniki NMA wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad ETA w odniesieniu do uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 we wszystkich okresach obserwacji poddanych analizie. Wykazano również przewagę GUS nad ETA w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku 0/1 w skali PGA. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny jakości życia.

Wyniki NMA wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad CERT w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 10-16 tygodni, jak również dla PASI 90 w czasie 52 tygodni. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnic pomiędzy GUS i CERT w zakresie występowania wyniku skali PGA równo 0/1 oraz oceny jakości życia w czasie 8-24 tygodnie.

#### **Ocena skuteczności GUS w czasie do 252 tygodni**

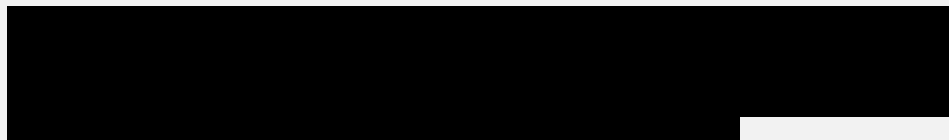
Analiza bezpieczeństwa GUS w długim okresie obserwacji została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 w czasie do 252 tygodni.

Wyniki dotyczące odpowiedzi PASI 75 zaprezentowane w czasie do 204 tygodni oraz PASI 90, PASI 100 oraz bezwzględnych wyników PASI przedstawione w czasie do 252 tygodni wskazują, że korzystne efekty zdrowotne uzyskane przez chorych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymują się na względnie stałym, bardzo wysokim poziomie przez okres do 5 lat. Warto podkreślić, że u chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na GUS zaobserwowano szybki wzrost odsetków chorych uzyskujących odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 i podobnie jak w przypadku chorych od początku badania leczonych GUS uzyskane odpowiedzi utrzymywały się w długim okresie obserwacji. Analogiczne wyniki uzyskano w stosunku do odsetków chorych, którzy osiągnęli wynik IGA 0/1 oraz IGA 0.

Jako że wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie GUS przekładają się bezpośrednio na jakość życia chorych, wykazano, że wyniki uzyskane w skalach DLQI, PSSD, SF-36, HADS i WLQ w czasie do 252 tygodni również utrzymują się w czasie na stałym, wysokim poziomie.

#### **Długookresowa ocena skuteczności komparatorów**

Długookresowa ocena skuteczności komparatorów została przeprowadzona dla wszystkich leków uznanych w niniejszej analizie za komparatory dla GUS, jednak należy podkreślić, iż formalnie TIL nie stanowi w tej części analizy komparatora dla GUS.



W ramach tej części analizy dla każdego z komparatorów przedstawiono dane dotyczące skuteczności dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji. Celem takiego postępowania było zdefiniowanie trendu w czasie dotyczącego utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji.

Uzyskane wyniki wskazują, że u chorych poddanych terapii TIL, ADA, ETA, INF oraz CERT uzyskane w początkowym okresie leczenia efekty zdrowotne w postaci odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 utrzymują się w dłuższym okresie obserwacji na względnie stałym poziomie.

#### **Ocena skuteczności praktycznej GUS**

Ocena skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie 4 badań obserwacyjnych, tj. *PERSIST*, *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021* oraz *Hung 2021*, w których wyniki analizowano w czasie od 24 do 60 tygodni.

Wyniki skuteczności praktycznej guselkumabu są w pełni spójne z tymi, jakie uzyskano z badań randomizowanych. Świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100, jak również redukcji bezwzględnym wartości wyniku skali PASI. Wykazano korzystny wpływ guselkumabu także na zmniejszenie aktywności choroby mierzonej za pomocą skali PGA i BSA oraz na poprawę jakości życia ocenianą w skali DLQI.

#### **Ocena bezpieczeństwa GUS względem ADA w czasie do 48 tygodni (porównanie bezpośrednie)**

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

w ujęciu ogólnym występowały one 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.

#### **Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 28-72 tygodni**

W okresie od 28. do 72. tygodnia nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu wśród chorych, u których zaprzestano terapii GUS, jak również u tych, u których ją kontynuowano.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w obydwu analizowanych grupach z częstością poniżej 5,5% a najczęściej wśród nich raportowano występowanie ciężkich zakażeń (2,1% w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS i 0,5% w grupie chorych, u których przerwano terapię). Zdarzenia niepożądane raportowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach. Wystąpiły one ogółem u około 60% osób. Zakażenia raportowano w obydwu grupach z częstością ok. 41%. Najczęściej spośród zakażeń raportowano zapalenie nosogardzieli. Nie odnotowano reakcji anafilaktycznych a występowanie raka skóry (z wyłączeniem NMSC) oraz MACE odnotowano u pojedynczych chorych.

#### **Ocena bezpieczeństwa GUS względem komparatorów – porównania pośrednie**

Wyniki porównań pośrednich dla GUS względem TIL, jak również ADA, ETA, INF i CERT wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 8-24 tygodni obserwacji.

Wykazano ponadto brak różnic w częstości występowania tych zaburzeń dla porównania GUS względem ADA w czasie 48-52 tygodni.

#### **Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie do 264 tygodni**

Analiza bezpieczeństwa GUS w długim okresie obserwacji została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 w czasie do 264 tygodni (ostatnia dawka GUS została przez chorych przyjęta w tygodniu 252.).

Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, że guselkumab jest lekiem, który w długim okresie obserwacji cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

W okresie obserwacji wynoszącym 264 tygodnie odnotowano łącznie 9 przypadków zgonów na 7 166 PY. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyniósł 149/100 PY a wskaźnik częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych był bardzo niski i wyniósł 5,01/100 PY. Najczęściej występowały zakażenia (wskaźnik 60,51/100 PY). Wskaźnik częstości występowania zakażeń, które wymagały leczenia wyniósł 18,53/100 PY a wskaźnik dla ciężkich zakażeń jedynie 0,85/100 PY.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występowały z niską częstością. Nie zgłoszono żadnych przypadków występowania gruźlicy ani zakażeń oportunistycznych. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie wyrostka robaczkowego (8 chorych), zapalenie tkanki łącznej (8 chorych) i zapalenie płuc (7 chorych). Ciężkimi zakażeniami występującymi u >1 chorego były zapalenie uchyłków i róża (3 chorych).

Wskaźnik częstości występowania nowotworów złośliwych wyniósł 0,74/100 PY. Autorzy publikacji porównali ogólny wskaźnik częstości występowania nowotworów złośliwych (innych niż miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy i NMCS) u chorych leczonych GUS przez 5 lat z oczekiwaną liczbą nowotworów złośliwych w populacji USA wyrażoną w postaci standaryzowanego wskaźnika częstości i wynoszącego 0,93/100 PY (95%CI: 0,64; 1,31). Z porównania wynika, że leczenie GUS nie wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych w populacji generalnej USA.

Wskaźniki dla częstości występowania zdarzeń takich jak MACE, kandydoza (sromu i pochwy oraz skóry) wynosiły poniżej 0,3/100 PY. Z kolei wskaźniki dla zdarzeń zdefiniowanych jako myśli i zachowania samobójcze, pozostałe typy kandydozy czy neutropenia wskazują, że zdarzenia te występowały sporadycznie.

Częstość występowania myśli i zachowań samobójczych wynosiła 0,08/100 PY. Częstość występowania neutropenii w czasie leczenia GUS wynosiła 0,10/100 PY (n=7). Większość raportowanych przypadków była stopnia ≤2 wg NCI-CTCAE i ustępowała z czasem.

W czasie 264 tygodni obserwacji w badaniu VOYAGE 1 nie zgłoszono przypadków reakcji anafilaktycznych lub reakcji przypominających chorobę posurowiczą, natomiast w badaniu VOYAGE 2, zgłoszono 1 przypadek (reakcja anafilaktyczna na metamizol podczas leczenia z powodu półpaśca, uznany za niezwiązany z GUS). Nie zgłoszono żadnych przypadków nieswoistych zapaleń jelit.

Występowanie przeciwciał przeciw GUS raportowano u 14,4% chorych w badaniu VOYAGE 1 oraz u 15,5% chorych w badaniu VOYAGE 2. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 67 (3,9%) z 1 721 chorych leczonych GUS. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (90,6%) uznano za łagodne.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia raportowano u 9,3% chorych z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał (Ig) przeciwko GUS oraz u 5,1% chorych z negatywnym wynikiem na obecność Ig przeciwko GUS. Jak wskazano przez autorów publikacji poziomy przeciwciał nie wpływały na rozwój reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Przeprowadzono również porównanie bezpieczeństwa GUS w kolejnych latach leczenia. Zgromadzone dane wskazują na zmniejszającą się w czasie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

W wyniku analizy pozostałych kategorii zaburzeń, w żadnym przypadku nie zidentyfikowano trendu wzrostowego w zakresie częstości ich występowania.

Zgromadzone wyniki wskazują na spójny profil bezpieczeństwa guselkumabu w kolejnych 5 latach leczenia. Pomimo widocznych różnic w wielkości wskaźników częstości występowania poszczególnych zaburzeń w porównaniach rok do roku, nie zaobserwowano trendu wskazującego na wzrost częstości ich występowania.

#### **Ocena bezpieczeństwa GUS w warunkach praktyki klinicznej**

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w warunkach praktyki klinicznej przedstawiono na podstawie 4 badań obserwacyjnych, tj. *PERSIST*, *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021* oraz *Penso 2021*, w okresie obserwacji od 24 do 60 tygodni.

Wyniki badań obserwacyjnych w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa guselkumabu są spójne z danymi dla profilu bezpieczeństwa zdefiniowanego na podstawie badań eksperymentalnych. Nie zidentyfikowano nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa względem tych wskazanych w badaniach eksperymentalnych.

#### **Jakościowa ocena porównawcza profili bezpieczeństwa GUS i komparatorów**

Wykonano jakościowe porównanie danych dotyczących działań niepożądanych, na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych dla GUS i komparatorów, tj. ADA, INF, ETA, CERT oraz TIL.

Wykazano, iż chorzy stosujący terapię GUS prezentują znacznie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w stosunku do pozostałych leków biologicznych. W przeciwieństwie do komparatorów, guselkumab nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń m.in. z kategorii: nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń układu immunologicznego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń oka, ucha i błędnika, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz zaburzeń układu rozrodczego i piersi.

Zestawienie wykazało, iż profil bezpieczeństwa guselkumabu może być uznany pod wieloma względami za korzystniejszy niż adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, certolizumabu pegol czy tyldrakizumabu, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej skuteczności. Daje to podstawy do wnioskowania, że obecność guselkumabu w praktyce klinicznej w Polsce może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych na łuszczycę

	<p>oraz wpływać na redukcję kosztów związanych z usuwaniem działań niepożądanych wymienionych wyżej leków.</p>
<p><b>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃ- STWA</b></p>	<p>W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa dla guselkumabu uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w <i>ChPL Tremfya®</i> dotyczyły zachowania szczególnej ostrożności m.in. w zakresie: zwiększonego ryzyka zakażeń, badania w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia, występowania reakcji nadwrażliwości, zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, przyjmowania żywych szczepionek. Dodatkowo zwrócono uwagę na interakcje z innymi produktami leczniczymi, stosowanie produktu leczniczego Tremfya® przez kobiety w wieku rozrodczym, w ciąży i kobiety karmiące piersią oraz wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Najczęściej występujące działanie niepożądane obejmowało zakażenie dróg oddechowych. Często występowały również: zwiększenie aktywności aminotransferaz, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból stawów, biegunka oraz ból głowy.</p> <p>Kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w dokumencie <i>FDA 2022</i>, były spójne z tymi przedstawionymi w <i>ChPL Tremfya®</i> i wskazują, że terapia guselkumabem związana jest z możliwością wystąpienia zdarzeń z kategorii reakcji nadwrażliwości oraz zakażeń. W dokumencie zawarto również ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Tremfya® u kobiet w ciąży, chorych z gruźlicą oraz szczepień ochronnych, które są zgodne z informacjami z <i>ChPL Tremfya®</i>.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w bazie ADRReports były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, natomiast w bazie WHO UMC były to zdarzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. W obydwu bazach raportowano również częste występowanie zdarzeń z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.</p> <p>Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Tremfya®, w którym w ramach zagrożeń potencjalnych wskazano ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe, chorobę posurowiczą oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE). W dokumencie EMA zawarto informację, że nie wykryto żadnych poważnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya®. Jako informacje brakujące wskazano: stosowanie GUS w trakcie ciąży oraz u chorych ≥ 65 r.ż., a także długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa.</p> <p>Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność guselkumabu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznano, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Analiza kliniczna wykazała, że guselkumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji.</p> <p>W wyniku bezpośredniego porównania wykazano, że guselkumab jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności niż adalimumab. Przewagę guselkumabu wykazano w odniesieniu m.in. do odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali PASI, aktywności choroby stwierdzonej 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 o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w Polsce. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w czasie 252 tygodni.</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu, jak również względem pozostałych komparatorów wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych zasadniczo jest porównywalna.</p> <p>Wyniki porównań pośrednich wskazują, że GUS jest lekiem o wyższej skuteczności w porównaniu zarówno z inhibitorami TNF-alfa, jak również w porównaniu względem TIL. Dane dotyczące skuteczności eksperymentalnej są w pełni spójne z danymi uzyskanymi</p>

na podstawie wyników badań obserwacyjnych dla skuteczności praktycznej, co świadczy o wysokiej wiarygodności wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu.

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Tremfya® (guselkumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED] jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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 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, zgodnej 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.

Przegląd 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 w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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 złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, 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;
- The Cochrane Library.

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 leków<sup>2</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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 3.5.

### 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

---

<sup>2</sup> 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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [*Jadad 1996*]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [*Wells 2000*], a badania jednoramienne w skali NICE [*Formularz NICE*].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [*Higgins 2022*].

W załączniku 16.10 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycy plackowata) oraz interwencji badanej (guselkumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). 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.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla guselkumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą [REDACTED] dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz do populacji docelowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 16.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 16.4.

### **3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;

- 
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli;</li> <li>łuszczycy plackowata [redacted]</li> <li>chorzy, u których:               <ul style="list-style-type: none"> <li>nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub</li> <li>występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.</li> </ul> </li> </ul> <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, [redacted]
<b>Interwencja</b>	<p><b>Guselkumab</b> w dawce zgodnej <i>ChPL Tremfya</i>®, tj. stosowany w dawce 100 mg s.c. w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane są co 8 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
<b>Komparatory<sup>3</sup></b>	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej [redacted]</p> <p>3) inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CERT);</p> <p>4) inhibitor IL-23: tyldrakizumab (TIL).</p> <p>Dawkowanie leków zgodne z <i>Charakterystykami Produktów Leczniczych</i> dla poszczególnych substancji.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	n/d

<sup>3</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI);</li> <li>• aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania pierwotne: Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>4</sup> ) W przypadku badań innych niż eksperymentalne z grupą kontrolną włączano badania, w których uczestniczyło powyżej 100 chorych <sup>5</sup> .	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		

<sup>4</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

<sup>5</sup> w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2 do grupy GUS zrandomizowano odpowiednio 329 i 496 chorych. Przyjęcie założenia o włączeniu badań, w których uczestniczyło co najmniej 100 chorych miało na celu zwiększenie wiarygodności wyników, umożliwienie odniesienia wyników skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej i możliwie jak najwyższej jakości wnioskowanie na ten temat



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 084 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 60 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 138 publikacji;
- stronę internetową URPLWmiPB, na której odnaleziono nie zidentyfikowano żadnych komunikatów;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono łącznie 64 publikacje, w tym 39 publikacji dotyczących opracowań wtórnych, 14 publikacji dotyczących badań randomizowanych *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*, 6 publikacji dotyczących badań obserwacyjnych oraz 5 źródeł wykorzystanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

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

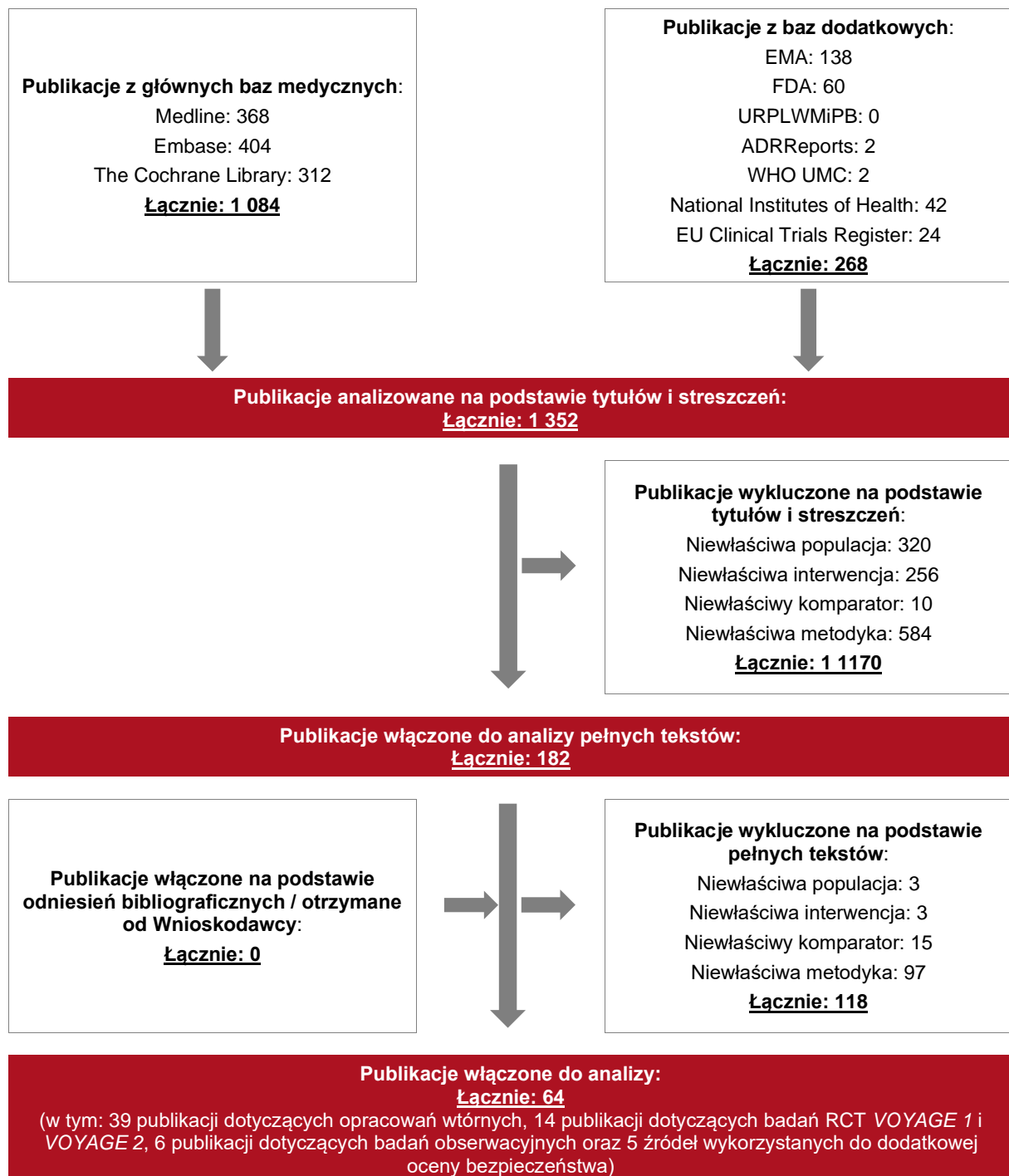
diagramie PRISMA<sup>6</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 16.9.

---

<sup>6</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 38 przeglądów systematycznych (*Al-Hammadi 2021, Amin 2017, Armstrong 2020b, Armstrong 2021, Armstrong 2022, Bai 2019, Bilal 2018, Blauvelt 2022, Cameron 2019, Egeberg 2019, Fahrbach 2021, Howell 2017, Hu 2018, Jardin 2020, Jianzhen 2020, Johnson 2021, Leonardi 2022, Mahil 2020, Mrowietz 2021, Nakamura 2017, Sandhu 2020, Sawyer 2019, Sbidian 2021, Shear 2021, Tada 2020, Tao 2020, Wang 2019, Wang 2021, Warren 2019, Warren 2019b, Wright 2021, Xu 2019, Xu 2021, Xue 2020, Yang 2019, Yang 2020, Yang 2021, Yasmeen 2020*) spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Szczegółową analizę wniosków pochodzących z odnalezionych opracowań oraz ich pełną ocenę krytyczną ograniczono wyłącznie do najnowszych opracowań, tj. tych, które zostały oparte na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym nie wcześniej niż w 2020 roku. Tym samym szczegółowa analiza została przeprowadzona dla 11 spośród wyżej wskazanych opracowań (*Armstrong 2021, Armstrong 2022, Blauvelt 2022, Johnson 2021, Leonardi 2022, Sbidian 2021, Shear 2021, Wang 2021, Wright 2021, Yang 2020, Yang 2021*).

W trakcie przeglądu zidentyfikowano ponadto poster konferencyjny *Van Sanden 2020* zawierający wyniki analizy MAIC dla porównania GUS względem TIL, który zostanie uwzględniony w analizie jako dodatkowe źródło danych dla porównania pośredniego.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 16.5 i 16.6.

### 3.6.2. Badania pierwotne

#### 3.6.2.1. Badania włączone

W wyniku przeglądu systematycznego literatury do analizy włączono:

- 2 badania randomizowane (*VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*)<sup>7</sup>
- 6 badań obserwacyjnych (publikacje *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021*, *Hung 2021*, *Penso 2021*, *PERSIST*)<sup>8</sup>

W obydwu badaniach randomizowanych podwójnie zaślepionych porównywano bezpośrednio 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.

W badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* uczestniczyli dorośli chorzy ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik  $\geq 3$  pkt. w skali IGA;  $\geq 12$  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% ██████████

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*®.

<sup>7</sup> *VOYAGE 1*: publikacje *Blauvelt 2017*, *Griffiths 2022*, *Papp 2018*; *VOYAGE 2*: publikacje *Gordon 2018*, *Gordon 2019*, *Reich 2017*, *Reich 2020a*; *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*: publikacje *Armstrong 2019*, *Blauvelt 2021*, *Foley 2018*, *Foley 2021*, *Gordon 2018*, *Reich 2021*

<sup>8</sup> *PERSIST*: publikacje *Gerdes 2021* i *Hoffmann 2021\_ab*

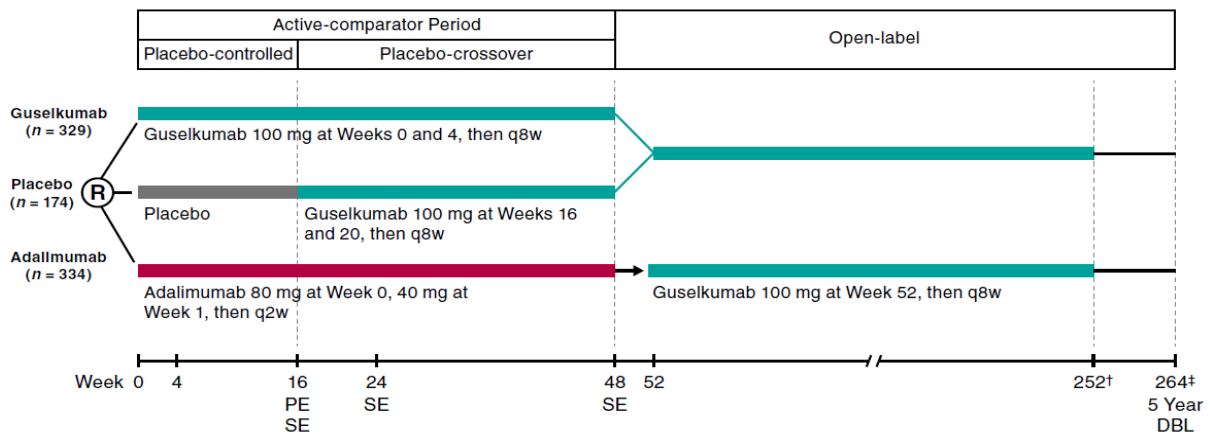
W obydwu badaniach przez pierwszych 16 tygodni chorzy otrzymywali GUS, ADA lub PLC, a następnie chorzy otrzymujący placebo rozpoczęli terapię guselkumabem.

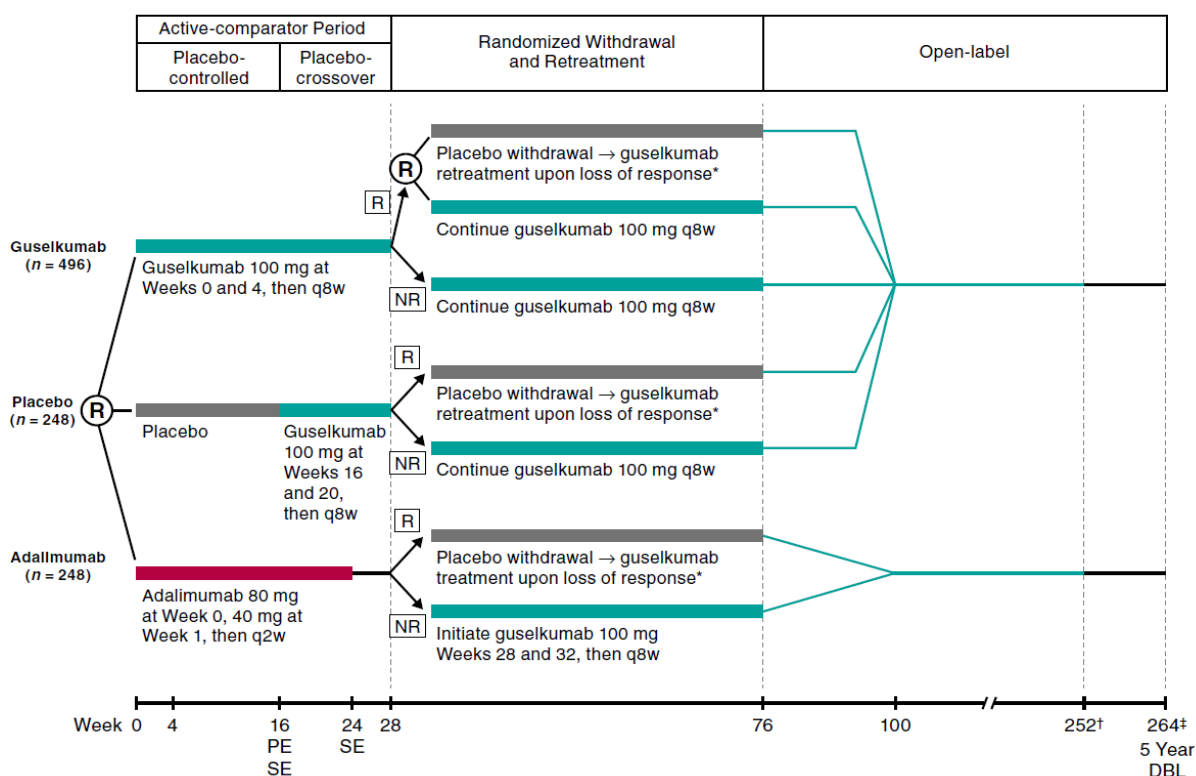
W badaniu *VOYAGE 1* nie przeprowadzono powtórnej randomizacji i innych zmian w zakresie leczenia w dalszym okresie trwania badania, podczas gdy w badaniu *VOYAGE 2* po ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, która miała miejsce w 24 tygodniu, a w 28. tygodniu nastąpiła rerandomizacja polegająca na tym, 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. W przypadku utraty  $\geq 50\%$  wyniku w skali PASI w 28. tygodniu chorzy wznawiali terapię GUS. Etap ten trwał do 72 tygodnia.

Dalszym etapem w obydwu badaniach była długookresowa kontynuacja leczenia GUS, która trwała do 252 tygodnia (264 tygodnia dla oceny bezpieczeństwa).

Na poniższych rysunkach przedstawiono schematy badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*.

**Rysunek 2.**  
**Schemat badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2**





® – randomizacja; R – chorzy, którzy uzyskali odpowiedź PASI 90 (ang. *responders*); NR – chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi PASI 90; DBL – zamknięcie bazy danych (ang. *database lock*); PE – pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *primary endpoint*); SE – drugorzędowy punkt końcowy (ang. *secondary endpoint*)

\*po utracie odpowiedzi PASI wynoszącej co najmniej 50% osiągniętej w 28. tyg. lub jeśli w 72. tyg. nie zaobserwowano założonej rozpoczynano lub wznawiano terapię GUS

†ostatnia dawka GUS została podana w 252 tyg. (ocena skuteczności została przeprowadzona w czasie 252 tyg.)

‡oceny bezpieczeństwa dokonano w czasie 264 tyg.

Źródło: VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania oraz dodatkowo, charakterystyka łączna dla obydwu badań (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) została przedstawiona w załączniku, rozdział 16.7.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy bezpośrednio porównujących GUS względem ADA**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja GUS	Komparator
<b>VOYAGE 1</b>	Badanie randomizowane, III fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ( <i>non-inferiority</i> w stosunku do wybranych punktów końcowych)	Skala Jadad: 5/5	<u>GUS vs ADA: 48 tyg.</u> <u>Maksymalny okres obserwacji w badaniu: 252 tyg. (264 tygodnie dla wyników bezpieczeństwa)</u>	Dorośli chorzy ze zdiagnozowanym łuszczycą plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ( $\geq 3$ pkt. w skali IGA, $\geq 12$ pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) przez co najmniej 6 miesięcy, którzy są kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii. Większość chorych uprzednio leczona miejscowo i z zastosowaniem konwencjonalnej terapii systemowej. Chorzy poddani uprzednio terapii biologicznej: ok. 20%	Grupa badana GUS: N= 329 Grupa badana ADA: N= 334 Grupa kontrolna: N= 174	<u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4. i 12. tyg., a następnie co 8 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. aż do 47 tyg. <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.



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji*	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja GUS	Komparator
VOYAGE 2	<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	<p><u>GUS vs ADA: 24 tyg.</u></p> <p><u>Maksymalny okres obserwacji w badaniu: 252 tyg. (264 tygodnie dla wyników bezpieczeństwa)</u></p>	<p>Dorośli chorzy ze zdiagnozowanym łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (<math>\geq 3</math> pkt. w skali IGA, <math>\geq 12</math> pkt. w skali PASI, <math>\geq 10\%</math> 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>

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

Do analizy włączono również 5 badań obserwacyjnych, spośród których 4 określono jako retrospektywne, a jedno jako prospektywne. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania GUS analizowano w badaniu *del Alcázar 2021*, *Bardazzi 2022* oraz *PERSIST 2021*, z kolei w badaniu *Hung 2021* oceniano tylko skuteczność, a w badaniu *Penso 2021* wyłącznie bezpieczeństwo guselkumabu. Wszystkie włączone badania cechują się stosunkowo wysoką jakością. Badania *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021* oraz *Hung 2021* uzyskały 6 z 8 możliwych punktów w skali NICE a badanie *PERSIST* uzyskało maksymalną liczbę punktów w tej skali. Z kolei badanie *Penso 2021* jako badanie kohortowe zostało ocenione na podstawie skali NOS i uzyskało również wysoką ocenę (8 gwiazdek). Okres obserwacji włączonych badań nie przekraczał 60. tygodni, przy czym w *Penso 2021* czas ten został przedstawiony w postaci mediany wynoszącej 52 (IQR: 30; 104) tyg. Wszystkie badania obserwacyjne dotyczyły dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdzie główną interwencją lub jedną z badanych interwencji był GUS. Najmniej liczną populację stanowili chorzy z badania *Hung 2021* (135), z kolei najliczniejszą populację oceniano w badaniu *Penso 2021* (44 239). Analizy nie posiadały aktywnego komparatora, z wyjątkiem *Penso 2021*, gdzie komparatorem referencyjnym był etanercept (a dodatkowo w badaniu analizowano również inne leki biologiczne, jednak wyniki dla każdego z nich odnoszono do komparatora referencyjnego, jakim był ETA).

Poniżej przedstawiono zestawienie podstawowych danych na temat poszczególnych badań obserwacyjnych. Ich szczegółowa charakterystyka została przedstawiona w załączniku, rozdział 16.7.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Del Alcázar 2021</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe	Skala NICE: 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych); Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;	24 tygodnie	Do badania włączono dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy rozpoczęli leczenie GUS w ośrodkach objętych badaniem między 1 lutym 2019 r. a 30 czerwca 2020 r.; Średnia PASI na początku badania wynosiła 11,1 a odsetek mężczyzn wynosił ogółem 57,7%	343 chorych	GUS w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie dawka podtrzymująca co 8. tyg. (z wyjątkiem 35 (10,2%) spośród 343 chorych, którzy nie otrzymali dawki indukcyjnej);	Brak
<i>Bardazzi 2022</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe;	Skala NICE: 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych);	60 tygodni	Do badania włączono dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu o umiarkowanym do ciężkiego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GUS w ośrodkach	141 chorych	GUS s.c. w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie dawka podtrzymująca co 8 tyg.;	Brak

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
		Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego		objętych badaniem między październikiem 2018 r. a grudniem 2020 r. i byli objęci co najmniej 12 tyg. okresem obserwacji; Mediana PASI na początku badania wynosiła 13 (IQR: 10; 15) a odsetek mężczyzn wynosił ogółem 58,2%			
<i>Hung 2021</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe jednoramienne, wieloośrodkowe	Skala NICE: 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych); Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;	36 tygodni	Do badania włączono dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłej łuszczycy plackowatej objętych lub nieobjętych refundacją leczenia; Średnia PASI na początku badania wynosiła 16,23 (SD: 7,87) a odsetek mężczyzn wynosił ogółem 77,7%	135 chorych	GUS s.c. w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie dawka podtrzymująca co 8 tyg.;	Brak
<i>Penso 2021</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe	<b>Skala NOS:</b> Dobór próby: ***	52 (IQR: 30; 104) tyg. mediana	Do badania włączono chorych z łuszczycą zarejestrowanych	44 239 chorych	Leczenie obejmowało biologiczne/biopodobne środki przeciwluszczycowe:	Komparator referencyjny w postaci etanerceptu

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
		<p>Porównywalność: **</p> <p>Ekspozycja: ***</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p>		<p>w SNDS w okresie od 1 stycznia 2008 r. do 31 maja 2019 r., zakończenie obserwacji nastąpiło 31 stycznia 2020 r.</p> <p>Wynik PASI na początku badania: b/d, odsetek mężczyzn: 51,7%</p>		<p>etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab (inhibitory TNF-alfa), ustekinumab (inhibitor IL-12/23), sekukizumab, iksekizumab i brodalumab (inhibitor IL-17), guselkumab (inhibitor IL-23); oraz ukierunkowany syntetyczny środek przeciwłuszczycowy apremilast.</p> <p>Ryzankizumab (inhibitor IL-23) nie otrzymał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu łuszczycy we Francji do stycznia 2020 r., z tego powodu nie został poddany ocenie. Lekki identyfikowano za pomocą kodów ATC<sup>a</sup>;</p>	
<i>PERSIST 2021</i>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p>	<p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p>	<p>52 tygodnie</p>	<p>Do badania włączono 303 chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym przypisano guselkumab w okresie od</p>	<p>303 chorych</p>	<p>GUS podawany na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, w dawkowaniu zgodnym z rutynową praktyką kliniczną oraz zgodnie z zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego;</p>	<p>Brak</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				stycznia 2018 r. do maja 2019 r.; Średnia PASI na początku badania wynosiła 16,4 (95%CI: 15,2; 17,6) a odsetek mężczyzn wynosił ogółem 63,7%			

<sup>a</sup> w publikacji nie przedstawiono danych na temat dawkowania GUS, jednak ze względu na fakt, iż w badaniu uwzględniono wyniki chorych objętych ubezpieczeniem w ramach francuskiego publicznego systemu ochrony zdrowia, przyjęto założenie, że byli oni leczeni GUS dawkowanym zgodnie z zapisami *ChPL Tremfya*®

### 3.6.2.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 16.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

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

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;
  - oceniana w skali HAD-S;
  - oceniana w skali WLQ.
- **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 wraz z ich definicją, interpretacją i określeniem istotności klinicznej (Tabela 4).



**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
<b>Odpowiedź PASI</b>				
<b>PASI</b>	<b>Bardazzi 2022</b>	W badaniu oceniano zmianę średniego wyniku PASI oraz częstości występowania wyniku PASI ≤3 na początku badania oraz w 12., 24., 36., 48. i 60. tygodniu obserwacji.	<p>Im wyższa częstość osiągnięcia przez chorych wyniku PASI ≤1, PASI ≤2, PASI ≤3, PASI ≤4 lub PASI ≤5 tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa średnia poprawa wyniku PASI względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Według dostępnej literatury PASI jest skalą wiarygodną, cechującą się wysoką odtwarzalnością i powtarzalnością oraz dobrze korelującą z SAPASI, czyli odpowiednikiem PASI oszacowanym przez samego chorego. Stwierdzono, że spośród trzech skal: PASI, LS-PGA i PGA, to PASI cechuje się najwyższą odtwarzalnością i powtarzalnością wyników, przy czym odtwarzalność, czyli zgodność wyników poszczególnych osób oceniających, wzrasta wraz z nabytym doświadczeniem w stosowaniu tej skali [Bożek 2016].</p>
	<b>Del Alcázar 2021</b>	<p>Częstość występowania wyniku PASI ≤2 lub PASI ≤4 w 16. tygodniu była drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Średnia poprawa wyniku PASI w 24. tygodniu oraz częstość występowania wyniku PASI ≤2 lub PASI ≤4 w 24. tygodniu były <b>pierwszorzędownymi punktami końcowymi</b>.</p>		
	<b>Hung 2021</b>	W badaniu oceniono średnią poprawę wyniku PASI w tygodniach 4, 12, 20, 28 oraz 36.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	<p>PASI ocenia zakres i nasilenie łuszczycy, ogólny wynik zawiera się w zakresie od 0 (brak łuszczycy) do 72 (ciężka postać łuszczycy).</p> <p>Drugorzędowy punkty końcowy: odsetek chorych, którzy osiągnęli bezwzględny wynik PASI <math>\leq 5</math>, <math>\leq 3</math> lub <math>\leq 1</math>.</p> <p>Punkt końcowy dotyczył skuteczności GUS na wizycie 4. (tydzień 28.) i do końca badania (wizyta 5., 6. lub 7. lub podczas wizyty przedterminowej).</p>		
PASI 75	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	<p>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) [Kaszuba 2016].</p> <p>PASI 75 definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.</p>	Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>W przypadku chorych z ciężką postacią łuszczycy, lekarze zazwyczaj uznają odpowiedź na leczenie PASI 75 za klinicznie istotną poprawę świadczącą o sukcesie terapii, pomimo, że chorzy ze znacznie mniejszą poprawą wyniku PASI, również mogą mieć klinicznie istotną poprawę stanu zdrowia [Feldman 2005].</p>
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			
	<b>Bardazzi 2022</b>	<p>Częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 75 oceniana na początku badania oraz w 12., 24., 36., 48. i 60. tygodniu obserwacji.</p>		
	<b>Hung 2021</b>	<p>PASI 75 (<math>\geq 75\%</math> zmniejszenie wyniku PASI względem wartości początkowej) oceniane w 4, 12, 20, 28 i 36. tygodniu był <b>pierwszorzędownym punktem końcowym</b>.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	<p>PASI ocenia zakres i nasilenie łuszczycy, ogólny wynik zawiera się w zakresie od 0 (brak łuszczycy) do 72 (ciężka postać łuszczycy).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli co najmniej 75% (PASI 75) poprawę wskaźnika PASI w porównaniu z wartościami początkowymi;</li> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli/nie osiągnęli co najmniej 75% (PASI 75) poprawy wyniku PASI w porównaniu z wartościami początkowymi.</li> </ul> <p>Punkt końcowy dotyczył skuteczności GUS na wizycie 4. (tydzień 28.) i do końca badania (wizyta 5., 6. lub 7. lub podczas wizyty przedterminowej).</p>		
PASI 90	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy.</b> PASI 90 definiowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.</p>	<p>Im większa częstość występowania PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>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.</p>
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			
	<b>Bardazzi 2022</b>	<p>Częstość osiągania przez chorych odpowiedzi PASI 90 oceniana na początku badania oraz w 12., 24., 36., 48. i 60. tygodniu obserwacji.</p>		
	<b>Del Alcázar 2021</b>	<p>PASI 90 było drugorzędowym punktem końcowym. Oceniany w 16. i 24. tygodniu.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>Hung 2021</b>	W badaniu oceniono PASI 90 w tygodniach 4, 12, 20, 28 oraz 36.		
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	<p>PASI ocenia zakres i nasilenie łuszczycy, ogólny wynik zawiera się w zakresie od 0 (brak łuszczycy) do 72 (ciężka postać łuszczycy).</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy: odsetek chorych, którzy osiągnęli co najmniej 90% (PASI 90) poprawę wskaźnika PASI w porównaniu z wartościami początkowymi.</p> <p>Punkt końcowy dotyczył skuteczności GUS na wizycie 4. (tydzień 28.) i do końca badania (wizyta 5., 6. lub 7. lub podczas wizyty przedterminowej).</p>		
PASI 100	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	PASI 100 definiowano jako całkowite wyleczenie zmian łuszczycowych.	Im większa częstość występowania PASI 100 tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>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.</p>
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			
	<b>Bardazzi 2022</b>	Częstość osiągania przez chorych odpowiedzi PASI 100 oceniana na początku badania oraz w 12., 24., 36., 48. i 60. tygodniu obserwacji.		
	<b>Del Alcázar 2021</b>	PASI 100 było drugorzędowym punktem końcowym. Oceniany w 16. i 24. tygodniu.		
<b>Jakość życia</b>				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SF-36	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>	<p>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).</p> <p>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 [PCS].</p> <p>MCS jest sumą 4 domen: zdrowie psychiczne, witalność, funkcjonowanie społeczne oraz ograniczenia emocjonalne [Tylka 2009].</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p> <p>Im większa poprawa wyniku tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Najmniejsza istotna klinicznie poprawa oceny PCS oraz MCS według kwestionariusza SF-36 wynosi 2,5-5,0 punktów.</p> <p>W ramach poszczególnych podskal zmianę wyniku o 5-10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Bożek 2016].</p> <p>Za najmniejszą istotną klinicznie poprawę oceny stanu zdrowia fizycznego i psychicznego w badaniach przyjęto 2,5 pkt.</p>
PSSD	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	<p>Dzienniczek choroby prowadzony przez chorych oceniający objawy łuszczycy w skali podmiotowej (świąd, napięcie skóry, pieczenie, kłucie, ból) oraz przedmiotowej (suchość skóry, pękanie, złuszczenie, złuszczenie płatami, zaczerwienienie, krwawienie) w zakresie od 0 do 10. Wyższa ocena wskazuje na cięższe nasilenie choroby</p>	<p>Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PSSD względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).</p> <p>Wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby i mniejszą skuteczność leczenia.</p>	<p>Minimalna istotna klinicznie poprawa dla wyniku w skali PSSD ogółem wynosi 40 punktów [Armstrong 2017].</p> <p>W ramach poszczególnych podskal zmianę wyniku o 3-5 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie różnicę.</p>
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	<p>PSSD umożliwia choremu samoocenę objawów podmiotowych i przedmiotowych łuszczycy. Wynik skal zawiera się w zakresie 0–10. W badaniu oceniono średni wynik dla 5 objawów podmiotowych i 6 objawów przedmiotowych (wynik 0-100).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak istotnego pogorszenia jakości życia związanego z</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>chorobą) po roku, po półtora roku oraz po 2. latach (wizyty odpowiednio 5., 6. i 7. lub podczas wizyty przedterminowej);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia redukcja PSSD podczas wizyty 4. (tydzień 28.) i do końca trwania badania (wizyta 5., 6., 7. lub wizyta przed terminem zakończenia badania);</li> <li>• pojedyncze analizy PSSD: świądu, złuszczenia i bólu w subpopulacji chorych, których wartości początkowe PSSD wynosiły <math>\geq 1</math>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na wizycie 4. (tydzień 28.) i do końca badania (wizyta 5., 6., 7. lub podczas wizyty przedterminowej) średnia redukcja świądu, złuszczenia i bólu;</li> <li>• odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik 0 podczas wizyty 4. (tydzień 28) i do końca badania (wizyta 5., 6. lub 7. lub podczas wizyty przedterminowej) pod kątem świądu, złuszczenia i bólu;</li> </ul> </li> <li>• odsetek chorych z wynikiem PSSD wynoszącym 0 lub <math>&gt;0</math> podczas wizyty 4. (tydzień 28.) w przypadku świądu, złuszczenia lub bólu.</li> </ul>		
DLQI	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	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 [Božek 2016].	Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.	Badanie określające MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> ) zostało przeprowadzone na populacji 192 chorych na różne zapalne schorzenia skóry. Poprzednio oszacowano wartość MCID w zakresie od 3 do 5. Pomimo tego, że badanie wykazało wartość MCID równą 3,3, zalecane jest przyjęcie wartości MCID w zapalnych
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>Del Alcázar 2021</b>	<p>Jakość życia chorych na łuszczycę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia oceniono na początku badania, oraz w 16. i 24. tygodniu z wykorzystaniem kwestionariusza DLQI. Był to dodatkowy punkt końcowy badania.</p>		<p>chorobach skóry, na poziomie 4 [Basra 2015]. Wynik dotyczący jakości życia jest istotny klinicznie.</p>
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	<p>Kwestionariusz DLQI składa się z 10 pytań, które oceniają wpływ choroby skóry na życie chorego w czasie zeszłego tygodnia. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 30 (gdzie wynik 0 –1 wskazuje na brak wpływu choroby na jakość życia chorego).</p> <p><b>Pierwszorzędowym punktem końcowym</b> badania była częstość osiągnięcia przez chorych wyniku DLQI ≤1 w 28. tygodniu.</p> <p>Drugorzędowymi punktami badania były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DLQI wynoszący 0 lub 1 (brak istotnego pogorszenia jakości życia związanego z chorobą) po roku, po półtora roku oraz po 2. latach (wizyty odpowiednio 5., 6. i 7. lub podczas wizyty przedterminowej);</li> <li>• odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DLQI ≤ 1 lub wynik DLQI &gt; 1, w subpopulacji osób z PSSD równym 0 dla świądu, złuszczenia lub bólu podczas wizyt od 4. do 6. i pod koniec trwania badania (wizyta 7. lub wizyta przedterminowa);</li> <li>• odsetek chorych z wynikiem DLQI 0/1 lub DLQI &gt; 1 podczas wizyty 4. (tydzień 28.).</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wynik w skali HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> )	<b>VOYAGE 1</b> <b>VOYAGE 2 (Reich 2021)</b>	<p>Szpitalna Skala Lęku i Depresji składa się z 2 podskal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skali oceniającej poziom lęku (HADS-A)</li> <li>skali oceniającej poziom depresji (HADS-D).</li> </ul> <p>Obie skale składają się z 7 ocenianych przez samego chorego domen. Dla każdej domeny zakres punktów to 0-3 (razem dla podskali 0-21).</p>	<p>Niższy wynik oznacza mniejsze nasilenie choroby, i skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wynik <math>\geq 8</math> wskazuje na lęk lub depresję.. Stopień nasilenia lęku/depresji definiowano w badaniu jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wynik 0-7 – norma;</li> <li>wynik 8-10 – nasilenie łagodne;</li> <li>wynik 11-14 – nasilenie umiarkowane;</li> <li>wynik 15-21 – ciężkie nasilenie.</li> </ul>	<p>Wynik 8 punktów służy jako punkt odcięcia do identyfikacji chorych, u których występują objawy lęku lub depresji. Dla każdej podskali HADS osoby odpowiadające na leczenie definiuje się, jako te u których obserwowano zmniejszenie wyniku o <math>\geq 1,5</math> punktu względem wartości początkowej [Augustin 2020].</p>
	<b>VOYAGE 2 (Gordon 2018)</b>			
Wynik kwestionariusza WLQ (ang. <i>Work Limitations Questionnaire</i> )	<b>VOYAGE 1</b> <b>VOYAGE 2 (Reich 2021)</b>	<p>Kwestionariusz WLQ składa się z 4 domen (zarządzanie czasem pracy, wydajność pracy, wymagania umysłowe i interpersonalne oraz obciążenie fizyczne), wykorzystywany do pomiaru wpływu chorób przewlekłych na wydajność pracy chorych. Zakres punktów dla każdej z domen to 0–100 punktów (gdzie 0 – najmniejsze ograniczenie wydajności pracy, 100 –największe ograniczenie wydajności pracy).</p>	<p>Domeny zarządzanie czasem pracy, wydajność pracy oraz wymagania umysłowe i interpersonalne: im mniejszy uzyskany wynik tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Domena obciążenia fizycznego: im wyższy wynik, tym mniejsze obciążenie chorobą, co wiąże się z większą skutecznością leczenia [Monica 2020].</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Kwestionariusz WLQ jest wiarygodnym i zwalidowanym narzędziem samoopisowym do pomiaru stopnia, w jakim przewlekłe choroby zakłócają zdolność do wykonywania ról zawodowych [Lerner 2001].</p>
<b>Aktywność choroby</b>				



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
NAPSI	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	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 [Brożek 2016].	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali NAPSI względem wartości początkowych oznacza poprawę.  Wyższy wynik oznacza wyższy stopień nasilenia łuszczycy paznokci i mniej skuteczne leczenie.	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.
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			
	<b>Bardazzi 2022</b>	W badaniu oceniano zmianę średniego wyniku NAPSI na początku badania oraz w 12., 24., 36., 48. i 60. tygodniu obserwacji.		
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	Ukierunkowany NAPSI ocenia stopień nasilenia ciężkości łuszczycy paznokci, wynik zawiera się w zakresie od 0 do 8. Ocenę przeprowadzono dla najbardziej dotkniętego palca. Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia poprawa ukierunkowanego wskaźnika NAPSI.</li> </ul> Punkt końcowy dotyczył skuteczności GUS na wizycie 4. (tydzień 28.) i do końca badania (wizyta 5., 6. lub 7. lub podczas wizyty przedterminowej).		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nasilenie choroby w skali IGA/PGA (ang. <i>Investigator's Global Assessment Scale/ ang. Physician Global Assessment</i> )	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy.</b> Pięcioskopniowa skala o zakresie od 0 do 4 oceniająca zmiany skórne: 0 – czysty 1 – minimalny 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 – ciężki.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali IGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  5-punktowa skala IGA jest ważną miarą ciężkości choroby i odpowiada na potrzebę kliniczną oceny skuteczności leczenia w badaniach nad leczeniem łuszczycy [ <i>Langley 2015</i> ].  Skala IGA ma m.in. następujące zalety: jest stosunkowo prosta i łatwa w użyciu, wykazuje dobrą korelację z odpowiedzią PASI oraz z innymi miarami nasilenia choroby. Ponadto istnieje umiarkowana zgodność dotycząca interpretacji wyników wśród wielu oceniających. Ograniczeniami skali są m.in.: brak możliwości zmierzenia stopnia zaawansowania łuszczycy, potencjalny brak możliwości ocenienia małych zmian skórnych, brak uwzględnienia objawów nieskórnych [ <i>CADTH 2018</i> ].
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>	Skala łączy ocenę nasilenia trzech głównych oznak: rumień, wielkość oraz wysokość skórnych zmian łuszczycowych.		
	<b>Del Alcázar 2021</b>	W badaniu wykorzystano skalę PGA składającą się z 6 stopni o zakresie od 0 do 5 oceniającą zmiany skórne: 0 – czysty 1 – minimalny 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 – ciężki 5 – bardzo ciężki.  Oceny dokonywano w 16 i 24 tygodniu, był to dodatkowy punkt końcowy.		
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	W badaniu wykorzystano skalę PGA składającą się z 5 stopni o zakresie od 0 do 4 oceniającą zmiany skórne: 0 – czysty 1 – minimalny 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 – ciężki.  PGA ocenia łuszczycę ogólnie lub łuszczycę specyficzną dla danego obszaru, np. skóry głowy,		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>dłoniowo-podeszwowego i okolicy odbytu i narządów płciowych.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy: odsetek chorych, którzy uzyskali PGA 0 lub 1 danych obszarów ciała objętych zmianami łuszczycowymi (łuszczycy skóry głowy, dłoniowo-podeszwowej oraz odbytu i narządów płciowych) w subpopulacji chorych, którzy mieli wartości PGA <math>\geq 2</math> na początku badania.</p> <p>Punkt końcowy dotyczył skuteczności GUS na wizycie 4. (tydzień 28.) i do końca badania (wizyta 5., 6. lub 7. lub podczas wizyty przedterminowej).</p>		
Nasilenie choroby w skali ss-IGA	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	<p>Pięciostopniowa skala o zakresie od 0 do 5 oceniająca zmiany skórne na skórze głowy:</p> <p>0 – brak choroby</p> <p>1 – bardzo łagodne nasilenie choroby</p> <p>2 – łagodne nasilenie choroby</p> <p>3 – umiarkowane nasilenie choroby</p> <p>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. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			
Nasilenie choroby w skali f-PGA	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	<p>Pięciostopniowa skala o zakresie od 0 do 4 oceniająca stan ogólny paznokci:</p> <p>0 – czysty</p> <p>1 – minimalny</p> <p>2 – łagodny</p> <p>3 – umiarkowany</p> <p>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. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nasilenie choroby w skali hf-PGA	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	Pięciostopniowa skala o zakresie od 0 do 4 oceniająca zmiany na skórze dłoni i stóp: 0 – czysty 1 – prawie czysty 2 – łagodny 3 – umiarkowany 4 – ciężki.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali hf-PGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Wynik hf-PGA 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.
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>	Skala łączy ocenę nasilenia trzech głównych oznak: rumień, wielkość oraz wysokość skórnych zmian łuszczycowych		
Powierzchnia ciała objęta zmianami (BSA, ang. <i>body surface area</i> )	<b>Del Alcázar 2021</b>	Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w 16 i 24 tygodniu była dodatkowym punktem końcowym badania.	Im mniejsza powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe tym skuteczniejsze leczenie.	Odpowiedź na leczenie powinna być udokumentowana jako różnica między wartością początkową i po leczeniu zarówno w powierzchni ciała dotkniętej łuszczycą, jak i wśród trzech głównych objawów skórnych (rumień, łuszczenie się i uwypuklenie skóry). Do oceny odpowiedzi na leczenie można wykorzystać m.in. pomiar BSA (oszacowanie BSA dotkniętego łuszczycą można wykonać za pomocą obszaru dłoni, który stanowi około 1% całkowitej powierzchni ciała) [EMA 2004].
<b>Bezpieczeństwo</b>				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p><b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b></p>	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] 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><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> <li>• możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> </ul>	<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 [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 - śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul>		
	<b>Bardazzi 2022</b>			
	<b>Del Alcázar 2021</b>			
	<b>Penso 2021</b>		<p><b>Pierwszorzędowym punktem końcowym</b> badania było wystąpienie ciężkich zakażeń (definiowane jako wypis ze szpitala z rozpoznaniem zakażenia). Za</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zdarzenie niepożądane uznawano pierwsze wystąpienie ciężkiego zakażenia.</p> <p>Dodatkowo oceniono również wystąpienie następujących ciężkich zakażeń: przewodu pokarmowego, skóry, oczu, uszu, gardła, układu mięśniowo-szkieletowego, płuc, układu nerwowego i innych.</p>		
	<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>	W badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla daty odcięcia danych 28.01.2020 r.		
Zgony	<b>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</b>	Zgon, który wystąpił w czasie trwania badania lub w założonym okresie obserwacji.	Im więcej zgonów wśród badanych, tym lek mniej bezpieczny.	Zgon jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
	<b>VOYAGE 2 (Reich 2017)</b>			

### 3.6.2.3. 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 powtórna 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 wielośrodkowymi 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.



**Tabela 5.**  
**Ocena homogeniczności badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2**

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 <sup>2</sup> ]	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, n (%)	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	

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)		
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	
	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 PLC 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 PLC 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							

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)		
		Odpowiedź NAPS1 w 16. i 24. tygodniu						
		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 <sup>9</sup>	
	Zaślepienie	Tak, podwójne			Tak, podwójne		Wysoka	
	Liczba ośrodków	101			115		Wysoka	
	Ocena w skali Jadad	5/5			5/5		Wysoka	

<sup>9</sup> wysoka homogeniczność w okresie pierwszych 24 tygodni

---

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [*ChPL Tremfya®*, *EMA RMP 2022*];
- 1 publikacja FDA [*FDA 2020*];
- 1 wpis w bazie ADRReports [*ADR 2022*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2022*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badanie kliniczne będące w fazie rekrutacji chorych. Dane dotyczące tego badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 16.2.

---

### 3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 16.11);
- 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;
- w przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach (publikacja do badania, abstrakt konferencyjny, ChPL lub inne) w analizie zamieszczano tylko dane najwyższej wiarygodności;
- w zakresie prezentacji wyników przyjęto założenie o uwzględnianiu w analizie danych w możliwie najdłuższym okresie obserwacji dla danego etapu badań.

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 16.10.

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 6.**  
**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	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
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
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
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
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
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
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
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

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	VOYAGE 1		VOYAGE 2	
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
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
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>				
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu



### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (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). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali PASI) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)<sup>10</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (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** (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 znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

---

<sup>10</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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) 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.

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 7.**  
**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
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<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

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

W analizie wykorzystano wyniki porównań pośrednich z wykorzystaniem danych z NMA przedstawionych w ramach zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oraz analizy MAIC.

NMA opiera się na statystyce bayesowskiej i stanowi rozszerzenie standardowych metod metaanalizy o możliwość jednoczesnego porównania wielu interwencji. Oparta jest na symulacji probabilistycznej przy użyciu metody Monte Carlo z wykorzystaniem symulatora próbek Gibbsa. Porównania bayesowskie dają bardziej precyzyjne oszacowanie niż metody tradycyjne, gdyż uwzględniają podczas analizy wszystkie porównania oraz korelacje między nimi.

Twierdzenie Bayesa pokazuje, w jaki sposób nowe dane eksperymentalne/obserwacyjne modyfikują wstępne oczekiwania, tj. prawdopodobieństwo *a priori*. Prawdopodobieństwo hipotezy *a posteriori* można wyznaczyć ze wzoru:

$$p(H_i|D, I) = \frac{p(D|H_i, I)p(H_i|I)}{p(D|I)}$$

$p$  – prawdopodobieństwo;

$H_i$  – zdanie deklarujące słuszność  $i$ -tej hipotezy;

$D$  – zdanie reprezentujące dane (konkretne uzyskane dane);

$I$  – zdanie reprezentujące informacje *a priori*;

$p(H_i|D, I)$  – prawdopodobieństwo hipotezy *a posteriori*, w świetle uzyskanych danych  $D$ , czyli stan naszej wiedzy o  $H_i$  po otrzymaniu danych

$p(D|H_i, I)$  – prawdopodobieństwo otrzymania danych  $D$ , pod warunkiem słuszności hipotezy  $H_i$  (tzw. Bayesowska funkcja wiarygodności);

$p(H_i|I)$  – prawdopodobieństwo hipotezy *a priori*, tzn. co wiemy o hipotezie  $H_i$  zanim zobaczymy dane;

$p(D|I)$  – czynnik normalizacyjny – niezależny od hipotez  $H_i$ , tzw. wiarygodność globalna, czy „ewidencja” (ang. *evidence*);

W przypadku dyskretnej przestrzeni hipotez, nie posiadając żadnej wstępnej wiedzy preferującej jedno z hipotez nad pozostałe, stosujemy podejście równego rozdziału wstępnego poparcia na wszystkie rozważane możliwości (czyli płaski rozkład aprioryczny). Podobnie w przypadku estymacji parametru, gdy wiemy, iż jego wartości leżą w pewnym przedziale można tą wiedzę aprioryczną opisać rozkładem rozproszonym.

Model bayesowski przewiduje znacznie bardziej intuicyjny przedział, zwany przedziałem wiarygodności. W przypadku 95% CrI, istnieje 95% prawdopodobieństwo, że wartość rzeczywista znajduje się we wskazanym przedziale. Tak więc, w statystyce bayesowskiej, kiedy CrI nie przekracza punktu wyznaczającego równowagę między interwencjami, upoważnia to do wnioskowania, z dużą dozą pewności, że wyniki wskazują na korzyść terapii z niższym ryzykiem.

Analiza MAIC jest jedną z metod wykorzystywanych do porównania pośredniego. Jej celem jest usunięcie heterogeniczności wyników (w celu bardziej wiarygodnego porównania interwencji) wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Metoda MAIC wymaga danych indywidualnych chorych dla przynajmniej jednej interwencji. Następnie na ich podstawie wykonuje się ważenie efektu interwencji w celu określenia jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora [AOTMiT 2019].

Należy podkreślić, że analiza MAIC w hierarchii porównań pośrednich znajduje się na wyższej pozycji niż inne metody porównań pośrednich, jak np. NMA, porównanie pośrednie metodą Buchera czy proste zestawienie danych [Diels 2020] i tym samym, ze względu na dopasowanie populacji z badań, jej wyniki cechują się w porównaniu z pozostałymi metodami znacznie wyższą wiarygodnością.

### **Interpretacja wyników**

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), 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 poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 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 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją 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: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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.

## 4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu – porównanie bezpośrednie

Porównanie bezpośrednie guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) zostało przeprowadzone na podstawie wysokiej jakości wyników badań randomizowanych *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*<sup>11</sup>.

Wyniki tych badań stanowią w niniejszym opracowaniu źródło danych najwyższej wiarygodności i umożliwiają wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie GUS względem najczęściej stosowanego w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej leku z grupy inhibitorów TNF-alfa. Jako że nie zidentyfikowano badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania GUS względem pozostałych leków biologicznych z tej grupy uznanych za komparatory dla guselkumabu (INF, ETA, CERT), należy traktować wyniki porównania względem ADA jako reprezentacyjne dla ogółem inhibitorów TNF-alfa.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem ADA w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

### 4.1. Ocena skuteczności guselkumabu względem adalimumabu

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

---

<sup>11</sup> jako że celem analizy nie było wykonanie porównania względem PLC, jak również nie przeprowadzono metaanalizy sieciowej, zdecydowano o odstąpieniu od prezentacji wyników dla porównania GUS względem PLC

- 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;
  - oceniana w skali HADS;
  - oceniana w skali WLQ.

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 tygodni (badanie *VOYAGE 2*).

Wyniki skuteczności dla porównania GUS względem ADA przedstawiono w poniższych rozdziałach, natomiast w rozdziale 7.1 przedstawione zostały wyniki skuteczności GUS w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie 252 tygodnie.

#### **4.1.1. 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 8.**

**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 na początku badania**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>PASI 100</b>											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			292 (35,4)	825	108 (18,6)	582	2,41 (1,67; 3,47)	0,17 (0,10; 0,24)**	6 (5; 10)	TAK	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			365 (44,2)	825	149 (25,6)	582	2,29 (1,81; 2,90)	0,19 (0,14; 0,24)	6 (5; 8)	TAK	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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	
VOYAGE 1 (Papp 2018)	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	
<b>PASI 90</b>											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)				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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2				588 (71,3)	825	282 (48,5)	582	2,71 (2,16; 3,40)	0,23 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)				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	Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania	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		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	
<b>PASI 75</b>											
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)	TAK
	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

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

\*\*metaanaliza przeprowadzona metodą efektów losowych

---

## 4.1.2. Aktywność choroby

### 4.1.2.1. 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 choroby.

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 znamienne 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 9.**

**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 na początku badania**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik 0 w skali IGA</b>										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			372 (45,1)	825	159 (27,3)	582	2,20 (1,75; 2,78)	0,18 (0,13; 0,23)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			430 (52,1)	825	176 (30,2)	582	2,50 (1,99; 3,14)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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	
VOYAGE 1 (Papp 2018)	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
<b>Wynik 0/1 w skali IGA</b>										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			697 (84,5)	825	388 (66,7)	582	2,73 (2,10; 3,54)	0,18 (0,13; 0,22)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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

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

#### **4.1.2.2. Zmiana nasilenia choroby w skali IGA – analiza w podgrupach**

Wyniki skuteczności w podgrupach chorych przedstawiono w publikacji *Gordon 2018*, w których 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 on poddany terapii adalimumabem.

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowane zostało w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**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					
<b>Wynik 0 w skali IGA</b>											
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 <sup>2</sup> ]	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	NIE	
	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)	TAK
	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)	TAK
	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	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	24	>100	187 (83,1)	225	80 (61,1)	131	3,14 (1,91; 5,15)	0,22 (0,12; 0,32)	5 (4; 9)	TAK
	16		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
	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	BMI na początku badania [kg/m <sup>2</sup> ]	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		Nadwaga (25 do <30)	267 (86,7)	308	144 (72,7)	198	2,44 (1,55; 3,84)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)
	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
	16	Czas trwania łuszczycy [lata]	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		<15	309 (83,7)	369	174 (61,9)	281	3,17 (2,19; 4,57)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)
	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
	16	Obecność łuszczycowego zapalenia stawów na początku badania	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		Tak	126 (82,4)	153	57 (53,8)	106	4,01 (2,28; 7,05)	0,29 (0,17; 0,40)	4 (3; 6)
	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
	16	BSA na początku badania [%]	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		<20	267 (86,4)	309	126 (56,8)	222	4,84 (3,18; 7,37)	0,30 (0,22; 0,37)	4 (3; 5)
	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
	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

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
			n (%)	N	n (%)	N						
	24	Wynik w skali PASI na początku badania (pkt.)	≥20	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			305 (84,0)	363	190 (68,6)	277	2,41 (1,65; 3,52)	0,15 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK	
	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	
	Wynik w skali IGA na początku badania [pkt.]	16	<4		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			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
	Wcześniejsze stosowanie fototerapii (UVB/PUVA)	16	Nie		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			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
	Wcześniejsze stosowanie terapii systemowej*	16	Nie		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		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	
Wcześniejsze stosowanie terapii biologicznej**	16	Nie		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			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		

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

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

#### **4.1.2.3. 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, w grupie chorych z wynikiem  $\geq 2$  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.

Znamienną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść GUS wykazano również w stosunku do porównania odsetków chorych, u których w czasie 24 tygodni odnotowano całkowitą redukcję (IGA 0) zmian łuszczycowych w obrębie skóry głowy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11.**

**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				
<b>Wynik 0/1 w skali ss-IGA* – chorzy z wynikiem <math>\geq 2</math> ss-IGA na początku badania</b>									
<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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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
<b>Wynik 0 w skali ss-IGA* – chorzy z wynikiem <math>\geq 2</math> ss-IGA na początku badania</b>									
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2018)</i>	24	479	685	270	480	1,81 (1,42; 2,31)	0,14 (0,08; 0,19)	8 (6; 13)	TAK

\*obejmuje wyłącznie chorych, u których odnotowano  $\geq 2$ -stopniową poprawę w odniesieniu do wartości początkowych w skali ss-IGA

#### **4.1.2.4. 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  $\geq 2$  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.

Analiza skumulowanych wyników z badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* wskazuje na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy GUS i ADA w stosunku do odsetków chorych, u których po 24 tygodniach odnotowano wyniki 0 w skali f-PGA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12.**

**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				
<b>Wynik 0/1 w skali f-PGA* – chorzy z wynikiem <math>\geq 2</math> f-PGA na początku badania</b>									
<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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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
<b>Wynik 0 w skali f-PGA* – chorzy z wynikiem <math>\geq 2</math> f-PGA na początku badania</b>									
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2018)</i>	24	115 (27,4)	420	83 (27,9)	297	0,97 (0,70; 1,35)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE

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



#### **4.1.2.5. Zmiana nasilenia choroby w skali hf-PGA**

Analiza danych przeprowadzona w grupie chorych z wynikiem  $\geq 2$  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.

Wykazano również znamiennej statystycznie przewagę GUS w zakresie odsetka chorych, u których odnotowano całkowitą redukcję nasilenia objawów łuszczycowych w obrębie dłoni i podeszw stóp (hf-PGA 0).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**

**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				
<b>Wynik 0/1 w skali hf-PGA* – chorzy z wynikiem <math>\geq 2</math> hf-PGA na początku badania</b>									
<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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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
<b>Wynik 0 w skali hf-PGA* – chorzy z wynikiem <math>\geq 2</math> hf-PGA na początku badania</b>									
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2018)</i>	24	153 (75,0)	204	76 (50,3)	151	2,96 (1,89; 4,64)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK

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

#### 4.1.2.6. 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. Wykazano również brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku 0 w skali NAPSİ (całkowita eliminacja zmian łuszczycowych w obrębie paznokci) w czasie 24 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**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		
<b>Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSİ</b>							
<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

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

**Tabela 15.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali NAPSİ w czasie 24 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				
<b>Wynik 0 w skali NAPSİ</b>									
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2018)</i>	24	145 (30,6)	474	108 (32,6)	331	0,91 (0,67; 1,23)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE

### **4.1.3. Ocena jakości życia**

#### **4.1.3.1. Ocena w skali DLQI**

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

Istotnie statystycznie częściej w grupie GUS niż 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 16.**

**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				
<b>Wynik 0/1 w skali DLQI – chorzy z wynikiem &gt;1 na początku badania</b>									
<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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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
<b>Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2</b>		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

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.

Na podstawie danych dotyczących zmiany wyników w poszczególnych domenach skali DLQI w czasie 24 tygodni wykazano, że w każdej z domen skuteczność GUS jest znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z ADA.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**

**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/Domena	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI</b>								
<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

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa/Domena	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
VOYAGE 1 (Papp 2018)	16	Chorzy z wynikami w skali PSSD na początku badania	-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
	48		-12,4 (7,75)	248*	-9,5 (8,18)	274	-2,90 (-4,27; -1,53)	TAK
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI w poszczególnych domenach								
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Armstrong 2019)***	24	Objawy i odczucia	-3,1 (1,7)	817	-2,4 (1,8)	575	-0,70 (-0,89; -0,51)	TAK
		Codzienne aktywności	-2,6 (1,8)	817	-2,1 (1,8)	575	-0,50 (-0,69; -0,31)	TAK
		Wypoczynek	-2,2 (1,9)	817	-1,9 (2,0)	575	-0,30 (-0,51; -0,09)	TAK
		Praca i szkoła	-1,0 (1,2)	817	-0,8 (1,2)	575	-0,20 (-0,33; -0,07)	TAK
		Relacje osobiste	-1,8 (1,9)	817	-1,4 (1,8)	575	-0,40 (-0,60; -0,20)	TAK
		Leczenie	-1,1 (1,0)	817	-0,9 (1,1)	575	-0,20 (-0,31; -0,09)	TAK

\*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

\*\*\*dokonano obliczeń własnych MD wraz z 95%CI

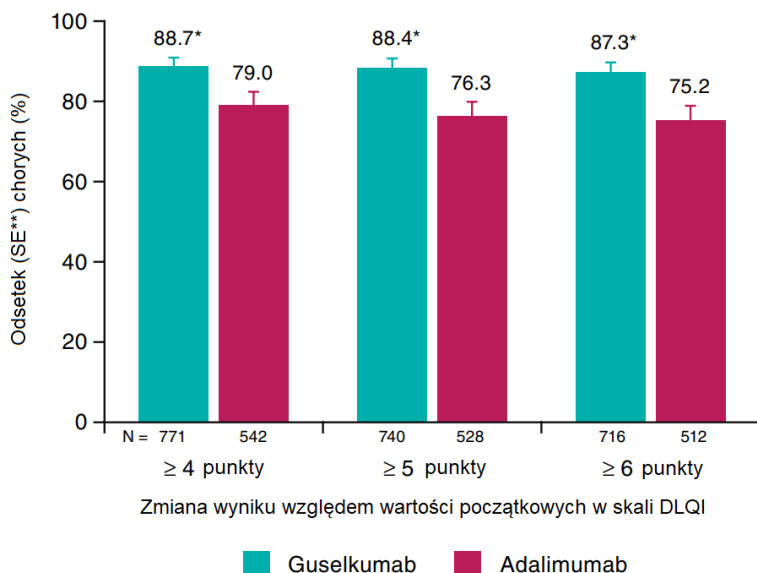
Dodatkowo, na podstawie publikacji VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Armstrong 2019) przedstawiono skumulowane dane dla częstości uzyskiwania przez chorych leczonych GUS oraz ADA redukcji wyniku w skali DLQI o co najmniej 4, 5 lub 6 punktów.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi przez autorów publikacji chorzy, którzy z grupy GUS znamienne statystycznie częściej w porównaniu z osobami poddanymi terapii ADA osiągnęli redukcję wyniku w skali DLQI zarówno o co najmniej 4, jak również o co najmniej 5 i 6 punktów.

Szczegółowe dane znajdują się na rysunku poniżej.

### Rysunek 3

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku w skali DLQI o co najmniej 4, 5 lub 6 punktów w skali DLQI względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni**



\* p < 0.001 vs. adalimumab

\*\* SE - błąd standardowy

W publikacji *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* (Armstrong 2019) przedstawiono również wyniki dla porównania odsetków chorych, u których w poszczególnych domenach skali DLQI na początku udziału w badaniu odnotowano wynik równy 3 lub 6 (najwyższe możliwe wartości skali w zależności od domeny, oznaczające istotny wpływ łuszczycy na jakość życia) a po dokonaniu oceny w 24 tygodniu leczenia wyniki te uległy poprawie do 0 punktów.

Wykazano wysoką skuteczność GUS w zakresie poprawy jakości życia chorych w porównaniu do ADA w czasie 24 tygodni, o czym świadczą znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do większości analizowanych domen.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.



**Tabela 18**

**Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku w poszczególnych domenach skali DLQI w czasie 24 tygodni leczenia z 3 lub 6 punktów do 0 punktów**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Domena	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI w poszczególnych domenach</b>										
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Armstrong 2019)	24	Objawy i odczucia^^	67 (39,2)	171	20 (18,0)	111	2,93 (1,65; 5,20)	0,21 (0,11; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
		Codzienne aktywności^^	45 (57,7)	78	16 (27,6)	58	3,58 (1,72; 7,43)	0,30 (0,14; 0,46)	4 (3; 8)	TAK*
		Wypoczynek^^	48 (53,9)	89	31 (44,3)	70	1,47 (0,78; 2,76)	0,10 (-0,06; 0,25)	n/d	NIE
		Praca i szkoła^^^	144 (81,8)	176	76 (56,7)	134	3,43 (2,06; 5,74)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK
		Relacje osobiste^^	45 (66,2)	68	15 (34,1)	44	3,78 (1,70; 8,42)	0,32 (0,14; 0,50)	4 (2; 8)	TAK **
		Leczenie^^^	89 (71,8)	124	54 (57,4)	94	1,88 (1,07; 3,32)	0,14 (0,02; 0,27)	8 (4; 50)	TAK

^Odsetek chorych, u których wynik DLQI po 24. tygodniach wynosił 0;

^^domeny, w których maksymalny wynik w skali DLQI wynosi 6

^^^domeny, w których maksymalny wynik w skali DLQI wynosi 3

\*autorzy wskazali p-wartość wynoszącą 0,053, czyli brak IS

\*\*autorzy wskazali p-wartość wynoszącą 0,073, czyli brak IS

---

Dokonano również analizy wpływu skuteczności leczenia GUS ocenianej za pomocą odpowiedzi na leczenie PASI, wyniku w skali IGA oraz PSSD na jakość życia chorych.

Zgromadzone wyniki wskazują jednoznacznie, że im wyższa skuteczność leczenia tym większy odsetek chorych uzyskuje w skali DLQI wynik równy 0 lub 1, co oznacza całkowity brak lub niemal całkowity brak wpływu łuszczycy na jakość życia chorego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Odsetek chorych, którzy w 24\* tygodniu uzyskali wynik 0/1 w skali DLQI na podstawie odpowiedzi w skali PASI, punktacji IGA oraz PSSD**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	PLC→GUS		GUS		ADA		Ogółem		
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Armstrong 2019)	24	<b>PASI</b>									
		PASI 100	DLQI 0/1	52 (71,2)	73	286 (79,4)	360	96 (65,8)	146	434 (75,0)	579
		PASI 90 < 100		46 (41,1)	112	145 (55,1)	263	85 (53,8)	158	276 (51,8)	533
		PASI 75 < 90		47 (37,9)	124	40 (38,1)	105	36 (35,6)	101	123 (37,3)	330
		PASI < 75		16 (19,8)	81	7 (8,4)	83	10 (6,3)	160	33 (10,2)	324
		<b>IGA</b>									
		IGA 0	DLQI 0/1	69 (64,5)	107	320 (75,8)	422	114 (66,7)	171	503 (71,9)	700
		IGA 1		69 (35,9)	192	127 (49,8)	255	80 (43,5)	184	276 (43,7)	631
		IGA ≥ 2		23 (25,3)	91	31 (23,1)	134	33 (15,7)	210	87 (20,0)	435
		<b>PSSD</b>									
		Objawy podmiotowe w skali PSSD = 0 i wartość początkowa > 0	DLQI 0/1	31 (79,5)	39	219 (94,4)	232	85 (83,3)	102	335 (89,8)	373
		Objawy podmiotowe w skali PSSD > 0 i wartość początkowa > 0		86 (32,1)	268	162 (38,5)	421	97 (26,6)	364	345 (32,8)	1053
		Objawy przedmiotowe w skali PSSD = 0 i wartość początkowa > 0		21 (84,0)	25	176 (94,6)	186	64 (88,9)	72	261 (92,2)	283
		Objawy przedmiotowe w skali PSSD > 0 i wartość początkowa > 0		96 (34,0)	282	206 (44,0)	468	120 (30,3)	396	422 (36,8)	1146

\* U chorych randomizowanych do grupy PLC, po 16. tygodniu, dane obejmują tylko tych chorych którzy przeszli na GUS w 16. tygodniu lub później.

#### 4.1.3.2. 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  $\geq 3$  pkt. u chorych z wynikiem  $\geq 3$  punkty na początku badania wobec odczuwania klucia i bólu po 16 tygodniach, poprawy wyniku  $\geq 4$  punkty u chorych z wynikiem  $\geq 4$  punkty na początku badania wobec odczuwania bólu po 16 tygodniach leczenia. Z kolei brak różnic dla objawów przedmiotowych odnotowano dla poprawy wyniku  $\geq 40$  punktów u chorych z wynikiem  $\geq 40$  punktów na początku badania wobec wyniku ogółem po 16 tygodniach, poprawy wyniku  $\geq 4$  punkty u chorych z wynikiem  $\geq 4$  punkty na początku badania wobec suchości i pęknięcia skóry po 16 tygodniach, poprawy wyniku  $\geq 5$  punktów u chorych z wynikiem  $\geq 5$  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 20.**

**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				
<b>Skala objawów podmiotowych PSSD</b>										
<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 $\geq 4$ pkt. u chorych z wynikiem $\geq 4$ 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	
<b>Skala objawów przedmiotowych PSSD</b>											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			136 (20,6)	659	53 (11,2)	475	2,08 (1,47; 2,95)	0,09 (0,05; 0,14)	12 (8; 20)	TAK	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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	
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			187 (28,4)	659	74 (15,6)	475	2,13 (1,57; 2,89)	0,13 (0,08; 0,18)	8 (6; 13)	TAK	
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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	
VOYAGE 1 (Papp 2018)	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 $\geq 5$ pkt. u chorych z wynikiem $\geq 5$ 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 $\geq 5$ pkt. u chorych z wynikiem $\geq 5$ 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 $\geq 3$ pkt. u chorych z wynikiem $\geq 3$ 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

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 21.**  
**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		
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD</b>							
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	-41,9 (24,61)	249	-35,4 (28,45)	274	-6,50 (-11,05; -1,95)	TAK
VOYAGE 2 (Reich 2017)		-40,4 (26,5)	411	-32,8 (24,9)	201	-7,60 (-11,89; -3,31)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		n/d	660	n/d	475	-7,08 (-10,20; -3,96)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24	-44,0 (24,57)	249	-36,0 (28,36)	274	-8,00 (-12,54; -3,46)	TAK
VOYAGE 2 (Reich 2017)		-42,1 (26,8)	411	-31,9 (27,0)	201	-10,20 (-14,74; -5,66)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		n/d	660	n/d	475	-9,10 (-12,31; -5,89)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48	-45,3 (25,51)	249	-32,5 (31,14)	274	-12,80 (-17,66; -7,94)	TAK
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD</b>							
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16	-44,6 (22,00)	249	-39,7 (26,44)	274	-4,90 (-9,06; -0,74)	TAK
VOYAGE 2 (Reich 2017)		-42,9 (23,7)	411	-34,6 (23,5)	201	-8,30 (-12,28; -4,32)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		n/d	660	n/d	475	-6,68 (-9,55; -3,80)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24	-47,2 (22,19)	249	-40,1 (26,49)	274	-7,10 (-11,28; -2,92)	TAK
VOYAGE 2 (Reich 2017)		-44,5 (24,1)	411	-33,6 (25,3)	201	-10,90 (-15,10; -6,70)	TAK
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		n/d	660	n/d	475	-8,99 (-11,95; -6,03)	TAK
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48	-47,9 (23,08)	249	-36,6 (29,28)	274	-11,30 (-15,80; -6,80)	TAK

#### 4.1.3.3. 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) 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 22.**  
**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		
<b>Wynik w skali SF-36 – podskala PCS</b>							
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	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
<b>Wynik w skali SF-36 – podskala MCS</b>							
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	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

#### 4.1.3.1. Ocena HADS

Ocena lęku i depresji w oparciu o kwestionariusze HADS-A i HADS-D została przeprowadzona na podstawie wyników pochodzących z badania *VOYAGE 2* w czasie 16 i 24 tygodni.

Wyniki analizy statystycznej wskazują na znamienne statystycznie przewagę GUS nad ADA w obydwu analizowanych okresach obserwacji w zakresie redukcji wyniku w skali HADS-A, oceniającej nasilenie lęku.

W przypadku oceny nasilenia depresji na podstawie skali HADS-D redukcja wyniku zarówno w czasie 16, jak i 24 tygodni była wyższa u chorych poddanych terapii GUS, jednak nie uzyskała istotności statystycznej. W przypadku wyniku w czasie 24 tygodni, w wyniku obliczeń własnych uzyskano wynik świadczący o istotnej statystycznie przewadze GUS, jednak zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji wynik nie jest znamieny statystycznie.

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**

**Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali HADS w czasie 16 i 24 tygodni leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali HADS-A</b>							
VOYAGE 2 (Gordon 2018)	16	-1,7 (3,4)	495	-1,1 (3,4)	246	-0,60 (-1,12; -0,08)	TAK
	24	-2,0 (3,6)	495	-1,0 (3,6)	246	-1,00 (-1,55; -0,45)	TAK
<b>Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali HADS-D</b>							
VOYAGE 2 (Gordon 2018)	16	-1,6 (3,6)	495	-1,2 (3,4)	246	-0,40 (-0,93; 0,13)	NIE
	24	-1,7 (3,8)	495	-1,1 (3,5)	246	-0,60 (-1,15; -0,05)	TAK*

\*zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji różnica między grupami jest NS (p=0,06)

Dokonano również oceny nasilenia lęku i depresji w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na początkowy wynik w skalach HADS w czasie 16 i 24 tygodni.

W odniesieniu do analiz dotyczących wyników w skali HADS-A znamiennej statystycznie przewagę GUS nad ADA odnotowano w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem w skali HADS-A wynoszącym co najmniej 8, u których w czasie 24 tygodni uzyskano wynik w tej skali poniżej 8. Wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę analizowanej interwencji.

W pozostałych przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Ocena nasilenia poziomu lęku i depresji na podstawie skali HADS w czasie 16 i 24 tygodni leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Skala HADS-A</b>											
VOYAGE 2 (Gordon 2018)	16	Chorzy z wyjściowym HADS-A ≥ 8	HADS-A < 8	95 (51,4)	185	44 (44,9)	98	1,30 (0,79; 2,12)	0,06 (-0,06; 0,19)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-A < 8	HADS-A ≥ 8	25 (8,6)	292	15 (11,0)	136	0,76 (0,38; 1,48)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-A ≥ 11	HADS-A < 11	54 (62,8)	86	31 (57,4)	54	1,25 (0,63; 2,51)	0,05 (-0,11; 0,22)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-A < 11	HADS-A ≥ 11	12 (3,1)	391	7 (3,9)	180	0,78 (0,30; 2,02)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	24	Chorzy z wyjściowym HADS-A ≥ 8	HADS-A < 8	108 (58,4)	185	42 (42,9)	98	1,87 (1,14; 3,07)	0,16 (0,03; 0,28)	NNT= 7 (4; 34)	TAK
		Chorzy z wyjściowym HADS-A < 8	HADS-A ≥ 8	26 (9,1)	285	15 (11,4)	132	0,78 (0,40; 1,53)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-A ≥ 11	HADS-A < 11	58 (68,2)	85	31 (58,5)	53	1,52 (0,75; 3,11)	0,10 (-0,07; 0,26)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-A < 11	HADS-A ≥ 11	10 (2,6)	385	10 (5,6)	177	0,45 (0,18; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<b>Skala HADS-D</b>											
VOYAGE 2 (Gordon 2018)	16	Chorzy z wyjściowym HADS-D ≥ 8	HADS-D < 8	77 (59,2)	130	38 (54,3)	70	1,22 (0,68; 2,20)	0,05 (-0,09; 0,19)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-D < 8	HADS-D ≥ 8	24 (6,9)	347	19 (11,6)	164	0,57 (0,30; 1,07)	-0,05 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-D ≥ 11	HADS-D < 11	45 (76,3)	59	21 (65,6)	32	1,68 (0,65; 4,33)	0,11 (-0,09; 0,30)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	24	Chorzy z wyjściowym HADS-D < 11	HADS-D ≥ 11	14 (3,3)	418	9 (4,5)	202	0,74 (0,32; 1,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-D ≥ 8	HADS-D < 8	76 (59,8)	127	32 (46,4)	69	1,72 (0,95; 3,11)	0,13 (-0,01; 0,28)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-D < 8	HADS-D ≥ 8	26 (7,6)	343	13 (8,1)	161	0,93 (0,47; 1,87)	-0,00 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-D ≥ 11	HADS-D < 11	39 (69,6)	56	19 (61,3)	31	1,45 (0,58; 3,64)	0,08 (-0,13; 0,29)	n/d	NIE
		Chorzy z wyjściowym HADS-D < 11	HADS-D ≥ 11	12 (2,9)	414	7 (3,5)	199	0,82 (0,32; 2,11)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE

#### 4.1.3.1. Ocena WLQ

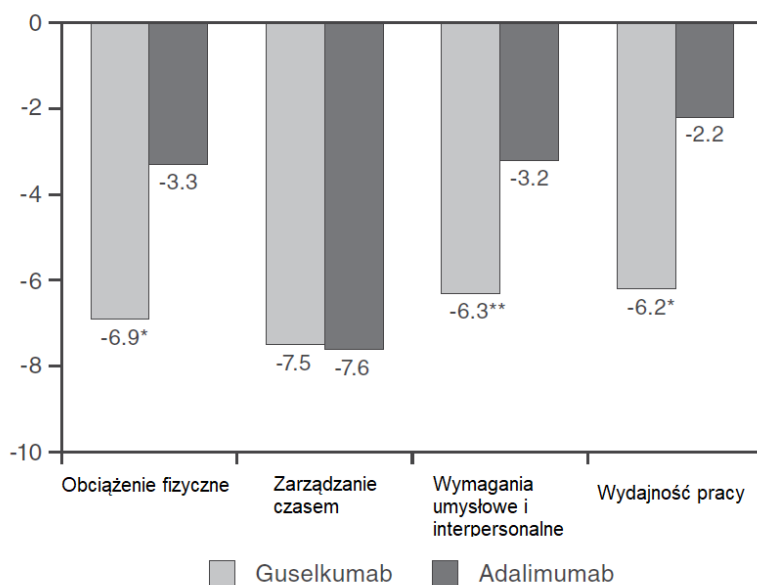
Wyniki w zakresie oceny zmiany wyniku w skali WLQ względem wartości początkowych przeanalizowano w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie na podstawie danych pochodzących z badania VOYAGE 2 (publikacja Reich 2020a).

Analiza została przeprowadzona w obrębie 4 domen skali WLQ. Znamienne statystycznie różnice na korzyść GUS odnotowano w przypadku 2 z nich, tj. obciążenia fizycznego oraz wydajności w pracy. Wyniki uzyskane w ramach domeny dotyczącej wymagań umysłowych i interpersonalnych, pomimo wyraźnej przewagi GUS nad ADA okazały się być nieistotne statystycznie.

Dane zaprezentowano na poniższym rysunku.

#### Rysunek 4.

#### Średnia zmiana wyniku WLQ względem wartości początkowych w badaniu VOYAGE 2 w czasie 24 tygodni



\*p<0,05 dla porównania GUS vs ADA

\*\*p=0,06 dla porównania GUS vs ADA

Dodatkowo wyniki w skali WLQ przeanalizowano również w czasie 24 tygodni dla każdej z wyżej wskazanych domen w podziale na chorych z lub bez depresji i lęku na początku udziału w badaniu.

Wyniki uzyskane przez chorych z depresją lub lękiem wskazują na przewagę GUS nad ADA w każdej z poddanych analizie domen, jednak wyniki świadczą o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do 3 z nich.

W przypadku chorych bez depresji lub lęku, prawdopodobnie ze względu na znacznie niższe wyniki na początku udziału w badaniu, znacznie trudniej było uzyskać redukcję wyniku w skali WLQ, jednak w przypadku 2 z analizowanych domen (obciążenie fizyczne oraz wymagania umysłowe i interpersonalne) odnotowano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Zmiana wyniku względem wartości początkowych w poszczególnych domenach skali WLQ w czasie 24 tygodni leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Chorzy z depresją lub lękiem na początku udziału w badaniu</b>								
VOYAGE 2 (Reich 2020a)	24	Obciążenie fizyczne	-10,3 (23,4)	131	-7,1 (20,2)	80	-0,60 (-1,12; -0,08)	TAK
		Zarządzanie czasem	-15,4 (23,3)	131	-14,4 (25,8)	76	-1,00 (-1,55; -0,45)	TAK
		Wymagania umysłowe i interpersonalne	-12,8 (20,7)	129	-8,8 (18,5)	79	-0,40 (-0,93; 0,13)	NIE
		Wydajność pracy	-13,5 (24,4)	129	-6,1 (27,0)	80	-7,40 (-14,66; -0,14)	TAK
<b>Chorzy bez depresji lub lęku na początku udziału w badaniu</b>								
VOYAGE 2 (Reich 2020a)	24	Obciążenie fizyczne	-5,0 (16,9)	221	-0,03 (14,6)	92	-4,97 (-8,69; -1,25)	TAK
		Zarządzanie czasem	-2,4 (14,9)	205	-1,8 (14,6)	87	-0,60 (-4,28; 3,08)	NIE
		Wymagania umysłowe i interpersonalne	-2,4 (14,2)	217	1,7 (13,0)	89	-4,10 (-7,40; -0,80)	TAK
		Wydajność pracy	-1,9 (15,4)	217	1,1 (13,8)	90	-3,00 (-6,51; 0,51)	NIE

## 4.2. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu

Według Cochrane Handbook 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* oraz *VOYAGE 2* oraz ich metaanalizy.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 4.2.1. 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 26.**  
**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	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy badań <i>VOYAGE 1</i> oraz <i>VOYAGE 2</i>			0 (0,0)	823	1 (0,2)	581	0,14 (0,003; 6,90)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE

---

## 4.2.2. 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 27.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
<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
<b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<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

\*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

### 4.2.3. 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 28.**  
**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				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			405 (49,2)	823	290 (49,9)	581	1,00 (0,80; 1,24)	-0,007 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		288 (58,3)	494	156 (62,9)	248	0,82 (0,60; 1,13)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		243 (73,9)	329	248 (74,5)	333	0,97 (0,68; 1,37)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			191 (23,2)	823	143 (24,6)	581	0,96 (0,74; 1,23)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		153 (31,0)	494	87 (35,1)	248	0,83 (0,60; 1,15)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		172 (52,3)	329	167 (50,2)	333	1,09 (0,80; 1,48)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			55 (6,7)	823	43 (7,4)	581	0,88 (0,58; 1,34)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
VOYAGE 2 (Reich 2017)	28		58 (11,7)	494	29 (11,7)	248	1,00 (0,63; 1,61)	0,0005 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48		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	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
VOYAGE 2 (Reich 2017)		Zapalenie nosogardzieli	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	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>											
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16		Inne niż NMSC <sup>12</sup>	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	
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	

<sup>12</sup> 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	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 1 (Blauvelt 2017)	16		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	Nieemożliwe 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
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
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
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
<b>Zaburzenia serca</b>										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16		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



Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik metaanalizy badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2		MACE <sup>13*</sup>	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
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
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
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
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
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
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
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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
VOYAGE 2 (Reich 2017)			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 VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2			40 (4,9)	823	21 (3,6)	581	1,27 (0,72; 2,22)***	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

<sup>13</sup> 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				
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	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

\*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

## 5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu w czasie 28-72 tygodni na podstawie badania VOYAGE 2

Badanie VOYAGE 2, w odróżnieniu od VOYAGE 1, było skonstruowane w taki sposób, że po 28 tygodniach trwania etapu badania, w którym GUS był porównywany względem ADA, następowała kolejna faza badania trwająca od 28 do 72 tygodnia.

Chorych przydzielono do grup w stosunku 2:1:1 (GUS 100 mg w 0., 4., 12. i 20. tygodniu, PLC w 0., 4., 12. tygodniu, a następnie GUS 100 mg w 16. i 20. tygodniu oraz ADA 80 mg w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1. oraz 40 mg co 2 tygodnie do tygodnia 23).

W 28. tygodniu chorzy pierwotnie zrandomizowani do grupy GUS, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 (chorzy odpowiadający na leczenie) zostali poddani rerandomizacji (w stosunku 1:1) do PLC (grupa „przerwanie leczenia GUS”, ang. *guselkumab withdrawal*) lub kontynuowania leczenia GUS (grupa „kontynuacja leczenia GUS”, ang. *guselkumab maintenance*). Wśród chorych z grupy „przerwanie leczenia GUS”, po utracie  $\geq 50\%$  odpowiedzi PASI osiągniętej w czasie 28 tygodni lub w 72. tygodniu, jeśli nie zostały spełnione kryteria dotyczące ponownego leczenia GUS, chorych ponownie leczono GUS w dawce 100 mg, kolejną dawkę GUS otrzymali po 4 tygodniach, a następnie co 8 tygodni.

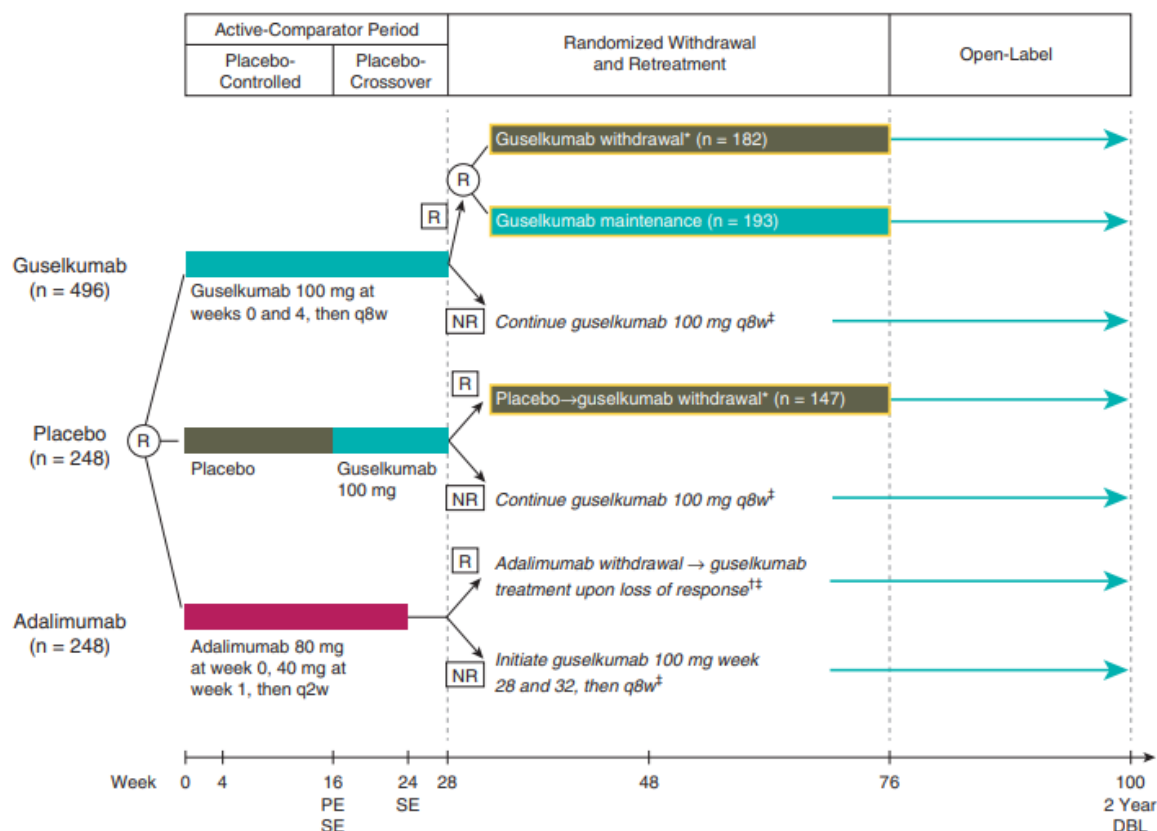
Osoby, które odpowiedziały na leczenie w grupie PLC→GUS (zmiana leczenia z PLC na GUS w 16. tygodniu i osiągnięcie odpowiedzi PASI 90 w czasie 28 tygodni, grupa „przerwanie leczenia grupa PLC→GUS”, ang. *placebo-guselkumab withdrawal*) i grupie ADA (otrzymywanie ADA od początku badania i osiągnięcie odpowiedzi PASI 90 w czasie 28 tygodni) otrzymywały PLC w 28. tygodniu a następnie otrzymywali GUS po utracie  $\geq 50\%$  odpowiedzi PASI w czasie 28 tygodni lub w 72. tygodniu, jeśli nie zostały spełnione kryteria dotyczące ponownego leczenia.

Chorzy z grupy leczonej GUS oraz grupy PLC→GUS, którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 90 kontynuowali leczenie GUS. Chorzy z grupy ADA, którzy nie odpowiedzieli na leczenie rozpoczęły przyjmowanie GUS w 28. tygodniu. Natomiast w 76. tygodniu wszyscy chorzy przeszli do otwartej części badania, w której otrzymywali GUS co 8 tygodni do 248. tygodnia.

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji od 28.-72. tygodnia (dane zebrane od listopada 2014 r. do czerwca 2017 r.).

Poniżej przedstawiono schemat badania VOYAGE 2.

**Rysunek 5.**  
**Schemat badania VOYAGE 2**



Ⓡ – randomizacja, R – chorzy odpowiadający na leczenie ( $\geq$ PASI 90), NR – chorzy nieodpowiadający na leczenie, q2w – co 2 tygodnie, q8w – co 8 tygodni, DBL – blokada bazy danych (ang. *database lock*), PE – pierwszorzędowy punkt końcowy, SE – drugorzędowy punkt końcowy

\*Odstawienie PLC→ponowne leczenie GUS po utracie odpowiedzi. Utrata odpowiedzi definiowana jako utrata  $\geq$ 50% poprawy PASI osiągniętej w czasie 28. tygodniu, a następnie ponowne rozpoczęcie leczenia GUS

†Odstawienie ADA→ leczenie GUS w przypadku utracie odpowiedzi. Utrata odpowiedzi definiowana jako utrata  $\geq$  50% poprawy PASI osiągniętej w 28. tygodniu, a następnie ponowne rozpoczęcie leczenia GUS

‡ Dane z tej grupy leczenia nie zostały przedstawione w publikacji Gordon 2019 dotyczącej badania VOYAGE 2

Źródło: VOYAGE 2 (Gordon 2019)

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 5.1. Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności leczenia po przerwaniu i ponownym leczeniu guselkumabem u chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przedstawiono na podstawie badania VOYAGE 2 (publikacja *Gordon 2019*).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź PASI 90:
  - utrzymanie odpowiedzi PASI 90;
  - mediana odpowiedzi PASI 90;
  - częstość utrzymania odpowiedzi PASI 90 po ponownym leczeniu GUS lub wznowieniu leczenia GUS;
- wynik IGA 0/1 (osiągnięcie wyniku IGA 0/1).

Wyniki skuteczności przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 5.1.1. PASI 90

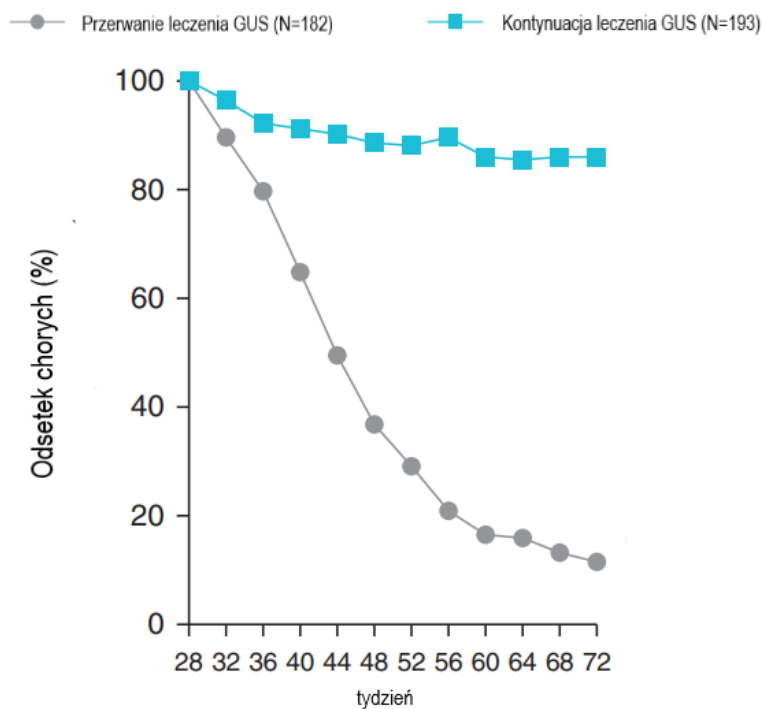
Spośród 375 chorych początkowo przydzielonych losowo do grupy GUS na początku badania, którzy osiągnęli  $\geq 90\%$  odpowiedź PASI względem wartości początkowej ocenianej w 28. tygodniu (chorzy, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90), 182 chorych z grupy GUS zostało poddanych rerandomizacji do grupy PLC (grupa „przerwanie leczenia GUS”), natomiast 193 chorych kontynuowało leczenie GUS (grupa „kontynuacja leczenia GUS”).

Spośród 182 chorych w grupie „przerwanie leczenia GUS”, 173 chorych wznowiło leczenie guselkumabem, 53 (30,6%) spośród 173 chorych utraciło odpowiedź na leczenie (utrata  $\geq 50\%$  odpowiedzi PASI osiągniętej w czasie 28 tygodni) do 52. tygodnia obserwacji, 85 (49,1%) chorych utraciło odpowiedź do 60. tygodnia obserwacji, natomiast 117 (67,6%) chorych utraciło odpowiedź do 72. tygodnia obserwacji. Pozostałych 56 (32,4%) chorych nie utraciło odpowiedzi do 72. tygodnia obserwacji i następnie wznowiło leczenie GUS w 72. tygodniu (zgodnie z protokołem badania). W 72. tygodniu 11,5% chorych utrzymało odpowiedź PASI 90 w grupie „przerwanie leczenia GUS” ( $p < 0,001$ ). Spośród 56 chorych, którzy nie utracili odpowiedzi PASI, 20 chorych miało odpowiedź PASI 90 w 72. tygodniu obserwacji.

Równocześnie w grupie chorych, którzy kontynuowali leczenie GUS odpowiedź PASI 90 utrzymało 86,0% chorych w 72. tygodniu obserwacji.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

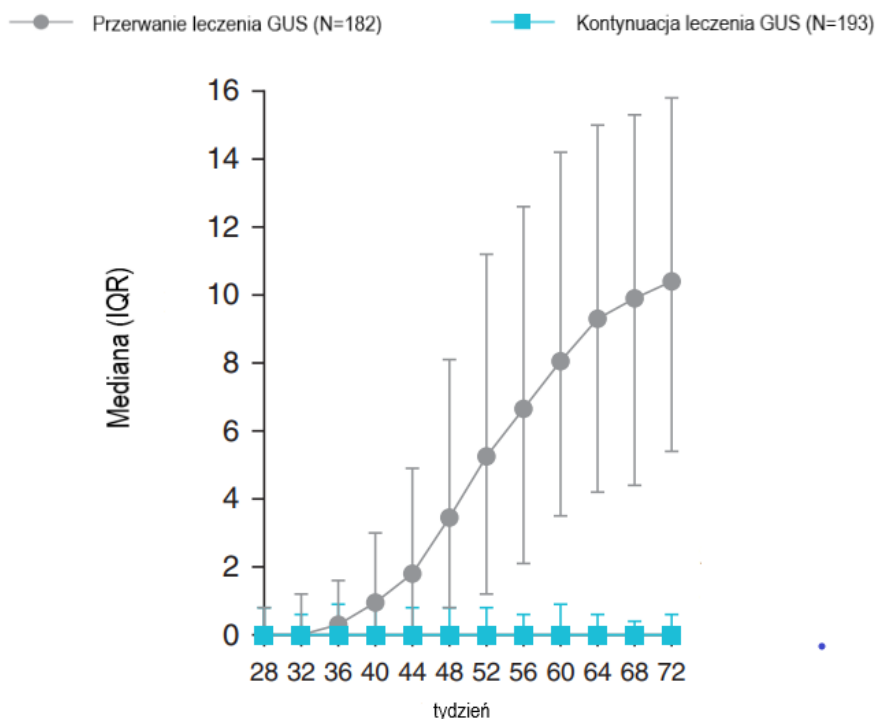
**Rysunek 6.**  
**Częstość utrzymania odpowiedzi PASI 90 wśród chorych ponownie zrandomizowanych w 28. tygodniu, wyniki dla 28.-72. tygodnia**



Mediana wartości PASI pozostawały niskie w grupie kontynuującej leczenie GUS, natomiast w grupie „przerwanie leczenia GUS” stale wzrastały w czasie od 28. do 72. tygodnia.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 7.**  
**Mediana PASI 90, wyniki dla 28.-72. tygodnia**



Dane dla chorych ponownie poddanych leczeniu GUS przedstawiono tylko dla tych chorych (N=53), którzy utracili odpowiedź na leczenie i wznowili leczenie GUS do tygodnia 52. obserwacji, natomiast w analizach uwzględniono jedynie dane dotyczące skuteczności zebrane do 72. tygodnia.

Już po 8 tygodniach do rozpoczęcia ponownego leczenia GUS odpowiedź PASI 90 osiągnęło 65,4% chorych z grupy „przerwanie leczenia GUS” oraz 71,4% „przerwanie leczenia PLC→GUS”.

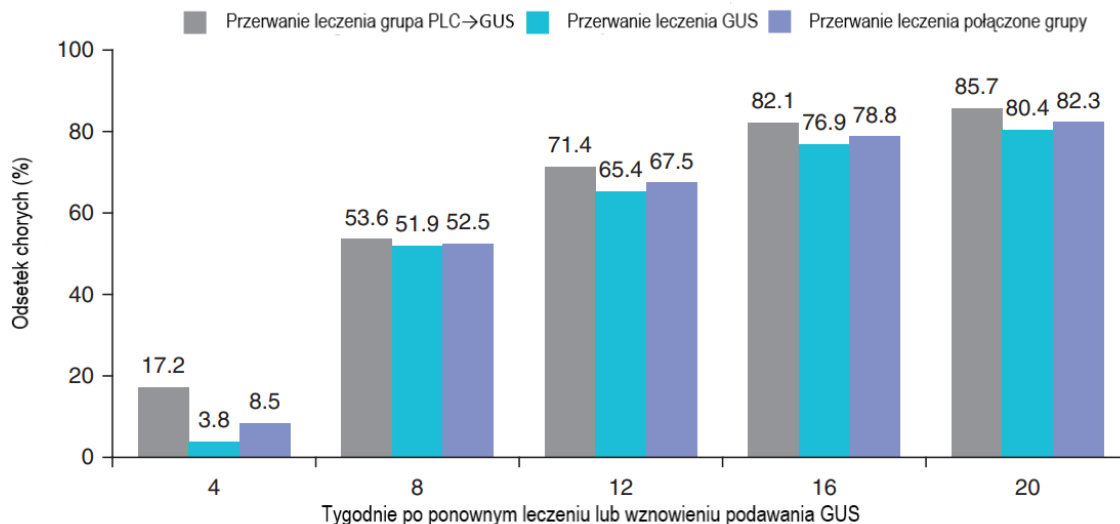
W grupie „przerwanie leczenia GUS”, 51 (96,2%) z 53 chorych, których poddano ponownemu leczeniu GUS zostało ocenionych w czasie 20 tygodni po jego rozpoczęciu. Spośród nich 41 (80,4%) chorych osiągnęło odpowiedź PASI 90 w 20. tygodniu.

Spośród 29 chorych, u których wznowiono leczenie GUS z grupy „przerwanie leczenia PLC→GUS”, 24 (85,7%) chorych osiągnęło odpowiedź PASI 90 po 20 tygodniach ponownego leczenia.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 8.**

**Częstość ponownego osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 wśród chorych ponownie leczonych GUS, wyniki dla 28.-72. tygodnia**



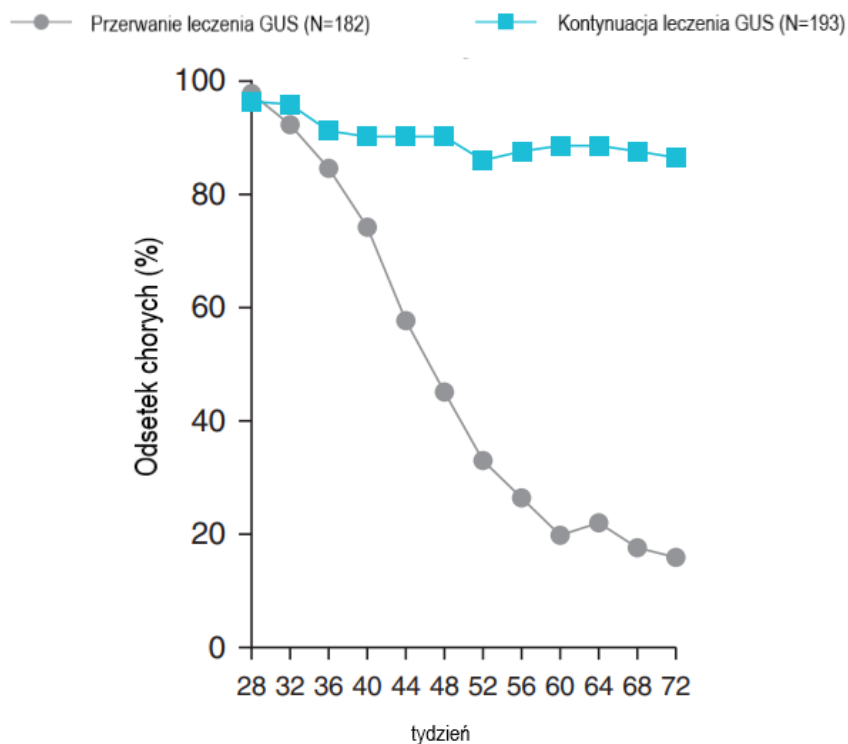
**5.1.2. IGA 0/1**

Wynik IGA 0/1 utrzymywał się u 86,5% chorych do 72. tygodnia obserwacji w grupie kontynuującej leczenie guselkumabem, natomiast zmniejszyły się w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS (15,9% chorych w 72. tygodniu;  $p < 0,001$ ).

Szczegóły przedstawiono poniżej.



**Rysunek 9.**  
**Częstość występowania wyniku IGA=0/1, wyniki dla 28.-72. tygodnia**



## 5.2. Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa guselkumabu w grupach chorych, którzy przerwali leczenie GUS oraz którzy kontynuowali leczenie GUS przedstawiono w oparciu o badanie VOYAGE 2 (publikacja Gordon 2019).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji od 28. do 72. tygodnia. Średni czas trwania obserwacji wynosił 43,3 tygodnia w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS oraz 43,8 tygodni w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS.

Natomiast średnia liczba wstrzyknięć guselkumabu wynosiła 1,7 w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS oraz 5,9 w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.2.1. Zgony

W okresie obserwacji od 28. do 72. tygodnia nie raportowano zgonów zarówno w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS jak również w grupie chorych, którzy kontynuowali leczenie GUS.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Przerwanie leczenia GUS		Kontynuacja leczenia GUS	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zgon</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	Zgon	0 (0,0)	182	0 (0,0)	193

## 5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie okresu obserwacji od 28. do 72. tygodnia  $\geq 1$  ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 5,5% i 4,7% chorych odpowiednio w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS oraz w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS.

Ciężkie zakażenia występowały częściej w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS względem grupy chorych, którzy przerwali leczenie GUS (2,1% vs 0,5%).

W okresie od 28. do 72. tygodnia nie wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Przerwanie leczenia GUS		Kontynuacja leczenia GUS	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	$\geq 1$ ciężkie zdarzenie niepożądane	10 (5,5)	182	9 (4,7)	193
		Ciężkie zakażenia	1 (0,5)		4 (2,1)	
		Ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)		0 (0,0)	

## 5.2.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu VOYAGE 2, w okresie obserwacji od 28. do 72. tygodnia  $\geq 1$  zdarzenie niepożądane (występujące u  $\geq 3\%$  chorych) raportowano u 58,8% chorych w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS oraz u 61,1% w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano częściej w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS względem grupy chorych kontynuujących leczenie GUS (1,1% vs 0,5%).

Zakażenia raportowano z częstością ok. 41% w obu analizowanych grupach. Natomiast najczęściej zgłaszanym zakażeniem było zapalenie nosogardzieli (18,1% chorych w grupie

chorych, którzy przerwali leczenie GUS oraz 16,6% w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS).

Nie raportowano przypadków raka skóry (z wyłączeniem NMSC) w obu grupach, natomiast NMSC zgłoszono u 2 (1,1%) chorych jedynie w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) raportowano u 2 (1,1%) chorych w grupie chorych, którzy przerwali leczenie GUS, nie raportowano tego zdarzenia niepożądanego w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS.

W okresie od 28. do 72. tygodnia nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne. Ogółem 8,6% chorych wytworzyło przeciwciała przeciwko GUS w czasie do 100. tygodnia, 10,9% chorych w grupie przerwania leczenia GUS oraz 6,7% chorych w grupie kontynuującej leczenie GUS.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

**Tabela 31.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Przerwanie leczenia GUS		Kontynuacja leczenia GUS	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	≥1 zdarzenie niepożądane <sup>14</sup>	107 (58,8)	182	118 (61,1)	193
		Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	2 (1,1)		1 (0,5)	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	Zakażenia	74 (40,7)	182	79 (40,9)	193
		Zapalenie nosogardzieli	33 (18,1)		32 (16,6)	
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	17 (9,3)		14 (7,3)	
		Zapalenie gardła	3 (1,6)		8 (4,1)	
		Zapalenie zatok	1 (0,5)		7 (3,6)	
		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)		6 (3,1)	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	Rak skóry (z wyłączeniem NMSC)	0 (0,0)	182	0 (0,0)	193

<sup>14</sup> Występujące u ≥3% chorych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Przerwanie leczenia GUS		Kontynuacja leczenia GUS	
			n (%)	N	n (%)	N
		NMSC	0 (0,0)		2 (1,1)	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	Reakcje anafilaktyczne	0 (0,0)	182	0 (0,0)	193
		Wytworzenie przeciwciał przeciw GUS (do 100. tyg.)	20 (11,0)*		13 (6,7)*	
<b>Zaburzenia serca</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	MACE <sup>15</sup>	2 (1,1)	182	0 (0,0)	193
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
VOYAGE 2 (Gordon 2019)	28.-72. tyg.	Łuszczycyca <sup>16</sup>	3 (1,6)	182	0 (0,0)	193

\* n obliczone na podstawie % podanego w publikacji

<sup>15</sup> Obejmuje nagły zgon sercowy, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu

<sup>16</sup> Pogorszenie objawów łuszczycy o  $\geq 25\%$  w stosunku do wartości początkowej. Wszystkie przypadki wystąpiły ponad 90 dni po odstawieniu GUS, wszyscy chorzy uzyskali odpowiedź PASI 90 po wznowieniu leczenia guselkumabem

## 6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu względem komparatorów – porównania pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania dla bezpośredniego porównania guselkumabu z jednym ze zdefiniowanych komparatorów tj. adalimumabem. Należy on do grupy inhibitorów TNF-alfa i jest on najczęściej stosowanym lekiem w Programie lekowym B.47. Tym samym należy uznać, że wyniki tego porównania należy uznać za reprezentacyjne dla całej grupy inhibitorów TNF-alfa.

W celu przedstawienia kompleksowej analizy zdecydowano jednak o uzupełnieniu wyników o dane dla porównania z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami z tej grupy: ETA, INF i CERT pochodzące z odnalezionych przeglądów systematycznych. Z przeglądów tych uwzględniono dodatkowo dane dla porównania z ADA w celu walidacji wyników uzyskanych w porównaniach bezpośrednich.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono również badania dotyczącego bezpośredniego porównania GUS względem TIL. Obydwa leki są inhibitorami IL-23.

W toku przeglądu systematycznego zidentyfikowano natomiast poster konferencyjny *Van Sanden 2020* zawierający opis analizy MAIC oraz jej wyników dla porównania GUS względem TIL. Wiarygodność analiz MAIC jest oceniana wysoko, dlatego zdecydowano, że wyniki te zostaną one uwzględnione w analizie. Z uwagi na odmienną metodykę tego porównania względem wyników z NMA przedstawionych dla innych komparatorów, w analizie uwzględniono również podobnie jak w przypadku inhibitorów TNF-alfa wyniki dla porównania GUS vs TIL bazując na opublikowanych przeglądach systematycznych. Pozwoli to podobnie jak w przypadku porównania z ADA na walidację wyników obliczonych różnymi metodami.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano i wskazano łącznie 38 przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz wyników. Spośród nich wyselekcjonowano 11 opracowań, które zostały poddane szczegółowej ocenie w skali AMSTAR 2 a następnie scharakteryzowane (wyniki oceny oraz charakterystyka przeglądów systematycznych zostały zaprezentowane w załącznikach – rozdziały 16.5 oraz 16.6 niniejszego opracowania).

W ramach niniejszej części opracowania w pierwszej kolejności przeanalizowano 11 przeglądów opartych na najbardziej aktualnych przeglądach systematycznych. Wyselekcjonowano te opracowania, które zawierały NMA uwzględniające wyżej wskazane porównania (*Armstrong 2021, Armstrong 2022, Blauvelt 2022, Sbidian 2021*), a następnie na ich podstawie opracowano tabelaryczne zestawienia wyników dla poszczególnych porównań i punktów końcowych. Wyekstrahowano wyniki przedstawione w nich w postaci porównań w parach (nie analizowano rankingów stworzonych na podstawie porównań poszczególnych leków vs PLC). Przyjęte założenie miało na celu ujednoczenie prezentacji wyników.

W poniższych rozdziałach przedstawiono zestawienie wyników porównań guselkumabu względem tyldrakizumabu, jak również względem pozostałych komparatorów, tj. adalimumabu, infliksymabu, certolizumabu pegol oraz etanerceptu.

## **6.1. Porównanie guselkumabu względem tyldrakizumabu**

### **6.1.1. Wyniki NMA**

Wyniki NMA dla porównania guselkumabu względem tyldrakizumabu zidentyfikowano w opracowaniach *Armstrong 2021* i *Sbidian 2021*. Należy podkreślić, iż *Sbidian 2021* jest jedynym spośród włączonych do niniejszej analizy przeglądów systematycznych, który w wyniku oceny w skali AMSTAR 2 został sklasyfikowany jako przegląd wysokiej jakości.

W obydwu publikacjach przedstawiono wyniki jedynie dla okresu 10-16 tygodni (*Armstrong 2021*) oraz 8-24 tygodni (*Sbidian 2021*).

Wyniki przedstawione w publikacji *Armstrong 2021* jednoznacznie wskazują na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w przypadku zastosowania terapii GUS w porównaniu z tymi, u których zastosowano TIL.

Z kolei wyniki zaprezentowane w publikacji *Sbidian 2021* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy GUS i TIL w zakresie uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75 oraz istotną statystycznie przewagę GUS nad TIL w odniesieniu do uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy GUS i TIL w ramach oceny IGA 0/1, oceny jakości życia oraz oceny bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem).

---

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 32.**

**Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem TIL**

Publikacja	Metodyka, OBS	Porównanie	Punkty końcowe						
			PASI 75	PASI 90	PASI 100	IGA 0/1	QoL*	AEs (ogółem)	SAEs (ogółem)
<i>Armstrong 2021</i>	NMA, 10-16 tyg.	GUS vs TIL 100	OR (95%CrI) 3,37 (2,35; 4,86)	OR (95%CrI) 3,13 (2,22; 4,45)	OR (95%CrI) 3,45 (2,36; 5,11)	b/d	b/d	b/d	b/d
		GUS vs TIL 200	OR (95%CrI) 3,03 (2,10; 4,35)	OR (95%CrI) 2,82 (1,99; 3,98)	OR (95%CrI) 3,05 (2,09; 4,48)				
<i>Sbidian 2021*</i>	NMA, 8-24 tyg.	GUS vs TIL 100 i 200	RR (95%CI) 1,14 (0,88; 1,49)	RR (95%CI) 1,36 (1,05; 1,76)	b/d	RR (95%CI) 1,22 (0,84; 1,79)	RR (95%CI) 0,11 (-0,31; 0,53)	RR (95%CI) 1,11 (0,95; 1,29)	RR (95%CI) 1,13 (0,44; 2,91)

\*w przypadku przeglądu systematycznego *Sbidian 2021* w wynikach uwzględniono w większości skalę DLQI, jednak włączono również wyniki uzyskane w innych skalach

### 6.1.2. Wyniki analizy MAIC

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikację *Van Sanden 2020*, na podstawie której dokonano porównania pośredniego GUS względem TIL wykorzystując metodykę MAIC.

Analiza MAIC została oparta na wynikach badań randomizowanych. Dla GUS włączono badania *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* a dla TIL wykorzystano wyniki z badań *re-SURFACE-1* i *re-SURFACE-2*. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni i 28 tygodni<sup>17</sup>.

Opis metodyki i charakterystyki populacji chorych uwzględnionych w analizie przedstawiono w załączniku (rozdział 16.8).

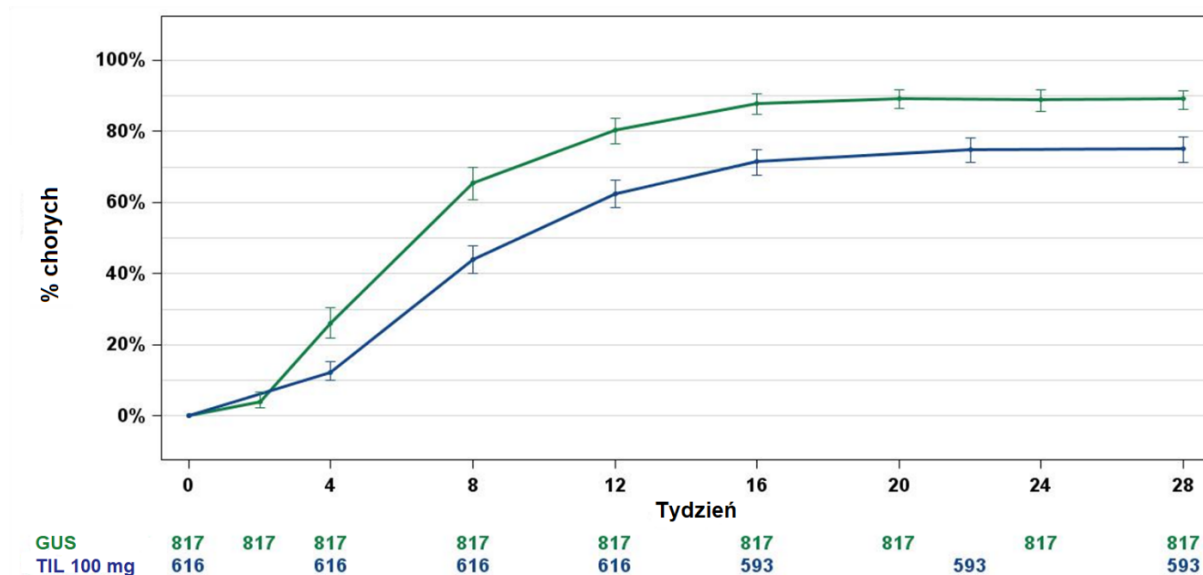
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe dla odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 na leczenie GUS i TIL w czasie do 28 tygodni. Bez względu na analizowaną dawkę TIL, już od 4 tygodnia widoczna jest wyższa skuteczność GUS w porównaniu do TIL. Trend ten utrzymuje się przez cały okres obserwacji.

---

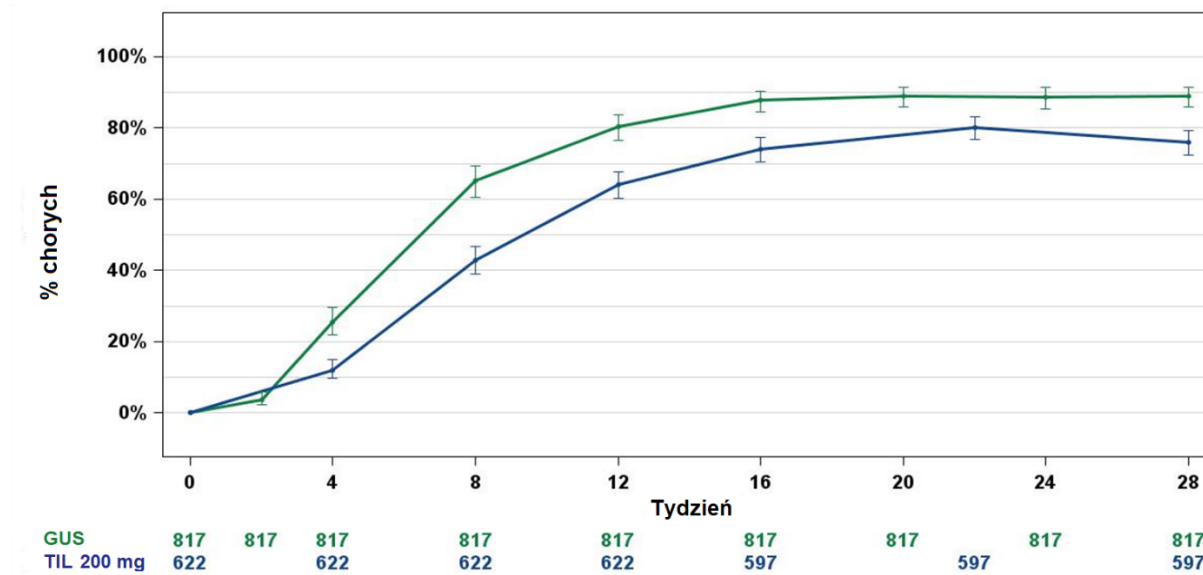
<sup>17</sup> Zgodnie z zapisami zawartymi w *ChPL Tremfya*®, ocena skuteczności terapii guselkumabem i przerwanie leczenia w przypadku jej braku powinny nastąpić po 16 tygodniach. Z kolei analogiczna ocena dla tyltrakizumabu, zgodnie z zapisami zawartymi w *ChPL Ilumetri*®, powinna nastąpić po 28 tygodniach.

---

**Rysunek 10.**  
Porównanie częstości występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 28. tygodnia terapii u chorych leczonych GUS oraz TIL 100 mg



**Rysunek 11**  
Porównanie częstości występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 28. tygodnia terapii u chorych leczonych GUS oraz TIL 200 mg



### 6.1.2.1. PASI 75, PASI 90 i PASI 100

Wyniki analizy MAIC dotyczące porównania GUS względem TIL w odniesieniu do odsetków chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75, PASI 90 i PASI 100 wskazują jednoznacznie na znamienne statystycznie wyższą skuteczność guselkumabu w porównaniu do tyldrakizumabu w czasie zarówno 12., jak i 28. tygodni. Uzyskane wyniki są również zbieżne dla obydwu dawek TIL.

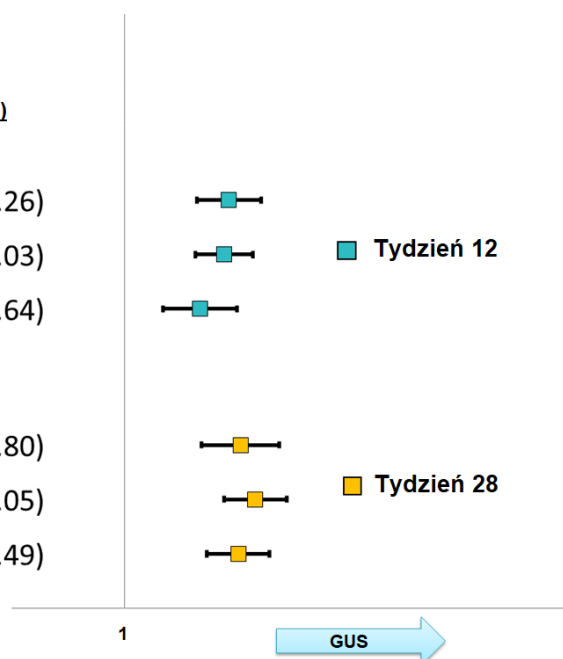
Szczegółowe dane dotyczące liczby chorych, u których odnotowano odpowiedzi PASI 75, 90 oraz 100 a także obliczone parametry OR znajdują się na rysunku poniżej.

#### Rysunek 12

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75, 90 i 100 dla porównania GUS i TIL 100 mg w czasie 12. i 28. tygodni

#### GUS vs TIL 100 mg

	<u>Odsetek odpowiedzi (%)</u>		<u>OR (95% CI)</u>
	GUS	TIL 100 mg	
PASI 75	80.4	62.5	2.47 (1.87; 3.26)
PASI 90	57.8	36.7	2.37 (1.85; 3.03)
PASI 100	22.5	13.1	1.92 (1.40; 2.64)
PASI 75	89.1	75.0	2.73 (1.95; 3.80)
PASI 90	77.0	51.9	3.10 (2.37; 4.05)
PASI 100	43.5	22.4	2.67 (2.04; 3.49)

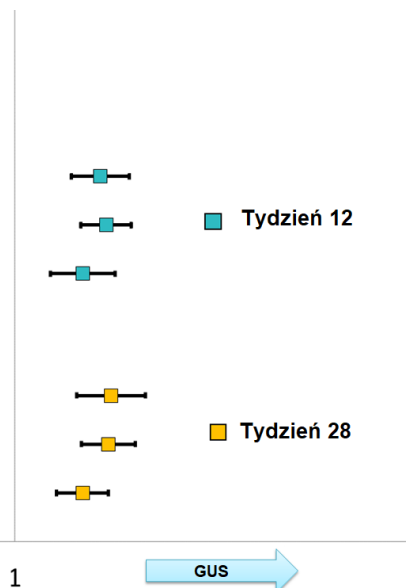


### Rysunek 13

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75, 90 i 100 dla porównania GUS i TIL 200 mg w czasie 12. i 28. tygodni

#### GUS vs TIL 200 mg

	Odsetek odpowiedzi (%)		OR (95% CI)
	GUS	TIL 200 mg	
PASI 75	80.3	64.0	2.29 (1.74; 3.03)
PASI 90	57.7	36.0	2.42 (1.90; 3.09)
PASI 100	22.2	12.9	1.93 (1.41; 2.64)
PASI 75	88.9	75.9	2.54 (1.82; 3.53)
PASI 90	76.5	56.8	2.48 (1.90; 3.22)
PASI 100	43.5	28.5	1.93 (1.50; 2.48)



## 6.2. Porównanie guselkumabu względem adalimumabu – porównanie pośrednie

Podstawowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie dla porównania GUS względem ADA stanowią wyniki porównania bezpośredniego. Dodatkowo przedstawiono wyniki pochodzące ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z NMA.

Na podstawie tych dokumentów należy wnioskować o jednoznacznej przewadze GUS nad ADA w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, zarówno w okresie obserwacji 10-16 tygodni, jak i w okresie 48-56 tygodni. W publikacji *Sbidian 2021*, w której wyniki analizowano dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie przewagę GUS nad ADA odnotowano również dla częstości występowania wyniku 0/1 w skali PGA. W odniesieniu do oceny jakości życia nie wykazano różnicy pomiędzy grupami.

Analiza bezpieczeństwa była przedmiotem analizy w opracowaniach *Sbidian 2021* i *Armstrong 2022*, odpowiednio w okresie obserwacji 8-24 tyg. oraz 48-56 tyg. W obydwu przypadkach częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**

**Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem ADA**

Publikacja	Metodyka, OBS	Punkty końcowe						
		PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA 0/1	QoL*	AEs (ogółem)	SAEs (ogółem)
Porównanie GUS vs ADA								
<i>Armstrong 2021</i>	NMA, 10-16 tyg.	OR (95%CrI) 2,64 (2,05; 3,45)	OR (95%CrI) 2,46 (1,94; 3,14)	OR (95%CrI) 2,62 (2,04; 3,39)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Sbidian 2021</i>	NMA, 8-24 tyg.	RR (95%CI) 1,22 (1,10; 1,35)	RR (95%CI) 1,43 (1,32; 1,56)	b/d	RR (95%CI) 1,26 (1,05; 1,51)	RR (95%CI) -0,21 (-0,50; 0,08)	RR (95%CI) 0,98 (0,88; 1,09)	RR (95%CI) 0,93 (0,53; 1,63)
<i>Armstrong 2021</i>	NMA, 48-52 tyg.	OR (95%CrI) 3,70 (2,78; 4,92)	OR (95%CrI) 3,36 (2,56; 4,42)	OR (95%CrI) 3,31 (2,50; 4,42)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Armstrong 2022</i>	NMA, 48-56 tyg.	OR (95%CrI) 3,59 (2,70; 4,76)	OR (95%CrI) 3,30 (2,52; 4,33)	OR (95%CrI) 3,26 (2,46; 4,35)	b/d	b/d	OR (95%CrI) 0,97 (0,68; 1,37)	OR (95%CrI) 1,08 (0,52; 2,26)
<i>Blauvelt 2022</i>	NMA, 52 tyg.	b/d	RR (95%CrI) 1,48 (1,32; 1,64)	RR (95%CrI) 1,95 (1,60; 2,31)	b/d	b/d	b/d	b/d

### 6.3. Porównanie guselkumabu względem infliksymabu

Wyniki NMA dla porównania guselkumabu względem infliksymabu zidentyfikowano w 3 opracowaniach *Armstrong 2021*, *Sbidian 2021* oraz *Blauvelt 2022*.

Dane przedstawione w publikacji *Armstrong 2021* dla okresu obserwacji wynoszącego 10-16 tygodni wskazują na przewagę GUS nad INF w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100. Na podstawie wyników z publikacji *Sbidian 2021* można wnioskować o braku znamienych statystycznie różnic pomiędzy GUS i INF w odniesieniu do PASI 75 i PASI 90, jak również PGA 0/1 i jakości życia w czasie 8-24 tygodni, jednak warto podkreślić, że wartości parametru RR dla każdego z tych punktów końcowych świadczą na korzyść GUS. W publikacji *Blauvelt 2022* zaprezentowano jedynie wynik porównania dla PASI 90, który świadczy o przewadze GUS nad INF w czasie 52 tygodni.

Ocenę bezpieczeństwa dla porównania GUS względem INF przeprowadzono tylko w ramach opracowania *Sbidian 2021*. Uzyskane wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zarówno zdarzeń, jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem INF**

Publikacja	Metodyka, OBS	Punkty końcowe						
		PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA 0/1	QoL*	AEs (ogółem)	SAEs (ogółem)
Porównanie GUS vs INF								
<i>Armstrong 2021</i>	NMA, 10-16 tyg.	OR (95%CrI) 1,47 (1,01; 2,14)	OR (95%CrI) 1,41 (1,01; 1,99)	OR (95%CrI) 1,43 (1,01; 2,04)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Sbidian 2021</i>	NMA, 8-24 tyg.	RR (95%CI) 1,47 (0,94; 2,30)	RR (95%CI) 1,97 (0,81; 4,80)	b/d	RR (95%CI) 1,37 (0,79; 2,37)	RR (95%CI) -0,07 (-0,45; 0,32)	RR (95%CI) 1,13 (0,98; 1,31)	RR (95%CI) 1,23 (0,51; 3,02)
<i>Blauvelt 2022</i>	NMA, 52 tyg.	b/d	RR (95%CrI) 1,39 (1,24; 1,55)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d



## 6.4. Porównanie guselkumabu względem etanerceptu

Wyniki metaanaliz sieciowych dla porównania GUS względem ETA zidentyfikowano w ramach opracowań *Armstrong 2021*, *Armstrong 2022*, *Blauvelt 2022* oraz *Sbidian 2021*.

Uzyskane dane wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad ETA w odniesieniu do uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 we wszystkich okresach obserwacji poddanych analizie. Dodatkowo, na podstawie wyniku pochodzącego z publikacji *Sbidian 2021* można wnioskować o przewadze GUS nad ETA również w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku 0/1 w skali PGA. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny jakości życia.

Ocena bezpieczeństwa dla analizowanego porównania została przeprowadzona tylko w opracowaniu *Sbidian 2021*. Wyniki wskazują na porównywalne profile bezpieczeństwa GUS i ETA w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem ETA**

Publikacja	Metodyka, OBS	Punkty końcowe						
		PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA 0/1	QoL*	AEs (ogółem)	SAEs (ogółem)
Porównanie GUS vs ETA								
<i>Armstrong 2021</i>	NMA, 10-16 tyg.	OR (95%CrI) 8,65 (6,27; 12,12)	OR (95%CrI) 8,43 (6,11; 11,82)	OR (95%CrI) 11,54 (7,90; 17,12)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Sbidian 2021</i>	NMA, 8-24 tyg.	RR (95%CI) 1,51 (1,24; 1,85)	RR (95%CI) 2,37 (2,08; 2,71)	b/d	RR (95%CI) 1,53 (1,19; 1,97)	RR (95%CI) -0,15 (-0,49; 0,19)	RR (95%CI) 0,94 (0,84; 1,04)	RR (95%CI) 1,10 (0,59; 2,05)
<i>Armstrong 2021</i>	NMA, 48-52 tyg.	OR (95%CrI) 6,51 (4,44; 9,61)	OR (95%CrI) 5,88 (4,08; 8,50)	OR (95%CrI) 6,05 (4,15; 8,89)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Armstrong 2022</i>	NMA, 48-56 tyg.	OR (95%CrI) 6,23 (4,26; 9,17)	OR (95%CrI) 5,70 (3,97; 8,25)	OR (95%CrI) 5,88 (4,04; 8,64)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Blauvelt 2022</i>	NMA, 52 tyg.	b/d	RR (95%CrI) 2,13 (1,84; 2,41)	RR (95%CrI) 4,11 (3,02; 5,20)	b/d	b/d	b/d	b/d

## 6.5. Porównanie guselkumebu względem certolizumabu pegol

Metaanaliza sieciowa z uwzględnieniem porównania guselkumabu względem certolizumabu pegol została zaprezentowana w publikacjach *Armstrong 2021*, *Blauvelt 2022* i *Sbidian 2021*.

Wyniki pochodzące z opracowania *Armstrong 2021* wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad CERT w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 10-16 tygodni (wyniki były spójne dla obydwu dawek CERT). Przewagę GUS nad CERT odnotowano również dla PASI 90 w czasie 52 tygodni na podstawie publikacji *Blauvelt 2022*.

Wyniki NMA przedstawione w ramach publikacji *Sbidian 2021* wskazują na znamiennej statystycznie przewagę GUS nad CERT w odniesieniu do PASI 90 oraz wyraźną przewagę w odniesieniu do PASI 75. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnic pomiędzy GUS i CERT w zakresie PGA 0/1 oraz oceny jakości życia w czasie 8-24 tygodnie.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w czasie 8-24 tygodnie, której wyniki przedstawiono w publikacji *Sbidian 2021* wskazuje na brak różnic pomiędzy GUS i CERT.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem CERT**

Publikacja	Metodyka, OBS	Porównanie	Punkty końcowe						
			PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA 0/1	QoL*	AEs (ogółem)	SAEs (ogółem)
<i>Armstrong 2021</i>	NMA, 10-16 tyg.	GUS vs CERT 400	OR (95%CrI) 2,00 (1,39; 2,86)	OR (95%CrI) 1,89 (1,35; 2,63)	OR (95%CrI) 1,95 (1,37; 2,78)	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>Sbidian 2021</i>	NMA, 8-24 tyg.	GUS vs CERT 400	RR (95%CI) 1,27 (0,97; 1,67)	RR (95%CI) 1,90 (1,40; 2,58)	b/d	RR (95%CI) 1,13 (0,72; 1,79)	RR (95%CI) -0,22 (-0,69; 0,24)	RR (95%CI) 1,02 (0,87; 1,19)	RR (95%CI) 1,26 (0,45; 3,54)
<i>Blauvelt 2022</i>	NMA, 52 tyg.	GUS vs CERT 400	b/d	RR (95%CrI) 1,56 (1,35; 1,78)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d

## 7. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu

Wyniki dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie wyników uzyskanych z badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* w czasie do 252 tygodni.

Analiza wyników dotyczących skuteczności w czasie 252 tygodni została opracowana na podstawie publikacji *Reich 2021* a analiza bezpieczeństwa na podstawie publikacji *Blauvelt 2021*. Dodatkowo, w celu zaprezentowania wyników w możliwie najdłuższym okresie obserwacji dla GUS, do analizy włączono publikację *Griffiths 2022* (dotyczy badania *VOYAGE 1*), w której zaprezentowano dane dla odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie 204 tygodni.

Wyniki analiz przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 7.1. Ocena skuteczności w czasie do 252 tygodni

Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji *Reich 2021* dotyczącej długookresowej skuteczności leczenia guselkumabu w badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*.

Oceny skuteczności GUS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie:**
  - oceniana w skali PASI (PASI 90 oraz PASI 100);
- **aktywność choroby:**
  - zmiana nasilenia choroby w skali IGA (IGA-0/1 oraz IGA 0);
- **ocena jakości życia:**
  - oceniana w skali DLQI;
  - oceniana w skali PSSD;
  - oceniana w skali SF-36;
  - ocena w skali HADS (HADS-A oraz HADS);
  - ocena w skali WLQ.

Wyniki dla powyższych punktów końcowych przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 252 tygodnie. W przypadku badania *VOYAGE 2* wyniki prezentowano dla okresu obserwacji od 100. do 252. tygodnia, co wynika z konstrukcji badania (szczegółowe dane dotyczące konstrukcji badania przedstawiono w rozdziale 3.6.2.1).

Szczegółowe wyniki analizy długookresowej skuteczności dla GUS przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 7.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

### 7.1.1.1. PASI 75

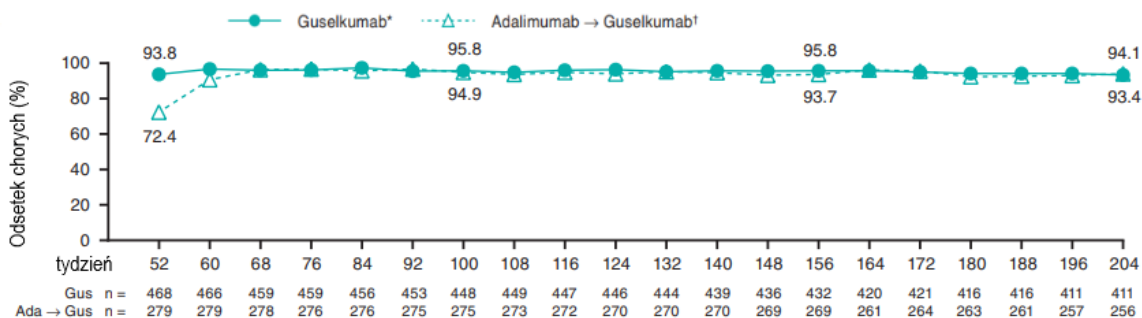
W publikacji *Reich 2021* zawierającej skumulowane wyniki badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* nie przedstawiono danych dla PASI 75 w czasie 252 tygodni. Zidentyfikowano publikację *VOYAGE 1 (Griffiths 2022)*, w której wynik ten został zaprezentowany dla okresu obserwacji wynoszącego 204 tygodnie.

Zgromadzone wyniki wskazują, że korzystny efekt zdrowotny w postaci odpowiedzi PASI 75, osiągnięty przez chorych leczonych GUS i odnotowany w 52. tygodniu utrzymuje się na stałym poziomie aż do 204 tygodnia.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

#### Rysunek 14.

#### Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 w badaniu *VOYAGE 1*, wyniki do 204 tygodnia



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

†obejmuje chorych zrandomizowanych do grupy ADA na początku badania, u których w 52. tygodniu dokonano zmiany terapii na GUS

### 7.1.1.2. PASI 90

Długookresowa analiza wyników uzyskanych z badania *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* wskazuje, że odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 90 utrzymywał się do 252 tygodnia

na relatywnie zbliżonym poziomie. Nie zaobserwowano trendu wskazującego na utratę odpowiedzi w czasie.

W 48. tygodniu obserwacji w badaniu *VOYAGE 1* odpowiedź PASI 90 raportowano u 76,3% chorych z grupy GUS i 81,8% chorych z grupy PLC→GUS. W 52. tygodniu obserwacji odpowiedź PASI 90 raportowano u 79,7% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 50,5% z grupy ADA→GUS. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w grupie ADA→GUS osiągnęła wartości obserwowane w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) ok. 68. tygodnia.

Od 68. tygodnia obserwacji obserwowana częstość występowania odpowiedzi PASI 90 utrzymywała się na stałym poziomie (ok. 82,0%) w obu ocenianych grupach.

W 252. tygodniu odpowiedź PASI 90 raportowano u 84,1% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 82,5% chorych z grupy ADA→GUS.

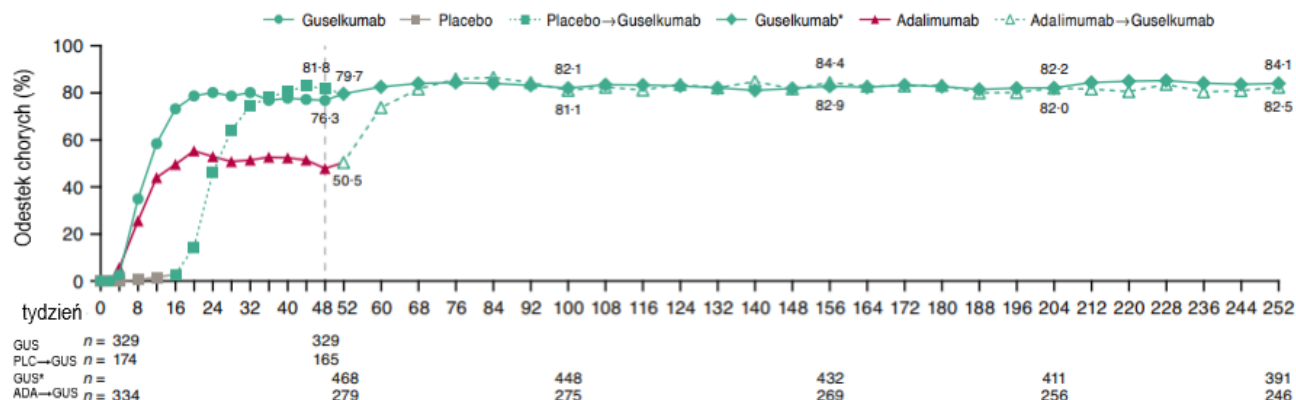
W badaniu *VOYAGE 1* częstość występowania odpowiedzi na leczenie wyrażonej jako PASI 90 utrzymywała się do 252. tygodnia obserwacji.

Wskaźniki odpowiedzi PASI 90 odpowiednio dla metody TFR (analiza pierwotna, imputacja oparta na niepowodzeniu leczenia, ang. *treatment failure rules method*) i OBS (imputacja oparta na przeniesieniu ostatniej obserwacji, ang. *observed method*) oraz metody NRI (imputacja oparta na braku odpowiedzi na leczenie, ang. *nonresponder imputation method*) w grupie GUS wyniosły odpowiednio 84,1%, 86,6% i 66,6%.

Szczegółowe dane zobrazowano na rysunkach poniżej.

**Rysunek 15.**

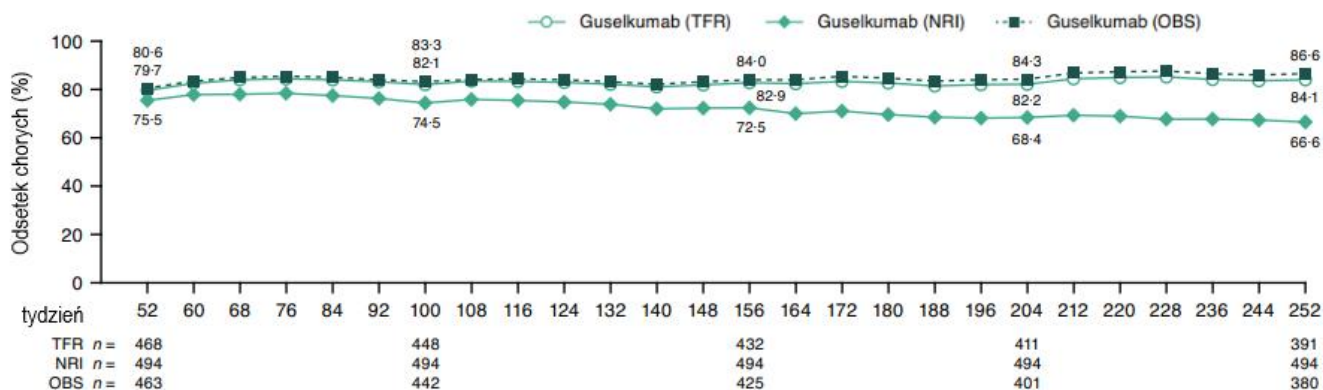
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

**Rysunek 16.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych**



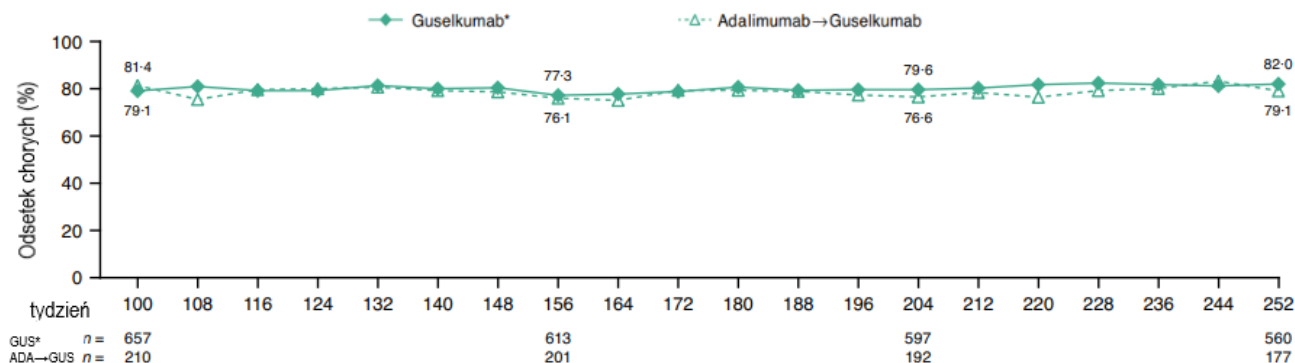
W badaniu VOYAGE 2 w czasie od 100. do 252. tygodnia częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 90 utrzymywała się na względnie stałym poziomie począwszy od tygodnia 100. (81,4% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 79,1% w grupie ADA→GUS), aż do tygodnia 252. (82,0% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 79,1% w grupie ADA→GUS).

Szczegóły przedstawiono poniżej.



**Rysunek 17.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

**7.1.1.3. PASI 100**

W 48. tygodniu obserwacji w badaniu VOYAGE 1 odpowiedź PASI 100 raportowano u 50,3% chorych z grupy GUS oraz 47,4% chorych z grupy PLC→GUS. W 52. tygodniu obserwacji odpowiedź PASI 100 raportowano u 49,1% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 24,0% z grupy ADA→GUS. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w grupie ADA→GUS osiągnęła wartości obserwowane w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) ok. 76. tygodnia obserwacji.

Począwszy od 76. tygodnia obserwowana częstość występowania odpowiedzi PASI 100 utrzymywała się na stałym poziomie (ok. 52,0%) w obu ocenianych grupach.

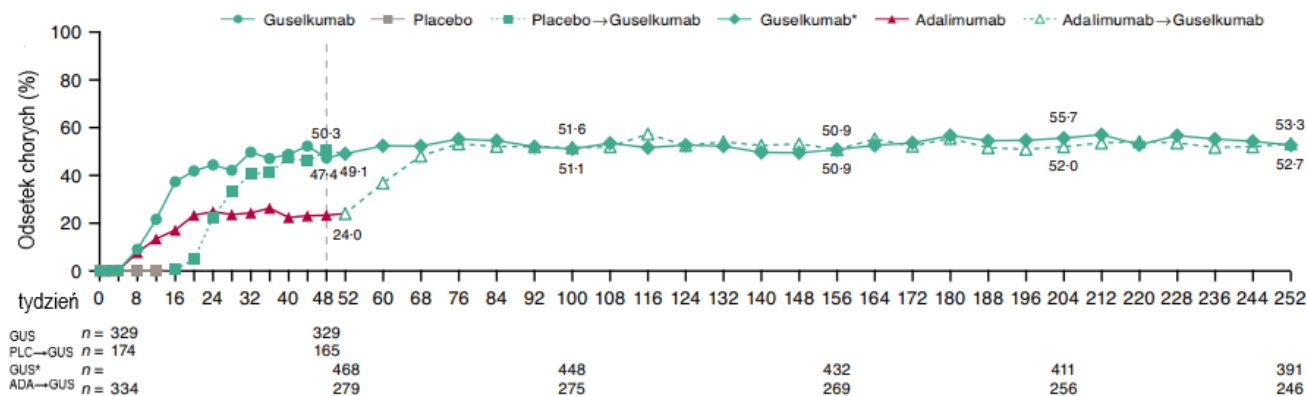
W 252. tygodniu odpowiedź PASI 100 raportowano u 53,3% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 52,7% chorych z grupy ADA→GUS.

W badaniu VOYAGE 1 częstość występowania odpowiedzi klinicznej wyrażonej jako PASI 100 utrzymywała się do 252. tygodnia obserwacji a wyniki były spójne, niezależnie od zastosowanej metody imputacji danych zastosowanej do uzupełnienia brakujących danych.

Wskaźniki odpowiedzi PASI 100 w 252. tygodniu w grupie GUS wyniosły odpowiednio 52,7%, 54,2% i 41,7% dla metody TFR i OBS oraz metody NRI.

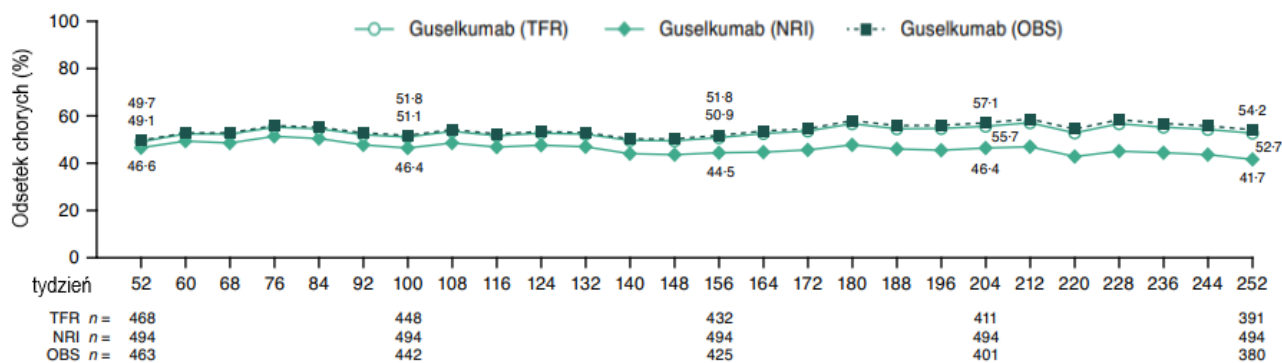
Szczegóły zaprezentowano na rysunkach poniżej.

**Rysunek 18.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

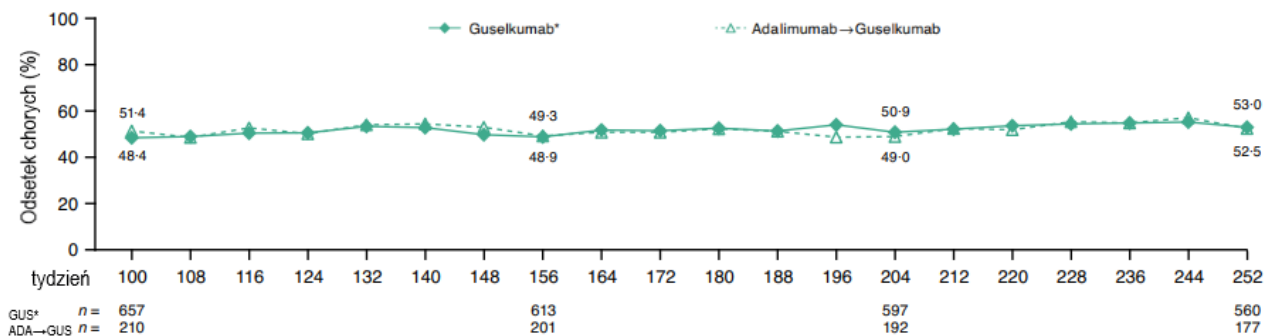
**Rysunek 19.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych**



W badaniu VOYAGE 2 w czasie obserwacji do 100. do 252. tygodnia częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 100 utrzymywała się na względnie stałym poziomie począwszy od tygodnia 100. (48,4% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 51,4% w grupie ADA→GUS), aż do tygodnia 252. (52,5% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 53,0% w grupie ADA→GUS).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 20.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

**7.1.1.4. Ocena bezwzględnej wartości PASI**

W czasie w badaniu VOYAGE 1, w celu oceny efektu ciągłego leczenia guselkumabem, bezwzględne wartości odpowiedzi PASI przeanalizowano z wykorzystaniem metodą TFR.

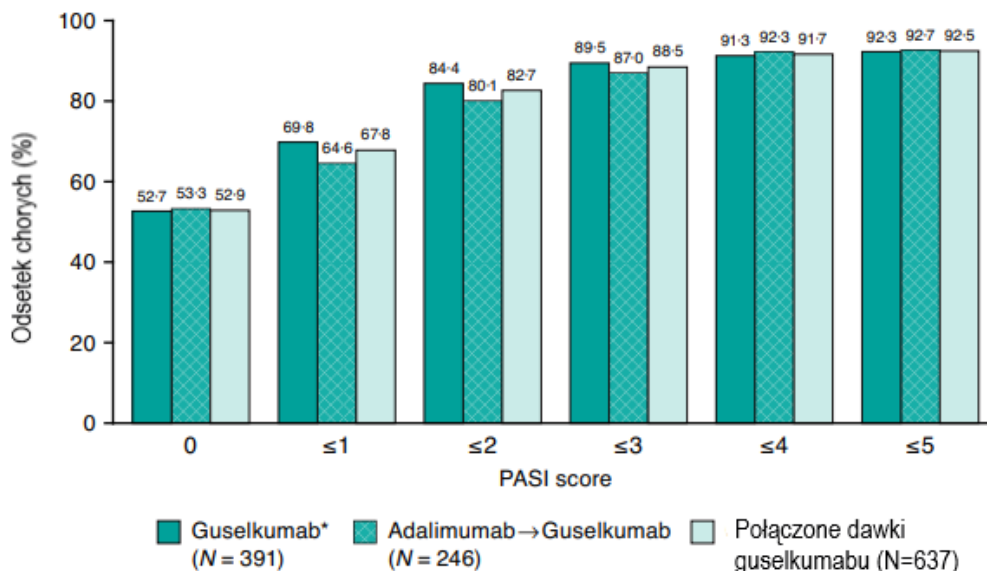
Pod koniec badania (tydzień 252.) 52,7% chorych osiągnęło bezwzględny wynik PASI=0 (brak zmian), 69,8% osiągnęło PASI ≤1, 69,8% osiągnęło PASI ≤2, 89,5% osiągnęło PASI ≤3, 91,3% osiągnęło ≤4, natomiast 92,3% chorych osiągnęło PASI ≤5 w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS).

W grupie chorych z grupy ADA→GUS bezwzględne wyniki odpowiedzi PASI w 252. tygodniu były zbliżone z obserwowanymi w grupie GUS. Dodatkowo, jak wskazali autorzy publikacji wskaźniki te utrzymywały się w czasie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Rysunek 21.**

**Liczba chorych, u których odnotowano osiągnięcie bezwzględnych wyników oceny w skali PASI w badaniu VOYAGE 1, wyniki w 252 tygodniu**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

## 7.1.2. Aktywność choroby

### 7.1.2.1. IGA 0/1

W 48. tygodniu obserwacji w badaniu VOYAGE 1 wynik IGA 0/1 raportowano u 80,5% chorych z grupy GUS oraz 89,1% chorych z grupy PLC→GUS. Następnie w 52. tygodniu obserwacji wynik IGA 0/1 raportowano u 84,6%% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 60,4% z grupy ADA→GUS. Częstość występowania wyniku IGA 0/1 w grupie ADA→GUS osiągnęła wartości obserwowane w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) ok. 60. tygodnia obserwacji.

Począwszy od 60. tygodnia obserwowana częstość występowania wyniku IGA 0/1 utrzymywała się na stałym poziomie (ok. 83,0%) w obu ocenianych grupach.

W 252. tygodniu wynik IGA 0/1 raportowano u 82,9% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 82,4% chorych z grupy ADA→GUS.

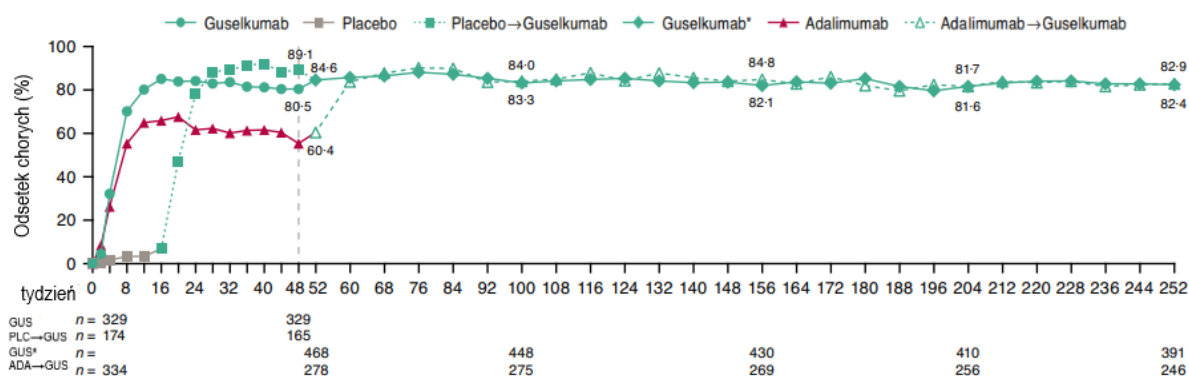
W badaniu VOYAGE 1 częstość występowania wyniku IGA 0/1 utrzymywała się na względnie stałym poziomie do 252. tygodnia obserwacji a wyniki były zasadniczo spójne, niezależnie od zastosowanej metody imputacji danych zastosowanej do uzupełnienia brakujących danych.

Wynik IGA 0/1 w 252. tygodniu w grupie GUS wyniosły odpowiednio 82,4%, 84,7% i 65,2% dla metody TFR (analiza pierwotna, imputacja oparta na niepowodzeniu leczenia, ang. *treatment failure rules method*) i OBS (imputacja oparta na przeniesieniu ostatniej obserwacji, ang. *observed method*) oraz metody NRI (imputacja oparta na braku odpowiedzi na leczenie, ang. *nonresponder imputation method*).

Szczegóły przedstawiono na rysunkach poniżej.

### Rysunek 22.

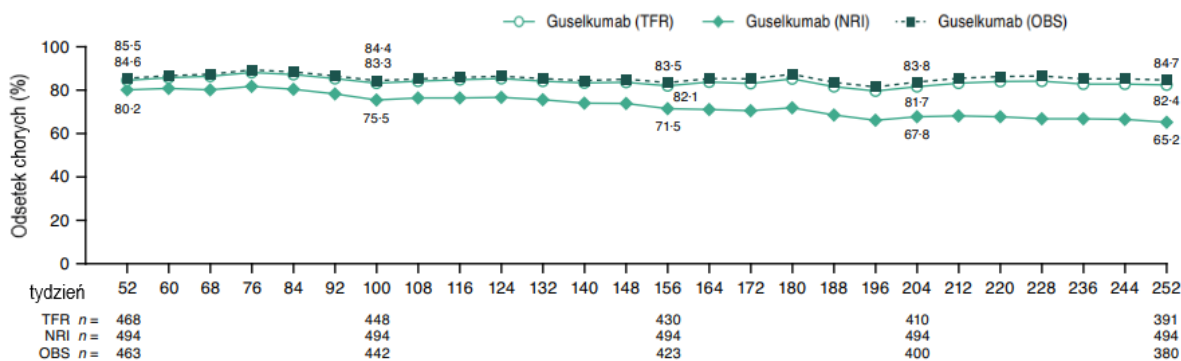
#### Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

### Rysunek 23.

#### Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych

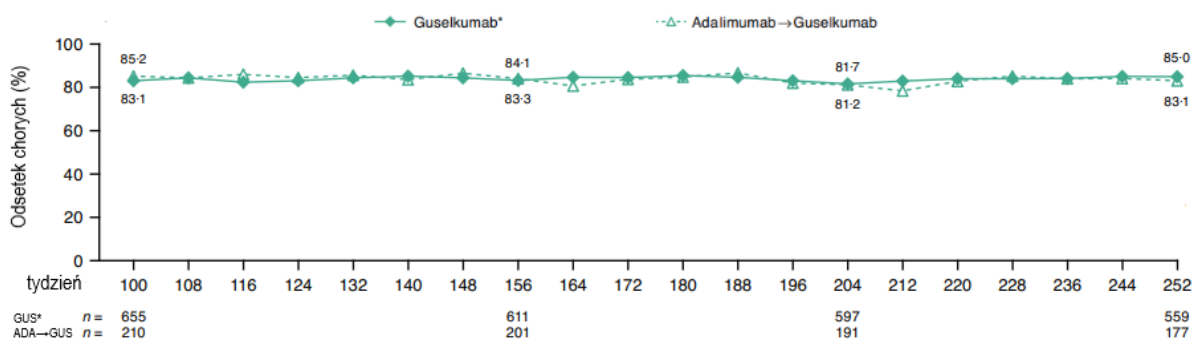


W badaniu VOYAGE 2 w czasie obserwacji do 100. do 252. tygodnia częstość osiągnięcia przez chorych wyniku IGA 0/1 utrzymywała się na względnie stałym poziomie począwszy od tygodnia 100. (83,1% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 85,2% w grupie ADA→GUS), aż do tygodnia 252. (85,0% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 83,1% w grupie ADA→GUS).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

#### Rysunek 24.

#### Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

#### 7.1.2.2. IGA 0

W 48. tygodniu obserwacji w badaniu VOYAGE 1 wynik IGA 0 raportowano u 50,5% chorych z grupy GUS oraz 56,4% chorych z grupy PLC→GUS. W 52. tygodniu obserwacji wynik IGA 0 raportowano u 53,6% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 27,3% z grupy ADA→GUS. Częstość występowania wyniku IGA 0 w grupie ADA→GUS osiągnęła wartości obserwowane w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) ok. 76. tygodnia obserwacji.

Począwszy od 76. tygodnia obserwowana częstość występowania wyniku IGA 0 utrzymywała się na stałym poziomie (ok. 54,0%) w obu ocenianych grupach.

W 252. tygodniu wynik IGA 0 raportowano u 55,3% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 54,7% chorych z grupy ADA→GUS.

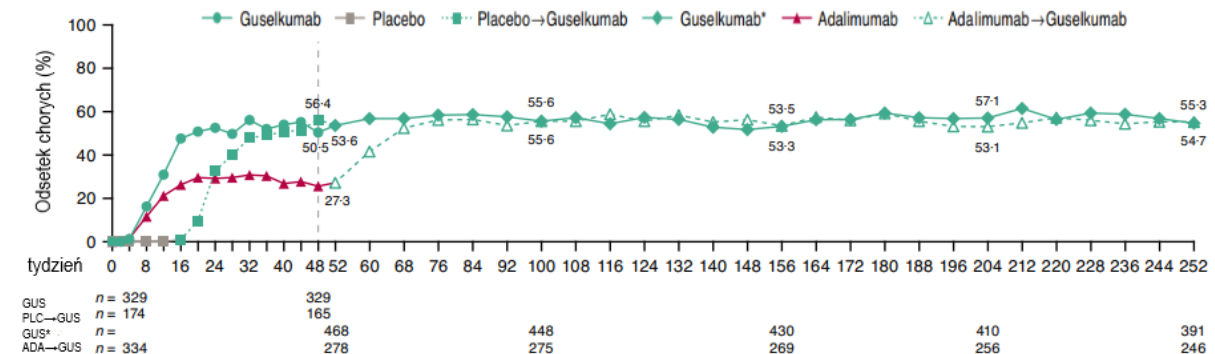
W badaniu VOYAGE 1 częstość występowania wyniku IGA 0 utrzymywała się na względnie stałym poziomie do 252. tygodnia obserwacji a wyniki były spójne, niezależnie od zastosowanej metody imputacji danych zastosowanej do uzupełnienia brakujących danych.

Wynik IGA 0 w 252. tygodniu w grupie GUS wyniosły odpowiednio 54,7%, 56,3% i 43,3% dla metody TFR (analiza pierwotna, imputacja oparta na niepowodzeniu leczenia, ang. *treatment failure rules method*) i OBS (imputacja oparta na przeniesieniu ostatniej obserwacji, ang. *observed method*) oraz metody NRI (imputacja oparta na braku odpowiedzi na leczenie, ang. *nonresponder imputation method*).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

#### Rysunek 25.

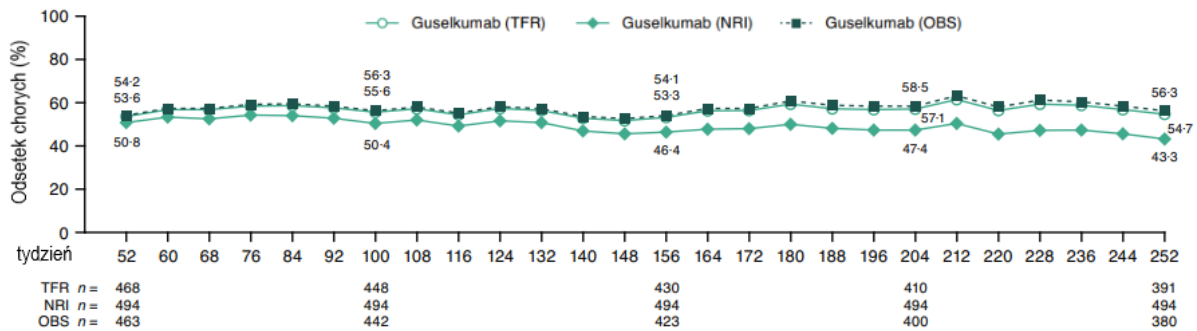
#### Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

**Rysunek 26.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych**



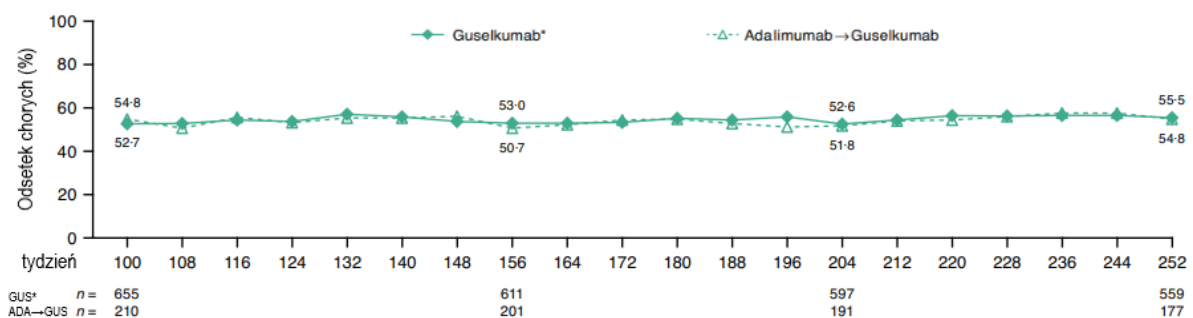
W badaniu VOYAGE 2 w czasie obserwacji do 100. do 252. tygodnia częstość osiągnięcia przez chorych wyniku IGA 0 utrzymywała się na względnie stałym poziomie począwszy od tygodnia 100. (52,7% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 54,8% w grupie ADA→GUS), aż do tygodnia 252. (55,5% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 54,8% w grupie ADA→GUS).

Zmiana leczenia z ADA na GUS nie miała wpływu na częstość osiągnięcia przez chorych wyniku IGA 0.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 27.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS



## 7.1.3. Ocena jakości życia

### 7.1.3.1. Ocena DLQI

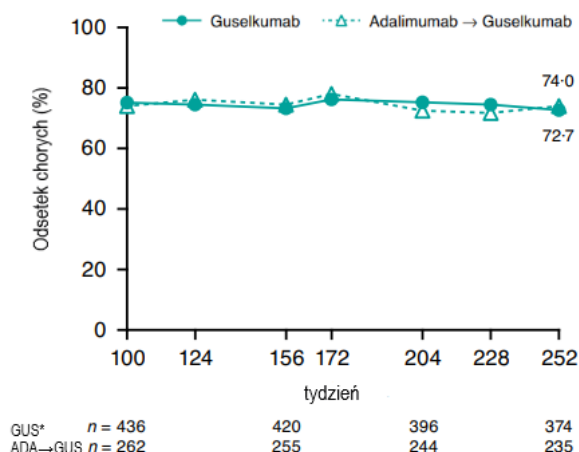
W badaniu *VOYAGE 1* wśród chorych leczonych GUS z wyjściowym wynikiem kwestionariusza DLQI >1 odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DLQI 0/1 (brak wpływu łuszczycy na życie chorego) w tygodniu 252. wynosił 74,0%. Podobny wynik obserwowano w 252. tygodniu w grupie ADA→GUS (72,7%).

Jak przedstawiono na poniższym wykresie częstość występowania wyniku DLQI 0/1 w obu grupach obserwowano na względnie stałym poziomie od 100. do 252. tygodnia obserwacji.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

#### Rysunek 28.

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź DLQI 0/1 w badaniu *VOYAGE 1*, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



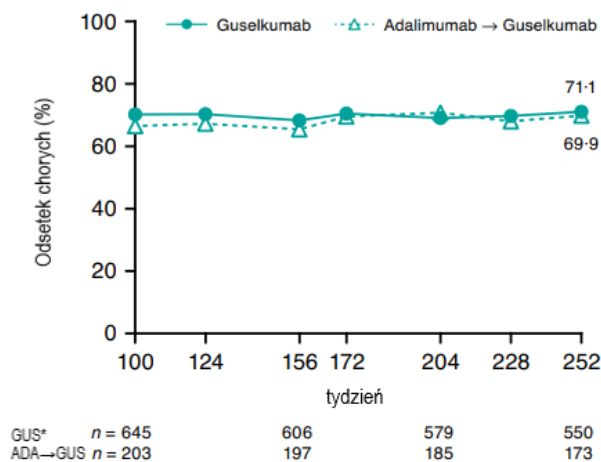
\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

W badaniu *VOYAGE 2* wśród chorych leczonych GUS z wyjściowym wynikiem kwestionariusza DLQI >1 odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik DLQI 0/1 (brak wpływu łuszczycy na życie chorego) w tygodniu 252. wynosił 71,1%. Podobny wynik obserwowano w 252. tygodniu w grupie ADA→GUS (69,9%).

Jak przedstawiono na poniższym rysunku częstość występowania wyniku DLQI 0/1 w obu grupach obserwowano na stałym poziomie od 100. do 252. tygodnia obserwacji.

**Rysunek 29.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź DLQI 0/1 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

**7.1.3.2. Ocena PSSD**

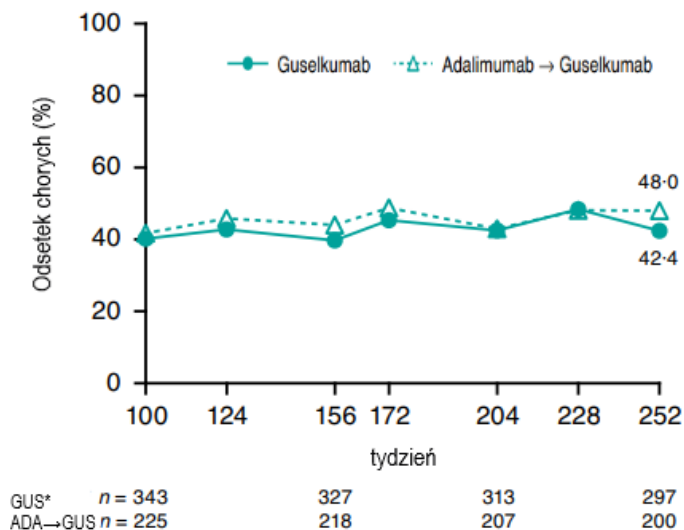
W badaniu VOYAGE 1 w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC->GUS) sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów podmiotowych) raportowano z częstością 40,2% i 42,4% odpowiednio w tygodniu 100. i tygodniu 252.

W 252. tygodniu obserwacji sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów podmiotowych) w grupie ADA->GUS raportowano u 48,0% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 30.**

**Liczba chorych z wynikiem w skali objawów podmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



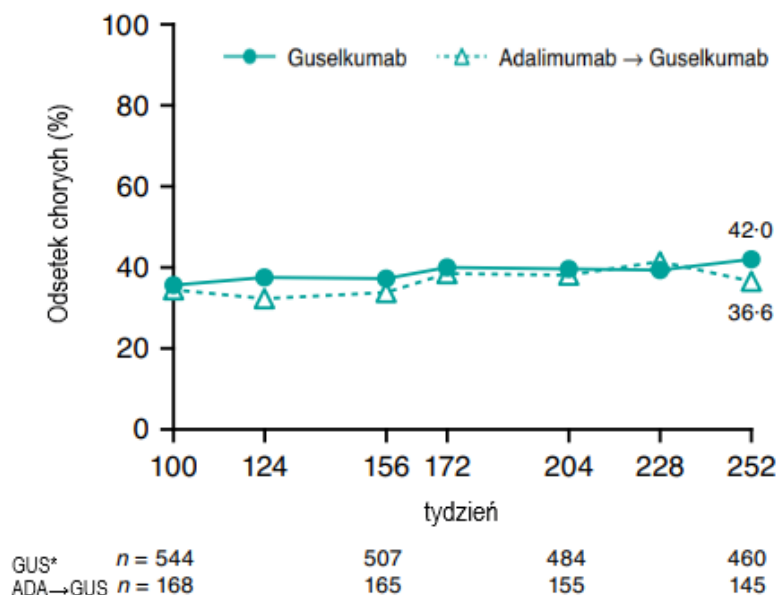
\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

W badaniu VOYAGE 2 w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów przedmiotowych) raportowano z częstotnością 35,7% i 42,0% odpowiednio w tygodniu 100. i tygodniu 252.

W 252. tygodniu obserwacji sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów przedmiotowych) w grupie ADA→GUS raportowano u 36,6% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 31.**  
**Liczba chorych z wynikiem w skali objawów przedmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



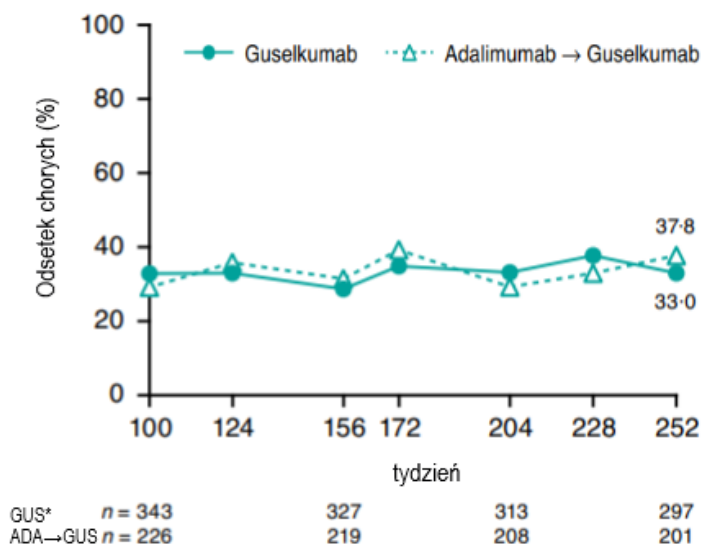
\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

W badaniu VOYAGE 1 w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów przedmiotowych) raportowano z częstością 32,9% i 33,0% odpowiednio w tygodniu 100. i tygodniu 252.

W 252. tygodniu obserwacji sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów przedmiotowych) w grupie ADA→GUS raportowano u 37,8% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 32.**  
**Liczba chorych z wynikiem w skali objawów przedmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



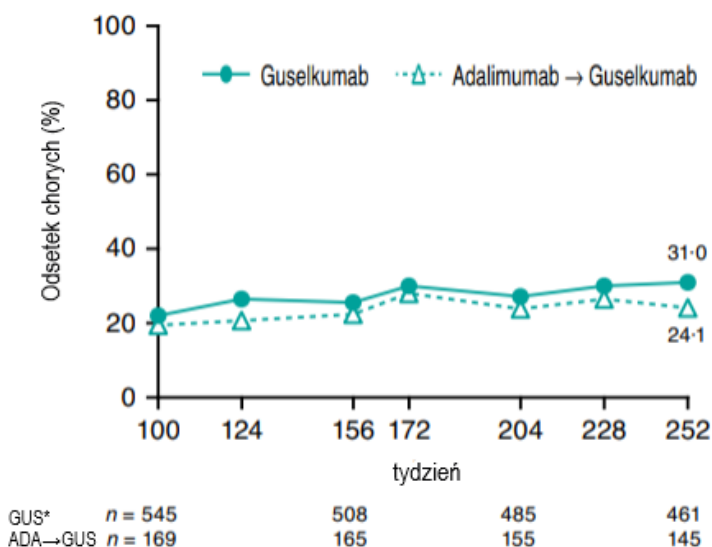
\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

W badaniu VOYAGE 2 w grupie GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów przedmiotowych) raportowano z częstością 22,0% i 31,0% odpowiednio w tygodniu 100. i tygodniu 252.

W 252. tygodniu obserwacji sumaryczny wynik PSSD 0 (brak objawów przedmiotowych) w grupie ADA→GUS raportowano u 24,1% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 33.**  
**Liczba chorych z wynikiem w skali objawów przedmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

### 7.1.3.3. Ocena SF-36

W badaniu VOYAGE 2 raportowano częstość występowania  $\geq 5$ -punktowej poprawy (klinicznie istotna poprawa wyniku) w kwestionariuszu SF-36 (komponent zdrowia fizycznego, PCS).

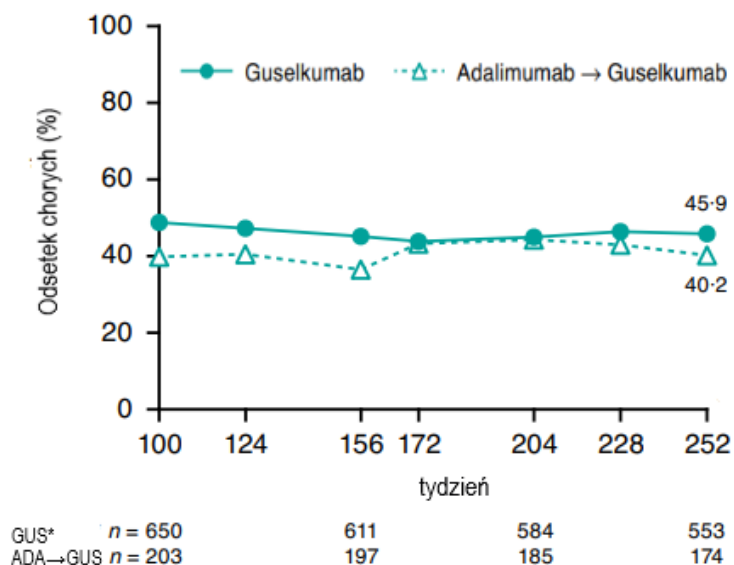
Osiągnięcie klinicznie istotnej poprawy wyniku względem wartości początkowych w grupie GUS raportowano u 48,8% i 45,9% chorych odpowiednio w 100. oraz 252. tygodniu.

W 252. tygodniu obserwacji  $\geq 5$ -punktową poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 (komponent zdrowia fizycznego) w grupie ADA→GUS raportowano u 40,2% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 34.**

**Liczba chorych, u których odnotowano  $\geq 5$  pkt. poprawę w SF-36 (komponent zdrowia fizycznego) w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

W badaniu VOYAGE 2 raportowano częstość występowania  $\geq 5$ -punktowej poprawy (klinicznie istotna poprawa wyniku) w kwestionariuszu SF-36 (komponent zdrowia psychicznego).

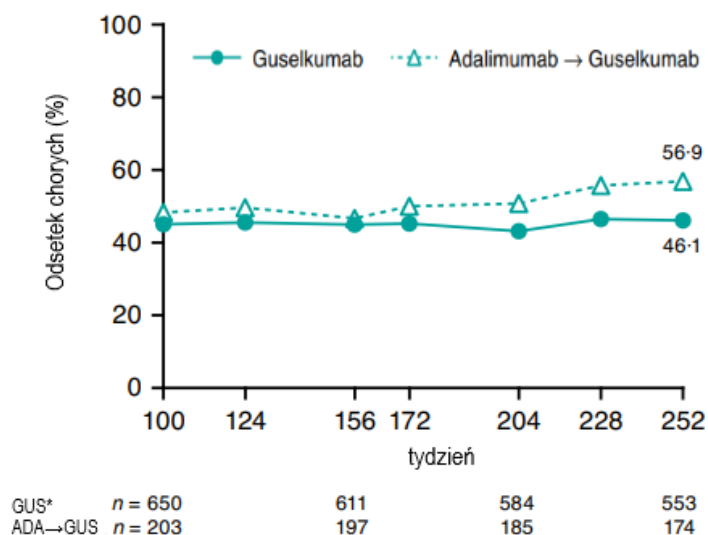
Osiągnięcie klinicznie istotnej poprawy wyniku względem wartości początkowych w grupie GUS raportowano u 45,1% i 46,1% chorych odpowiednio w 100. oraz 252. tygodniu.

W 252. tygodniu obserwacji  $\geq 5$ -punktową poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 (komponent zdrowia psychicznego) w grupie ADA→GUS raportowano u 56,9% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 35.**

**Liczba chorych, u których odnotowano  $\geq 5$  pkt. poprawę w SF-36 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

**7.1.3.4. Ocena HADS**

Częstość występowania wyniku HADS-A <8 (brak lęku) w grupie GUS (badanie VOYAGE 2) utrzymywała się na stałym poziomie od 100. tygodnia obserwacji (77,1%) do 252. tygodnia obserwacji (79,8%).

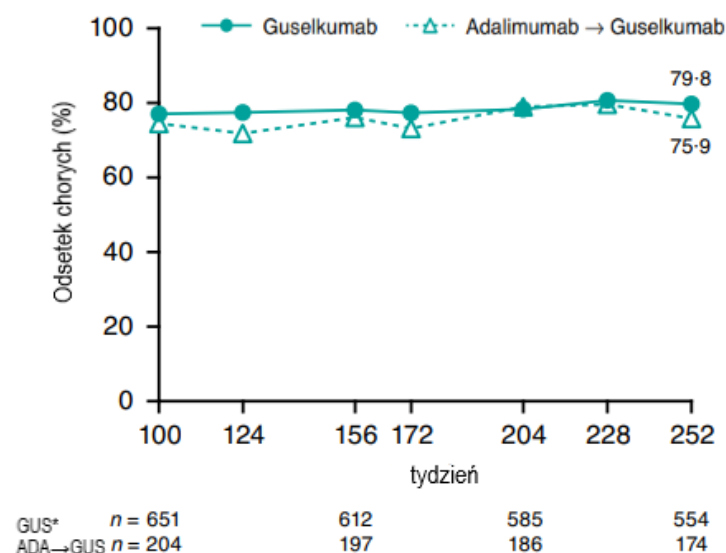
W 252. tygodniu obserwacji wynik HADS-A <8 (brak lęku) w grupie ADA→GUS raportowano u 75,9% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.



**Rysunek 36.**

**Liczba chorych, u których odnotowano wynik w skali HADS-A <8 (brak lęku) w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

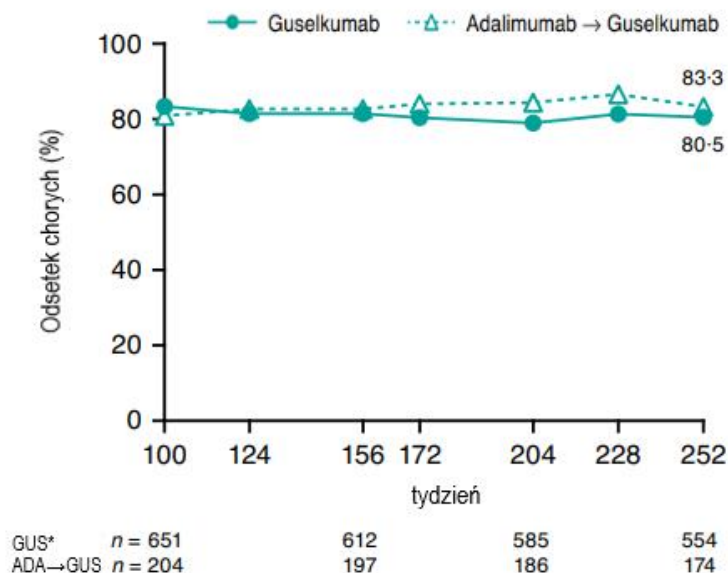
Również częstość występowania wyniku HADS-D <8 (brak depresji) w grupie GUS (badanie VOYAGE 2) utrzymywała się na stałym poziomie poczynając od 100. tygodnia obserwacji (83,4%) do 252. tygodnia obserwacji (80,5%).

W 252. tygodniu obserwacji wynik HADS-D <8 (brak lęku) w grupie ADA→GUS raportowano u 83,3% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 37.**

**Liczba chorych, u których odnotowano wynik w skali HADS-A <8 (brak depresji) w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

**7.1.3.5. Ocena WLQ**

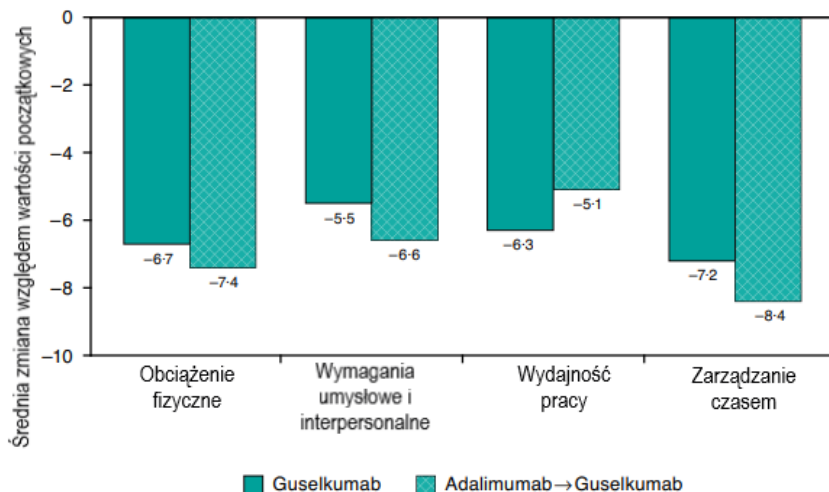
W badaniu VOYAGE 2 średnia zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza WLQ w 252. tygodniu (względem wartości początkowych) dla grupy GUS wynosiła -6,7 dla domeny „obciążenia fizyczne”, -5,5 dla domeny „wymagania umysłowe i interpersonalne”, -6,3 dla domeny „wydajność pracy” oraz -7,2 dla domeny „zarządzanie czasem”.

Średnie zmiany wyniku kwestionariusza WLQ w 252. tygodniu (względem wartości początkowych) dla grupy ADA→GUS były porównywalne i wynosiły -7,4 dla domeny „obciążenia fizyczne”, -6,6 dla domeny „wymagania umysłowe i interpersonalne”, -5,1 dla domeny „wydajność pracy” i -8,4 dla domeny „zarządzanie czasem”.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 38.**

**Średnia zmiana wyniku WLQ względem wartości początkowych w badaniu VOYAGE 2 w czasie 252 tygodni**



## 7.2. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie do 264 tygodni

Analizę długookresowego bezpieczeństwa guselkumabu w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przeprowadzono na podstawie publikacji *Blauvelt 2021*, w której przedstawiono zbiorcze wyniki bezpieczeństwa z badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* uzyskane w czasie 264 tygodni, przy czym ostatnią dawkę leku chorzy przyjęli w 252 tygodniu.

W analizie bezpieczeństwa zostali uwzględnieni wszyscy chorzy zrandomizowani w tygodniu 0., którzy otrzymali w trakcie badania co najmniej jedną dawkę GUS.

Wyniki przedstawiono jako liczba zdarzeń na 100 pacjentolat (PY). Wyjątek stanowiły nowotwory złośliwe, dla których wyniki przedstawione zostały jako liczba chorych ze zdarzeniami/100 PY.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

- zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania<sup>18</sup>).

Powyżej wskazane kategorie zostały poddane analizie w zakresie częstości ich występowania u chorych leczonych guselkumabem w całym okresie obserwacji ogółem, jak również pod względem częstości ich występowania w kolejnych 5 latach leczenia.

Szczegółowo wyniki przedstawiono poniżej.

---

<sup>18</sup> tym ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe (nieczerniakowy rak skóry (NMSC) i nowotwory złośliwe inne niż NMSC) oraz poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) (definiowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem). Przedstawiono również przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych, nieswoistego zapalenia jelit, kandydozy i neutropenii

---

### 7.2.1. Zgony

W okresie obserwacji wynoszącym 264 tygodnie odnotowano w badaniach *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* łącznie 9 przypadków zgonów na 7 166 PY, spośród których w badaniu *VOYAGE 1* było to pięć przypadków zgonów (po 1 przypadku z powodu niewydolności wątroby, raka nagłośni, samobójstwa i gwałtowna w grupie GUS oraz 1 przypadek w grupie ADA→GUS z powodu udaru mózgu) a w badaniu *VOYAGE 2* - wystąpienie czterech zgonów (przyczyną zgonu u 1 chorego z grupy GUS była śpiączka cukrzycowa, natomiast w grupie ADA→GUS przyczyną zgonu był rak oskrzeli (1 chory), zawał mięśnia sercowego (1 chory) oraz nagły zgon z niewiadomych przyczyn (1 chory)).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VOYAGE 1		VOYAGE 2	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i> (Blauvelt 2021)	264 tyg.	Zgon	5 (b/d)	b/d	4 (b/d)	b/d

### 7.2.2. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 264 tygodni – analiza ogółem

Ocenę bezpieczeństwa GUS przeprowadzono w okresie 264 tygodni dla chorych zrandomizowanych do grupy GUS na początku udziału w badaniach *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2*, dla grupy chorych, którzy pierwotnie byli zrandomizowani do grupy ADA a następnie byli leczeni GUS oraz łącznie dla obydwu tych grup.

Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, że guselkumab jest lekiem, który w długim okresie obserwacji cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Całkowity okres obserwacji wyrażony w pacjentolatach (PY) wyniósł 7 166 dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę GUS. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyniósł 149/100 PY a wskaźnik częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych był bardzo niski i wyniósł 5,01/100 PY. Najczęściej występowały zakażenia

(wskaźnik 60,51/100 PY). Wskaźnik częstości występowania zakażeń, które wymagały leczenia wyniósł 18,53/100 PY a wskaźnik dla ciężkich zakażeń jedynie 0,85/100 PY.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występowały z niską częstością we wszystkich grupach, nie zgłoszono żadnych przypadków występowania gruźlicy ani zakażeń oportunistycznych. Dodatkowo jak wskazali autorzy publikacji najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie wyrostka robaczkowego (8 chorych), zapalenie tkanki łącznej (8 chorych) i zapalenie płuc (7 chorych). Ciężkimi zakażeniami występującymi u >1 chorego były zapalenie uchyłków i róża (3 chorych).

Wskaźniki częstości występowania nowotworów złośliwych wyniósł 0,74/100 PY. Autorzy publikacji porównali ogólny wskaźnik częstości występowania nowotworów złośliwych (innych niż miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy i NMCS) u chorych leczonych GUS przez 5 lat z oczekiwaną liczbą nowotworów złośliwych w populacji USA<sup>19</sup> wyrażoną w postaci standaryzowanego wskaźnika częstości i wynoszącego 0,93/100 PY (95%CI: 0,64; 1,31). Z porównania wynika, że leczenie GUS nie wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych względem populacji generalnej USA.

Wskaźniki dla częstości występowania zdarzeń takich jak MACE, kandydoza (sromu i pochwy oraz skóry) – poniżej 0,3/100 PY. Z kolei wskaźniki dla zdarzeń zdefiniowanych jako myśli i zachowania samobójcze, pozostałe typy kandydozy czy neutropenia wskazują, że zdarzenia te występowały sporadycznie.

Częstość występowania myśli i zachowań samobójczych wynosiła 0,08/100 PY (w tym 1 przypadek dokonanego samobójstwa, 1 przypadek próby samobójczej oraz 4 przypadki myśli samobójczych). Częstość występowania neutropenii w czasie leczenia GUS wynosiła 0,10/100 PY (n=7). Większość raportowanych przypadków była stopnia ≤2 wg NCI-CTCAE i ustępowała z czasem.

W publikacji przedstawiono ponadto dane dotyczące reakcji anafilaktycznych oraz częstości występowania przeciwciał.

---

<sup>19</sup> źródło danych wskazane przez autorów publikacji: *The Surveillance, Epidemiology, and End Results database*

W czasie 264 tygodni obserwacji w badaniu *VOYAGE 1* nie zgłoszono przypadków reakcji anafilaktycznych lub reakcji przypominających chorobę posurowiczą (ang. *serum sickness-like reactions*), natomiast w badaniu *VOYAGE 2*, zgłoszono 1 przypadek (reakcja anafilaktyczna na metamizol podczas leczenia z powodu półpaśca, uznany za niezwiązany z GUS). Nie zgłoszono żadnych przypadków nieswoistych zapaleń jelit.

Przeciwciała przeciw GUS raportowano u 14,4% chorych w badaniu *VOYAGE 1* oraz u 15,5% chorych w badaniu *VOYAGE 2*. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 67 (3,9%) z 1 721 chorych leczonych GUS. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (90,6%) uznano za łagodne.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia raportowano u 9,3% chorych z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał (Ig) przeciwko GUS oraz u 5,1% chorych z negatywnym wynikiem na Ig przeciwko GUS. Jak wskazano przez autorów publikacji poziomy przeciwciał nie wpływały na rozwój reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Wyniki przedstawione ogółem dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę GUS są zbliżone do tych zaprezentowanych oddzielnie dla chorych przyjmujących GUS od początku udziału w badaniach oraz tych, u których po terapii ADA dokonano zmiany terapii na GUS.

Szczegółowe zestawienia wyników przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 38.**  
**Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 264 tygodni na podstawie badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GUS*	ADA→GUS**	GUS (ogółem <sup>20</sup> )
Liczba zdarzeń/100 PY (95%CI) (z wyjątkiem nowotworów złośliwych, dla których wyniki przedstawione jako liczba chorych ze zdarzeniami/100 PY (95%CI))					
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)	264 tyg.	<b>Chorzy leczeni GUS, N</b>	1 221	500	1 721
		<b>Całkowity okres obserwacji, PY</b>	5 254	1 912	7 166
		<b>Zdarzenia niepożądane</b>	155 (152; 159)	133 (128; 138)	149 (147; 152)
		<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>	1,45 (1,14; 1,81)	1,46 (0,97; 2,12)	1,45 (1,19; 1,76) <sup>21</sup>
		<b>Zakażenia</b>	61,99 (59,88; 64,16)	56,79 (53,47; 60,27)	60,61 (58,82; 62,44)
		<b>Zakażenia wymagające leczenia</b>	19,09 (17,93; 20,31)	17,00 (15,20; 18,95)	18,53 (17,55; 19,56)
		<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	5,18 (4,58; 5,83)	4,55 (3,64; 5,61)	5,01 (4,50; 5,56)
		<b>Ciężkie zakażenia</b>	0,97 (0,72; 1,28)	0,52 (0,25; 0,96)	0,85 (0,65; 1,09)
		<b>Nowotwory złośliwe</b>	0,75 (0,53; 1,02)	0,74 (0,40; 1,24)	0,74 (0,56; 0,97)
		<b>Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)</b>	0,31 (0,17; 0,50)	0,42 (0,18; 0,83)	0,34 (0,22; 0,50)
		<b>Rak skóry inny niż NMSC</b>	0,50 (0,32; 0,73)	0,31 (0,12; 0,68)	0,45 (0,31; 0,63)
<b>Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)<sup>***</sup></b>	0,30 (0,17; 0,49)	0,26 (0,08; 0,61)	0,29 (0,18; 0,45)		

<sup>20</sup> Wyniki łącznie dla grup GUS i ADA→GUS

<sup>21</sup> Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 100 chorych (5,8%)



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GUS*	ADA→GUS**	GUS (ogółem <sup>20</sup> )	
		<b>Myśli i zachowania samobójcze</b>	b/d	b/d	0,08 (0,03; 0,18)	
		<b>Kandydoza</b>	<b>sromu i pochwy (n=10)</b>	b/d	b/d	0,22 (b/d)
			<b>skóry (n=13)</b>	b/d	b/d	0,18 (b/d)
			<b>jamy ustnej (n=3)</b>	b/d	b/d	0,04 (b/d)
			<b>narządów płciowych (n=2)</b>	b/d	b/d	0,03 (b/d)
			<b>zapalenie żołądki (n=1)</b>	b/d	b/d	0,01 (b/d)
			<b>inna (n=1)</b>	b/d	b/d	0,01 (b/d)
		<b>Neutropenia (n=7)</b>	b/d	b/d	0,10 (b/d)	
<b>Liczba ciężkich zdarzeń/100 PY (95%CI)</b>						
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2021)	204 tyg.	<b>Chorzy leczeni GUS, N</b>	1 221	500	1 721	
		<b>Całkowity okres obserwacji, PY</b>	4 145	1 418	5 564	
		<b>Nieswoiste zapalenia jelit</b>	<b>Choroba Crohn'a</b>	0 (b/d)	0 (b/d)	0 (b/d)
			<b>WZJG</b>	0 (b/d)	0 (b/d)	0 (b/d)
		<b>Zaburzenia żołądkowo jelitowe (ogółem)</b>	0,48 (b/d)	0,35 (b/d)	0,45 (b/d)	
		<b>Hemoroidy</b>	0,07 (b/d)	0,07 (b/d)	0,07 (b/d)	
		<b>Przepuklina pachwinowa</b>	0,07 (b/d)	0,07 (b/d)	0,07 (b/d)	
		<b>Przepuklina pępkowa</b>	0,02 (b/d)	0,14 (b/d)	0,05 (b/d)	
		<b>Zapalenie błony śluzowej żołądka</b>	0,05 (b/d)	0,00 (b/d)	0,04 (b/d)	
<b>Zapalenie trzustki</b>	0,05 (b/d)	0,00 (b/d)	0,04 (b/d)			

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	GUS*	ADA→GUS**	GUS (ogółem <sup>20</sup> )
		<b>Ostre zapalenie trzustki</b>	0,02 (b/d)	0,07 (b/d)	0,04 (b/d)
		<b>Przepuklina brzuszna</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)
		<b>Zapalenie okrężnicy</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)
		<b>Wrzód dwunastnicy</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)
		<b>Przetoka jelitowo-skórna</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)
		<b>Krwotok hemoroidalny</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)
		<b>Uduszenie jelitowe</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)
		<b>Zespół jelita drażliwego</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)
		<b>Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego</b>	0,02 (b/d)	0,00 (b/d)	0,02 (b/d)

\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, którzy przeszli na GUS w 16. tygodniu w ramach badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2

\*\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej ADA na początku badania, którzy przeszli na GUS w 52. tygodniu w badaniu VOYAGE 1 oraz w 28. tygodniu lub później w badaniu VOYAGE 2

\*\*\*obejmują zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem

**Tabela 39.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VOYAGE 1		VOYAGE 2	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)	264 tyg.	Reakcje anafilaktyczne (lub podobne zdarzenia)	0 (0,0)	b/d	1 (b/d) <sup>22</sup>	b/d
		Nieswoiste zapalenia jelit (WZJG, choroba Crohn'a)	0 (0,0)	b/d	0 (0,0)	b/d
		Występowanie przeciwciał przeciwko GUS	111 (14,4)	770	146 (15,5)	943
		Miano ≤1:160 przeciwciał przeciwko GUS	91 (82,0)	111	120 (82,2)	146
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Chorzy leczeni GUS ogółem		Wstrzyknięcia GUS	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)	264 tyg.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	67 (3,9)	1 721	171 (0,4)	45 337
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (chorzy z pozytywnym wynikiem na obecność Ig przeciwko GUS)	24 (9,3)	257	68 (1,0)	6 990
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (chorzy z negatywnym wynikiem na obecność Ig przeciwko GUS)	74 (5,1)	1 456	103 (0,3)	38 338

<sup>22</sup> reakcja anafilaktyczna na metamizol podczas leczenia z powodu półpaśca, uznany za niezwiązany z GUS

---

### **72.3. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 264 tygodni – analiza w kolejnych latach leczenia**

Analizy dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w postaci wskaźników częstości występowania zdarzeń w przeliczeniu na 100 PY, dzięki czemu możliwe jest porównanie danych z kolejnych 5 lat leczenia GUS.

Zgromadzone dane wskazują na zmniejszającą się w czasie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

W wyniku analizy pozostałych kategorii zaburzeń, w żadnym przypadku nie zidentyfikowano trendu wzrostowego w zakresie częstości ich występowania

Zgromadzone wyniki wskazują na spójny profil bezpieczeństwa guselkumabu w kolejnych 5 latach leczenia. Pomimo widocznych różnic w wielkości wskaźników częstości występowania poszczególnych zaburzeń w porównaniach rok do roku, nie zaobserwowano trendu wskazującego na wzrost częstości ich występowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 40.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych GUS na 100 pacjentolat w czasie 264 tygodni w podziale na kolejne lata leczenia na podstawie badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	1. rok leczenia*	2. rok leczenia**	3. rok leczenia***	4. rok leczenia^	5. rok leczenia^^
Liczba zdarzeń/100 PY (95%CI) (z wyjątkiem nowotworów złośliwych, dla których wyniki przedstawione jako liczba chorych ze zdarzeniami/100 PY (95%CI))							
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)	264 tyg.	Chorzy leczeni GUS, N	1721	1609	1536	1470	1361
		Całkowity okres obserwacji, PY	1662	1570	1497	1417	1020
		Zdarzenia niepożądane	228 (221; 236)	155 (149; 161)	134 (128; 140)	115 (109; 120)	83 (77; 120)
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2,11 (1,47; 2,93)	1,46 (0,93; 2,20)	1,54 (0,97; 2,30)	1,34 (0,81; 2,09)	0,39 (0,11; 1,00)
		Zakażenia	88,70 (84,23; 93,34)	61,84 (58,01; 65,85)	57,37 (53,59; 61,33)	47,49 (43,97; 51,22)	35,90 (32,31; 39,77)
		Zakażenia wymagające leczenia	25,39 (23,03; 27,94)	19,23 (17,12; 21,53)	17,23 (15,19; 19,47)	16,02 (14,00; 18,24)	11,67 (9,67; 13,97)
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	5,96 (4,84; 7,25)	5,92 (4,78; 7,26)	4,21 (3,23; 5,38)	4,87 (3,79; 6,16)	3,43 (2,39; 4,77)
		Ciężkie zakażenia	0,78 (0,42; 1,34)	1,02 (0,58; 1,65)	0,80 (0,41; 1,40)	0,99 (0,54; 1,66)	0,59 (0,22; 1,28)
		Nowotwory złośliwe	0,91 (0,51; 1,49)	0,83 (0,44; 1,42)	0,54 (0,23; 1,06)	1,00 (0,55; 1,67)	0,30 (0,06; 0,87)
		Nieczerniakowy rak skóry (NMSC)	0,60 (0,29; 1,11)	0,19 (0,04; 0,56)	0,27 (0,07; 0,69)	0,50 (0,20; 1,03)	0,00 (0,00; 0,30)
		Rak skóry inny niż NMSC	0,30 (0,10; 0,70)	0,64 (0,31; 1,17)	0,40 (0,15; 0,87)	0,57 (0,24; 1,11)	0,29 (0,06; 0,86)
Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)	0,24 (0,07; 0,62)	0,45 (0,18; 0,92)	0,20 (0,04; 0,59)	0,28 (0,08; 0,72)	0,29 (0,06; 0,86)		

\*zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło w czasie 52 tygodni po pierwszym podaniu GUS

\*\*zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło między 52. a 104. tygodniem po pierwszym podaniu GUS

\*\*\*zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło między 104. a 156. tygodniem po pierwszym podaniu GUS

^zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło między 156. a 208. tygodniem po pierwszym podaniu GUS

^^zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło po 208 tygodniach od pierwszego podania GUS

Dane dotyczące częstości występowania w czasie kolejnych 5 lat leczenia takich zdarzeń niepożądanych jak ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe (inne niż NMSC) oraz nowotwory złośliwe ogółem, jak również MACE przedstawiono dodatkowo w postaci graficznej.

Dane wskazują na brak trendów wzrostowych w częstości występowania poszczególnych kategorii zaburzeń.

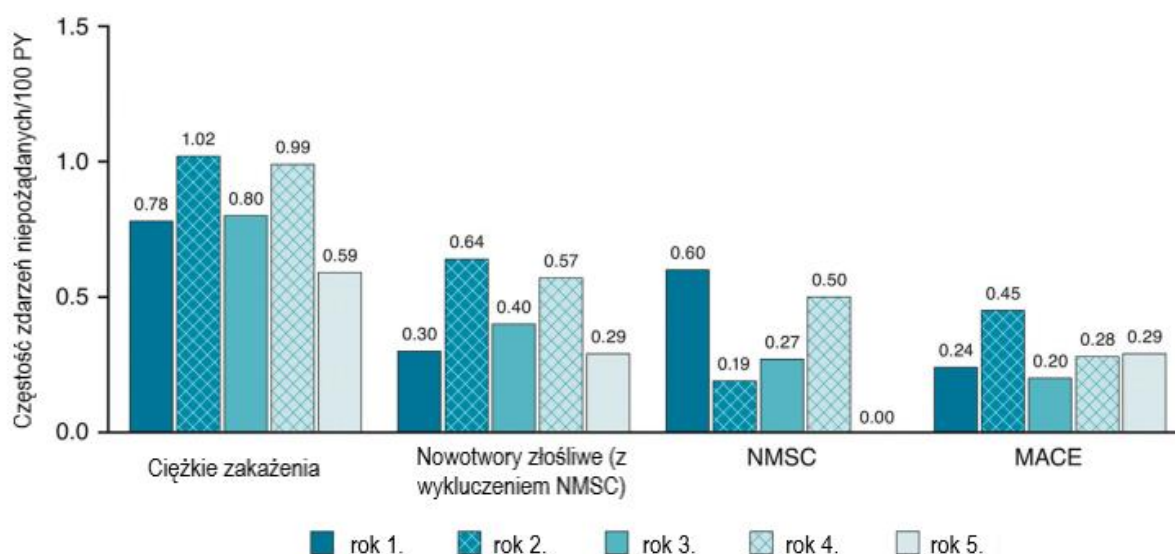
W przypadku ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych (z wykluczeniem NMSC) obserwowano wzrost częstości ich raportowania w 2. oraz 4. roku leczenia GUS, jednak w pozostałych latach wskaźniki były znacznie niższe.

W 5. roku leczenia nie raportowano występowania nieczerniakowych nowotworów skóry (w 1. roku leczenia częstość występowanie tego zdarzenia niepożądanego wynosiła 0,60/100 PY).

Częstość występowania MACE raportowano na podobnym poziomie w 1. i 3. roku leczenia (ok. 0,20/100 PY) oraz 4. i 5. roku leczenia (ok. 0,30/100 PY), w 2. roku leczenia obserwowano wzrost częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego (0,45/100 PY).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 39.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na 100 pacjentolat na rok\*, wyniki do 264 tygodnia**



\*Liczba zdarzeń/100 PY (95%CI) (z wyjątkiem nowotworów złośliwych, dla których wyniki przedstawione jako liczba chorych ze zdarzeniami/100 PY (95%CI))

## 8. Długookresowa ocena skuteczności komparatorów

Długookresowe wyniki skuteczności dla guselkumabu przedstawiono w rozdziale 7 w oparciu o badania *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* (publikacja *Reich 2021*) w czasie do 252 tygodni.

Do oceny długookresowej skuteczności włączono badania, w których analizie poddano substancje będące komparatorami, stosowane w dawkowaniu zgodnym z tym przedstawionym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych* dla analizowanego wskazania oraz w których przedstawiono wyniki dla odpowiedzi PASI dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących długookresową skuteczność GUS z przyjętymi w analizie komparatorami oraz przez wzgląd na bardzo zróżnicowane sposoby prezentacji danych zawartych w badaniach dla komparatorów w dłuższym okresie obserwacji, zdecydowano o zaprezentowaniu w niniejszym rozdziale jedynie ogólnych tendencji dotyczących częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi na leczenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej ograniczenia dla wskazanych w niniejszej analizie komparatorów, zdecydowano o przedstawieniu skuteczności na podstawie następujących, kluczowych w ocenie skuteczności terapii łuszczycy, punktów końcowych:

- odpowiedź PASI 75;
- odpowiedź PASI 90;
- odpowiedź PASI 100.

Wyniki dla każdego z komparatorów przedstawiono dla najdłuższego dostępnego w publikacji okresu obserwacji.

W celu zachowania spójności oraz kompleksowości przedstawianych wyników, w poniższych rozdziałach zaprezentowano dane dla wszystkich leków stanowiących w ramach niniejszej analizy komparatory dla GUS, [REDACTED]

Szczegóły zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

## 8.1. Długookresowa skuteczność adalimumabu

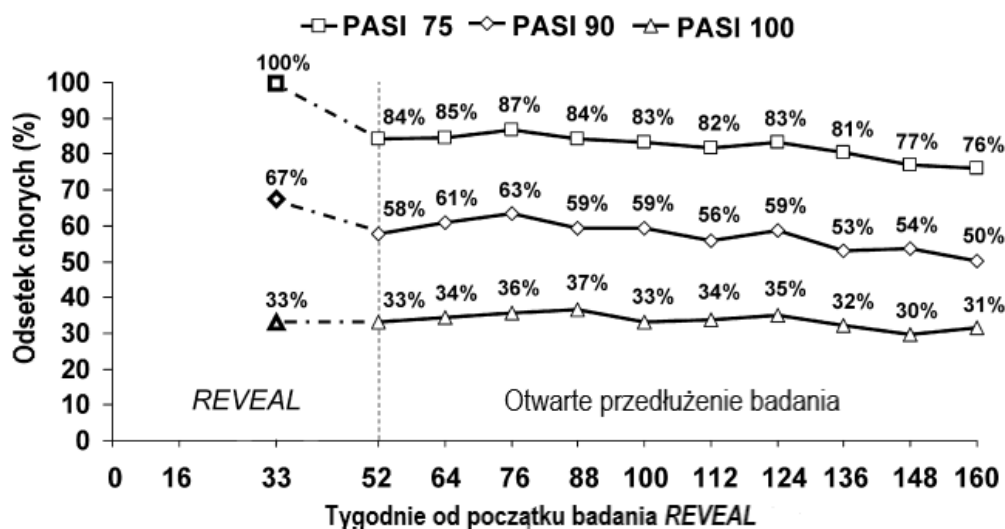
Długookresową skuteczność adalimumabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *REVEAL* (publikacja *Gordon 2012*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 160. tygodnia.

Poniżej przedstawiono wyniki dla chorych z grupy C (N=250), w której znaleźli się chorzy zrandomizowani do leczenia ADA od początku trwania badania *REVEAL* a następnie zostali ponownie zrandomizowani do przyjmowania ADA w 33. tygodniu badania.

Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI przez chorych w czasie otwartego przedłużenia badania *REVEAL* utrzymywała się na stałym poziomie (ok. 80% dla PASI 75; ok. 60% dla PASI 90 oraz ok. 30% dla PASI 100).

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 40.**  
Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, dane dla 52.-160. tygodnia





Przerwanymi liniami oznaczono czas trwania badania REVEAL, ciągłymi liniami oznaczono otwarte przedłużenie badania. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do wartości początkowych w badaniu REVEAL, brakujące dane imputowano z wykorzystaniem metody przeniesienia ostatniej obserwacji.

## 8.2. Długookresowa skuteczność certolizumabu pegol

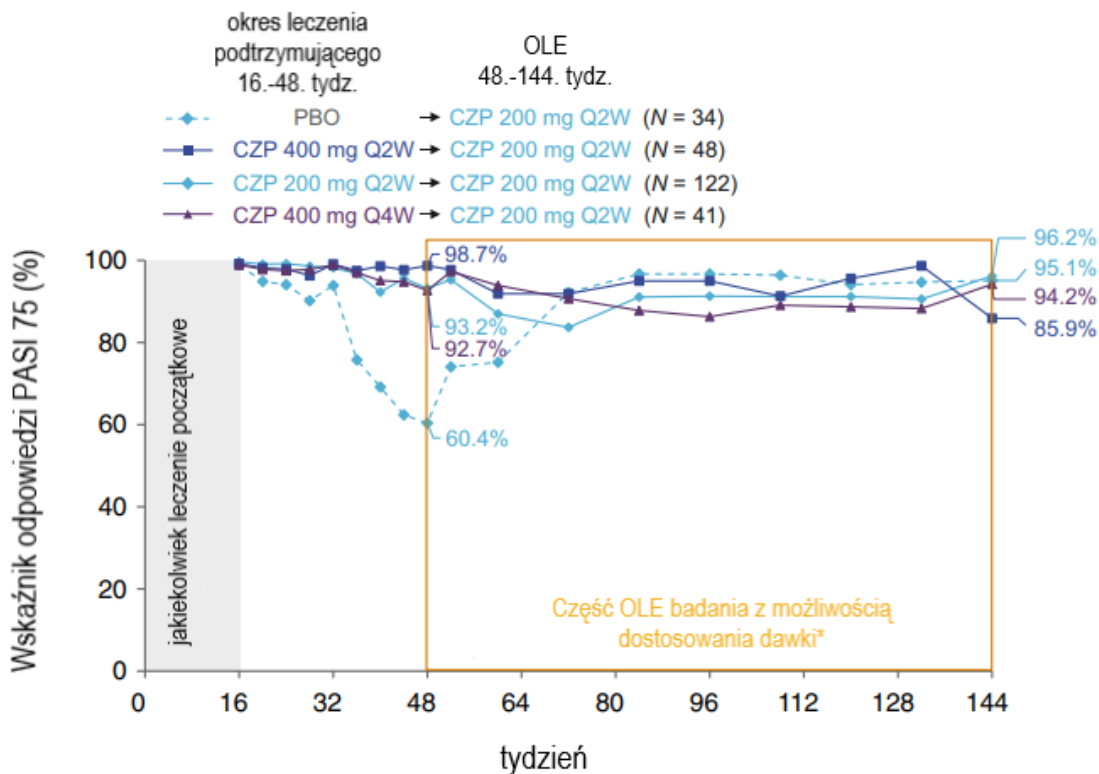
Długookresową skuteczność dla certolizumabu pegol przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu CIMPACT (publikacja Warren 2021). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 144. tygodnia.

W okresie otwartego przedłużenia badania CIMPACT (od 48. do 144. tygodnia obserwacji) w grupie chorych CERT 400 mg Q2W → CERT 200 mg Q2W częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75 przez chorych utrzymywała się na względnie stałym poziomie (ok. 85%). Podobne tendencje obserwowano w przypadku pozostałych grup terapeutycznych dla tego okresu obserwacji.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

### Rysunek 41.

#### Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, dane dla 48.-144. tygodnia



Do przedłużonej części badania włączano chorych niezależnie od początkowego leczenia. Chorzy, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 w 16. tygodniu, pozostawali na leczeniu zaślepionym leczeniu do 48. tygodnia a następnie byli włączeni do otrzymywania CERT 200 mg co 2 tyg. po wejściu do części OLE. Chorzy, którzy wycofali się z badania i którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 50 od 32. tygodnia, byli uznawani za niereagujących na leczenie we wszystkich kolejnych punktach czasowych. Wszystkie inne brakujące dane zostały imputowane przy użyciu metody wielokrotnej imputacji.

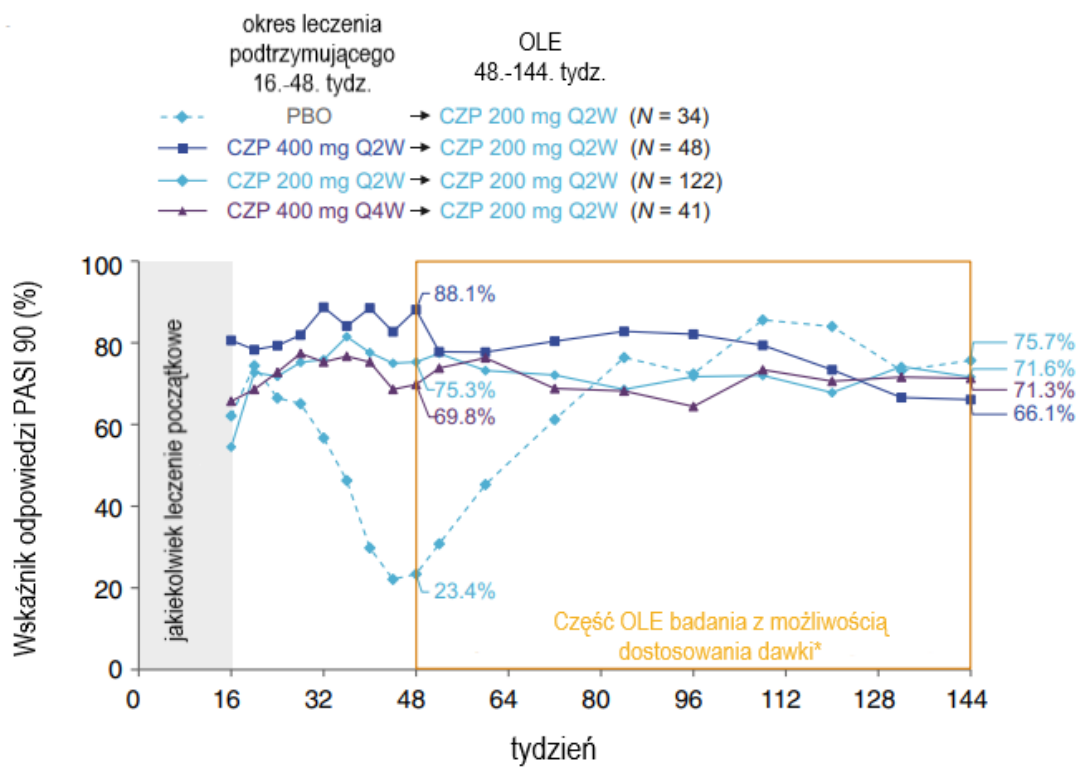
\* Dostosowanie dawki było obowiązkowe lub według uznania badacza, w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI

W okresie otwartego przedłużenia badania *CIMPACT* (od 48. do 144. tygodnia obserwacji) w grupie chorych CERT 400 mg Q2W→CERT 200 mg Q2W częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 przez chorych utrzymywała się na względnie stałym poziomie (ok. 70%).

Podobne tendencje w osiągnięciu przez chorych odpowiedzi PASI 90 obserwowano dla tego okresu obserwacji w przypadku pozostałych grup terapeutycznych, w których chorzy stosowali CERT. Zmienną w czasie częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 obserwowano jedynie w przypadku grupy chorych stosujących PLC w okresie leczenia podtrzymującego (16.-48. tydzień) a następnie CERT 200 mg Q2W w czasie otwartego przedłużenia badania (48.-144. tydzień).

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 42.**  
**Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90, dane dla 48.-144. tygodnia**



Do przedłużonej części badania włączano chorych niezależnie od początkowego leczenia. Chorzy, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 w 16. tygodniu, pozostawali na leczeniu zaślepiionym leczeniu do 48. tygodnia a następnie byli włączeni do otrzymywania CERT 200 mg co 2 tyg. po wejściu do części OLE. Chorzy, którzy wycofali się z badania i którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 50 od 32. tygodnia, byli uznawani za niereagujących na leczenie we wszystkich kolejnych punktach czasowych. Wszystkie inne brakujące dane zostały imputowane przy użyciu metody wielokrotnej imputacji.

\* Dostosowanie dawki było obowiązkowe lub według uznania badacza, w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI

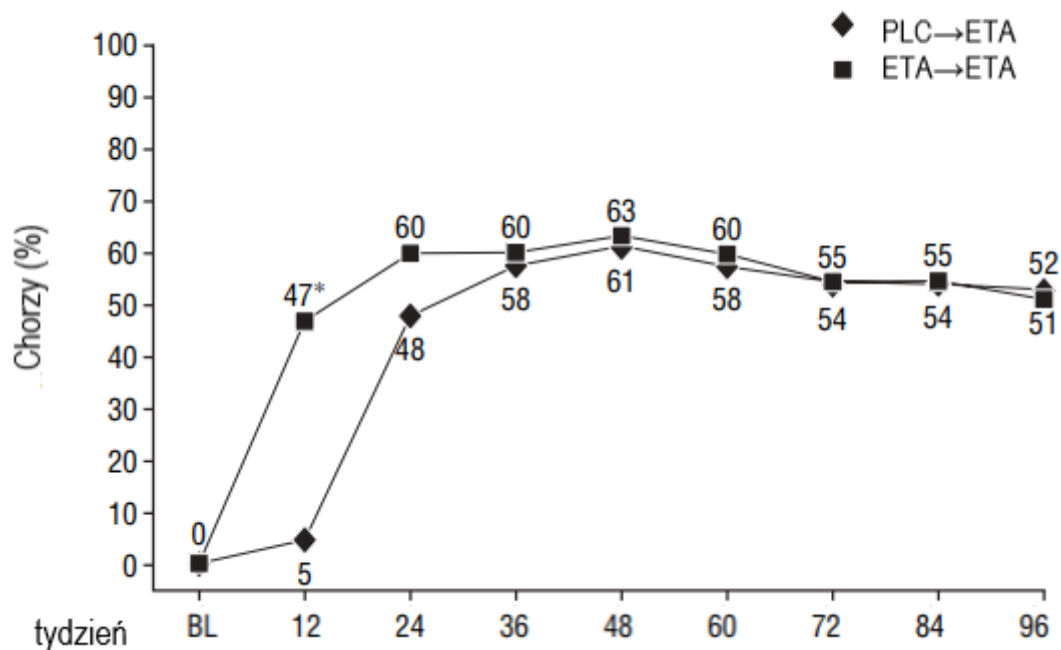
### 8.3. Długookresowa skuteczność etanerceptu

Długookresową skuteczność etanerceptu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *Tyring 2007*. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 96. tygodnia.

Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 utrzymywał się zasadniczo na stałym poziomie w obu analizowanych grupach i wynosił ok. 60% (36.-96. tydzień). W 12. tygodniu znacznie więcej chorych osiągnęło odpowiedź PASI 75 w grupie ETA→ETA.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 43.**  
**Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, dane dla 96 tygodni**



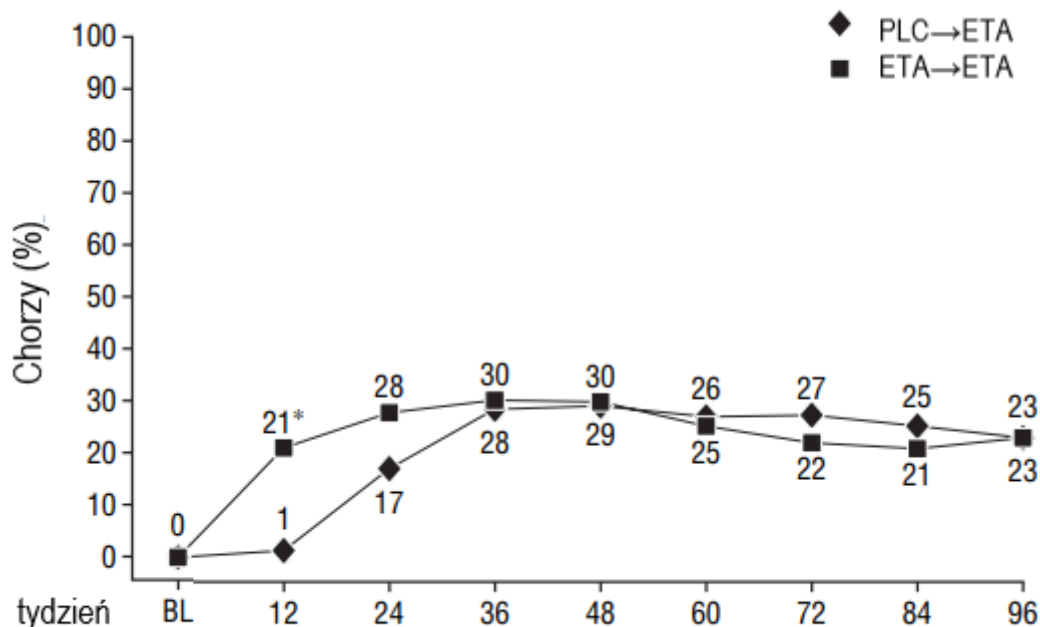
BL –pierwotna wartość na początku badania

\*  $p < 0,001$ , ETA 50 mg Q2W vs PLC w 12. tygodniu (dwustronny test van Elteren stratyfikowany na podstawie wcześniejszej terapii) analiza dla populacji ITT, dane imputowane metodą przeniesienia ostatniej obserwacji

Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 utrzymywał się zasadniczo na stałym poziomie w obu analizowanych grupach i wynosił ok. 30% (36.-96. tydzień). W 12. tygodniu znacznie więcej chorych osiągnęło odpowiedź PASI 90 w grupie ETA→ETA.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 44.**  
**Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90, dane dla 96 tygodni**



BL –pierwotna wartość na początku badania

\*  $p < 0,001$ , ETA 50 mg Q2W vs PLC w 12. tygodniu (dwustronny test van Elterena stratyfikowany na podstawie wcześniejszej terapii) analiza dla populacji ITT, dane imputowane metodą przeniesienia ostatniej obserwacji

## 8.4. Długookresowa skuteczność infliksymabu

Długookresową skuteczność infliksymabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *REALITY* (publikacja *Shear 2014*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 98. tygodnia.

W niniejszym badaniu nie poddano ocenie odpowiedzi PASI 100. Oceniono natomiast odpowiedź PASI 50, jednakże nie była ona uwzględnionym punktem końcowym dla niniejszej długookresowej skuteczności leczenia infliksymabu.

Wyniki przedstawiono dla czterech punktów czasowych (50., 62., 78. oraz 98. tydzień obserwacji). W tygodniu 50. obserwowano wyższe odsetki chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 oraz PASI 90. Natomiast od 62. tygodnia obserwacji odsetek chorych, którzy osiągnęli zarówno odpowiedź PASI 75 jak i PASI 90 utrzymywał się na względnie stałym poziomie (ok. 65% dla PASI 75 oraz ok. 45% dla PASI 90).

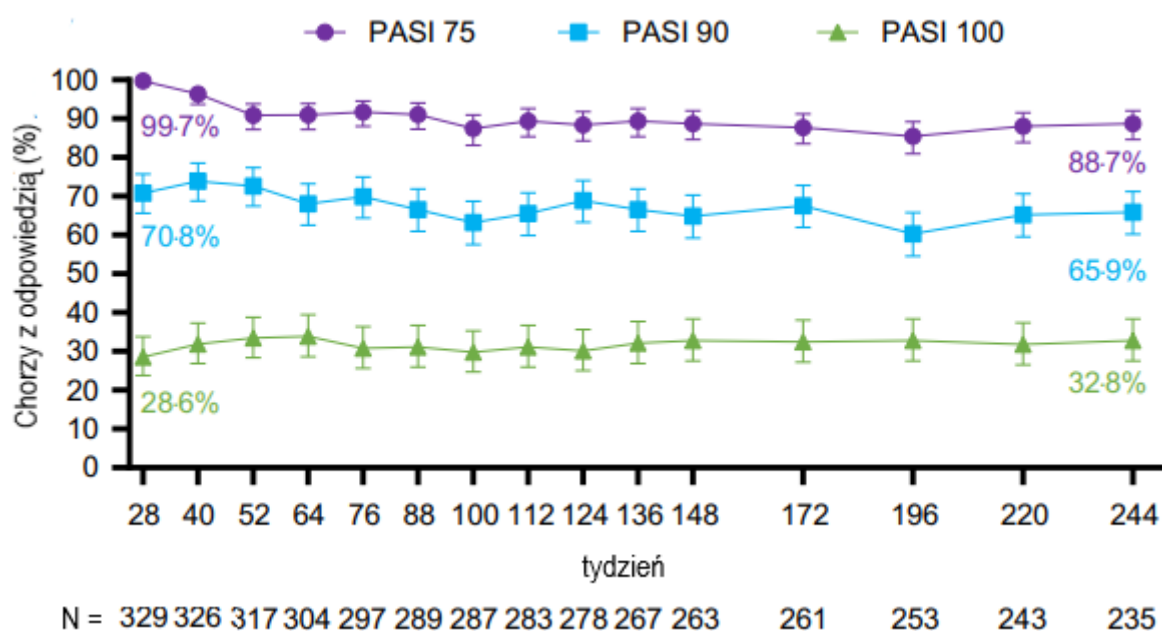


Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, wśród chorych odpowiadających na leczenie TIL w dawce 100 mg utrzymywała się na względnie stałym poziomie w analizowanym czasie obserwacji (28.-244. tydzień).

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 46.**

**Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 100 mg, dane dla 28.-244. tygodnia**



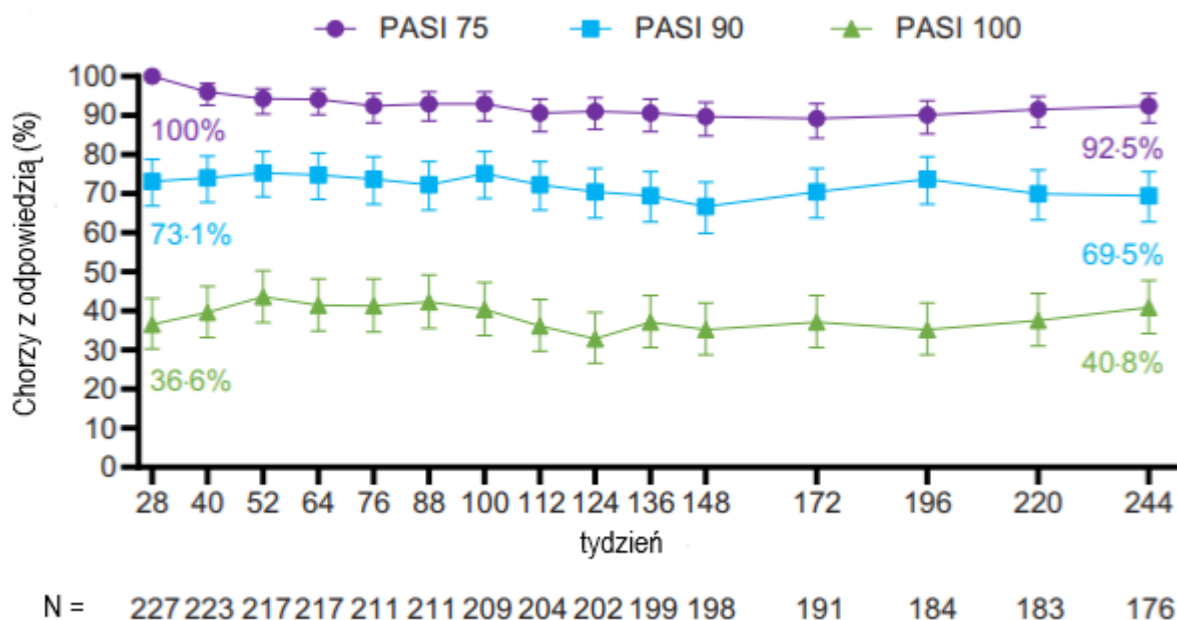
W przypadku brakujących danych zastosowano imputację wielokrotną. Słupki błędów prezentują 95% przedział ufności (95% CI)

Również w przypadku grupy chorych, którzy odpowiadali na leczenie TIL w dawce 200 mg, obserwowano względnie stałą częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, w czasie obserwacji wynoszącym 28.-244. tygodnie.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 47.**

**Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 200 mg, dane dla 28.-244. tygodnia**



W przypadku brakujących danych zastosowano imputację wielokrotną. Słupki błędów prezentują 95% przedział ufności (95% CI)

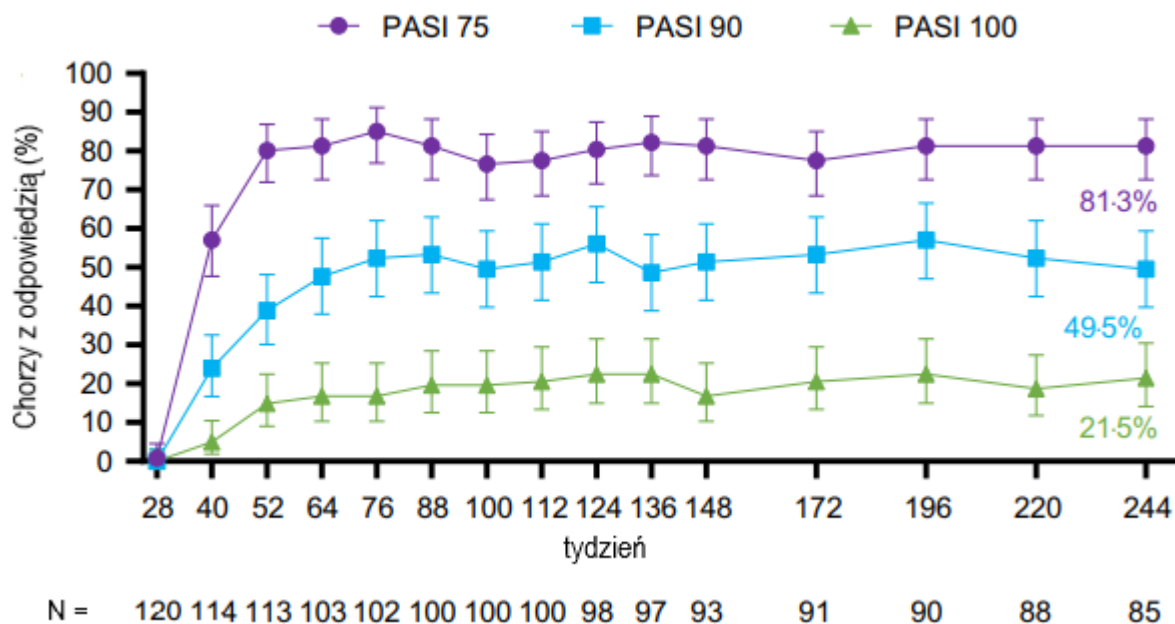
W grupie chorych, którzy zmienili leczenie z ETA na TIL w dawce 200 mg oraz odpowiadali na to leczenie (grupa ETA→TIL 200 mg), stosunkowo stałe częstości osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 raportowano od około 52. do 244. tygodnia obserwacji. W okresie obserwacji od 28. do 52. tygodnia obserwowano tendencje wzrostowe dla wszystkich trzech odpowiedzi PASI.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 48.

Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie ETA→TIL 200 mg, dane dla 28.-244. tygodnia



W przypadku brakujących danych zastosowano imputację wielokrotną. Słupki błędów prezentują 95% przedział ufności (95% CI)

## 9. Analiza porównawcza wyników długookresowej oceny skuteczności guselkumabu i komparatorów

Zarówno w przypadku guselkumabu jak i komparatorów, przedstawiono wyniki skuteczności (w oparciu o odpowiedź PASI) dostępne dla najdłuższych okresów obserwacji:

- 204 tygodni dla GUS badanie *VOYAGE 1* (publikacja *Griffiths 2022*);
- 252 tygodni dla GUS badanie *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* (publikacja *Reich 2021*);
- 160 tygodni dla ADA badanie *REVEAL* (publikacja *Gordon 2012*);
- 144 tygodni dla CERT badanie *CIMPACT* (publikacja *Warren 2021*);
- 96 tygodni dla ETA badanie *Tyring 2007*;
- 98 tygodni dla INF badanie *REALITY* (publikacja *Shear 2014*);
- 244 tygodni dla TIL badanie *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* (publikacja *Thaci 2021*).

Na podstawie dostępnych długookresowych wyników dotyczących skuteczności stwierdzono, że:

- **odpowiedź PASI 75, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji osiągnięto:**
  - ok. 95% chorych zarówno w grupie GUS, jak i grupie ADA→GUS (wyniki dla 52.-204. tygodnia) w badaniu *VOYAGE 1*;
  - ok. 82% chorych w grupie ADA (wyniki dla 52.-160. tygodnia) w badaniu *REVEAL*;
  - ok. 85% chorych w grupie CERT 400 mg Q2W→CERT 200 mg Q2W (wyniki dla 48.-144. tygodnia) w badaniu *CIMPACT*;
  - ok. 60% chorych zarówno w grupie ETA→ETA jak i PLC→ETA (wyniki dla 12.-96. tygodnia) w badaniu *Tyring 2007*;
  - ok. 65% chorych w grupie INF (wyniki dla 50.-98. tygodnia) w badaniu *REALITY*;
  - ok. 95% chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie TIL 100 mg oraz grupie TIL 200 mg (wyniki dla 28.-244. tygodnia) oraz ok. 80% chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie ETA→TIL 200 mg (wyniki dla 52.-244. tygodnia) w badaniu *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2*;
- **odpowiedź PASI 90, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji osiągnięto:**
  - ok. 82% chorych zarówno w grupie GUS jak i grupie ADA→GUS (wyniki dla 48.-252. tygodnia) w badaniu *VOYAGE 1* oraz ok. 78% chorych zarówno w grupie GUS jak i grupie ADA→GUS (wyniki dla 100.-252. tygodnia) w badaniu *VOYAGE 2*;
  - ok. 60% chorych w grupie ADA (wyniki dla 52.-160. tygodnia) w badaniu *REVEAL*;
  - ok. 70% chorych w grupie CERT 400 mg Q2W→CERT 200 mg Q2W (wyniki dla 48.-144. tygodnia) w badaniu *CIMPACT*;

- ok. 30% chorych zarówno w grupie ETA→ETA jak i PLC→ETA (wyniki dla 12.-96. tygodnia) w badaniu *Tyring 2007*;
- ok. 45% chorych w grupie INF (wyniki dla 50.-98. tygodnia) w badaniu *REALITY*;
- ok. 68% chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie TIL 100 mg oraz ok. 70% chorych z odpowiedzią na leczenie grupie TIL 200 mg (wyniki dla 28.-244. tygodnia) oraz ok. 45% chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie ETA→TIL 200 mg (wyniki dla 52.-244. tygodnia) w badaniu *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2*;
- **odpowiedź PASI 100, w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji osiągnęło:**
  - ok. 52% chorych zarówno w grupie GUS jak i grupie ADA→GUS (wyniki dla 48.-252. tygodnia) w badaniu *VOYAGE 1* oraz ok. 51% chorych zarówno w grupie GUS jak i grupie ADA→GUS (wyniki dla 100.-252. tygodnia) w badaniu *VOYAGE 2*;
  - ok. 35% chorych w grupie ADA (wyniki dla 52.-160. tygodnia) w badaniu *REVEAL*;
  - ok. 30% chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie TIL 100 mg oraz ok. 38% chorych z odpowiedzią na leczenie grupie TIL 200 mg (wyniki dla 28.-244. tygodnia) oraz ok. 19% chorych z odpowiedzią na leczenie w grupie ETA→TIL 200 mg (wyniki dla 52.-244. tygodnia) w badaniu *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2*.

Szczegółowe dane dla długookresowej skuteczności guselkumabu zaprezentowano w rozdziale 7.1, natomiast szczegółowe wyniki dla długookresowej skuteczności komparatorów w rozdziale 8.

## 10. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badań obserwacyjnych

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 5 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj.:

- badanie *PERSIST*, będące badaniem obserwacyjnym, prospektywnym, jednoramiennym, na podstawie którego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo GUS w czasie 52 tygodni;
- 3 badania obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne:
  - *Bardazzi 2022*, na podstawie którego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo GUS w czasie 60 tygodni;
  - *Del Alcázar 2021*, na podstawie którego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo GUS w czasie 24 tygodni;
  - *Hung 2021*, na podstawie którego oceniono skuteczność GUS w czasie 36 tygodni;
- badanie *Penso 2021*, na podstawie którego dokonano oceny bezpieczeństwa GUS względem inhibitorów TNF-alfa (ADA, INF, CERT oraz ETA, gdzie ETA stanowił komparator referencyjny dla każdego z leków (w tym GUS) w czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 52 tygodnie (IQR: 30; 104).

W poniższych rozdziałach przedstawione zostały wyniki ze wskazanych powyżej badań.

### 10.1. Ocena skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono na podstawie 4 badań obserwacyjnych, tj. *PERSIST*, *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021* oraz *Hung 2021*.

Zestawienia wyników wraz z ich omówieniem zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 10.1.1. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania *PERSIST*

Skuteczność guselkumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu *PERSIST* (publikacja *Gerdes 2021* oraz abstrakt konferencyjny *Hoffmann 2021*) na podstawie następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie:**
  - oceniana w skali PASI;
- **aktywność choroby:**
  - zmiana nasilenia choroby w skali PGA;
- **ocena jakości życia:**
  - oceniana w skali DLQI;
  - oceniana w skali PSSD.

Do badania włączono 303 chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy otrzymywali GUS w okresie od stycznia 2018 r. do maja 2019 r. Okres obserwacji przedstawiony w publikacji *Gerdes 2021* wynosił 28 tygodni. Dodatkowo przedstawiono wyniki zawarte w abstrakcie konferencyjnym (*Hoffmann 2021*) dotyczące okresu obserwacji wynoszącego łącznie 52 tygodnie.

Wyniki przedstawiono poniżej.

#### 10.1.1.1. PASI

W badaniu *PERSIST* wykazano wysoką skuteczność GUS w odniesieniu do redukcji wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.

Wartość początkowa PASI wynosiła 16,4 i w czasie 28 tygodni uległa redukcji do 3,0. Obliczono, że wynik został zredukowany średnio o ok. 74%.

Poniższa tabela przedstawia zmianę wyniku w skali PASI w czasie terapii guselkumabem.

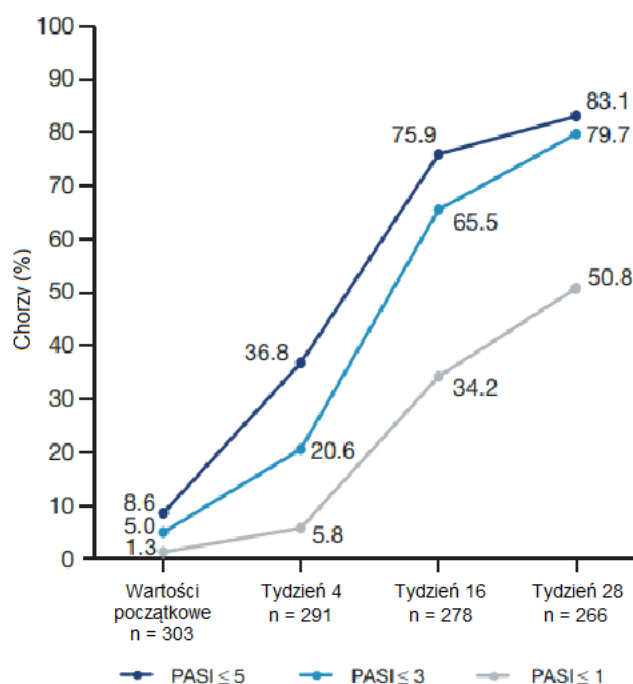
**Tabela 41.**  
**Zmiana wyniku PASI względem wartości początkowej w czasie leczenia GUS**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	N	Bezwzględna wartość PASI,	Względna zmiana względem wartości początkowej
			Średnia (95% CI)	Średnia (95% CI) [%]
PERSIST (Gerdes 2021)	4	291	8,6 (7,8; 9,4)	-39,0 (-45,9; -32,1)
	16	278	3,8 (3,2; 4,4)	-73,9 (-77,4; -70,4)
	28	266	3,0 (2,3; 3,6)	-73,9 (-85,3; -62,5)

Dodatkowo w badaniu raportowano wyraźny wzrost odsetka chorych z wynikiem PASI  $\leq 5$ , od wartości 8,6% na początku badania do 36,8% w 4. tygodniu oraz do 83,1% w 28. tygodniu. Z kolei, wynik PASI  $\leq 3$  i PASI  $\leq 1$  po 28. tygodniach leczenia osiągnęło 79,7% i 50,8% chorych.

Wykres poniżej przedstawia częstość osiągnięcia przez chorych leczonych GUS z bezwzględnych wartości PASI  $\leq 5$ , PASI  $\leq 3$  lub PASI  $\leq 1$ .

**Rysunek 49.**  
**Odsetek chorych leczonych guselkumabem, którzy uzyskali bezwzględny wynik PASI  $\leq 5$ , PASI  $\leq 3$  lub PASI  $\leq 1$  w czasie 26 tygodni**



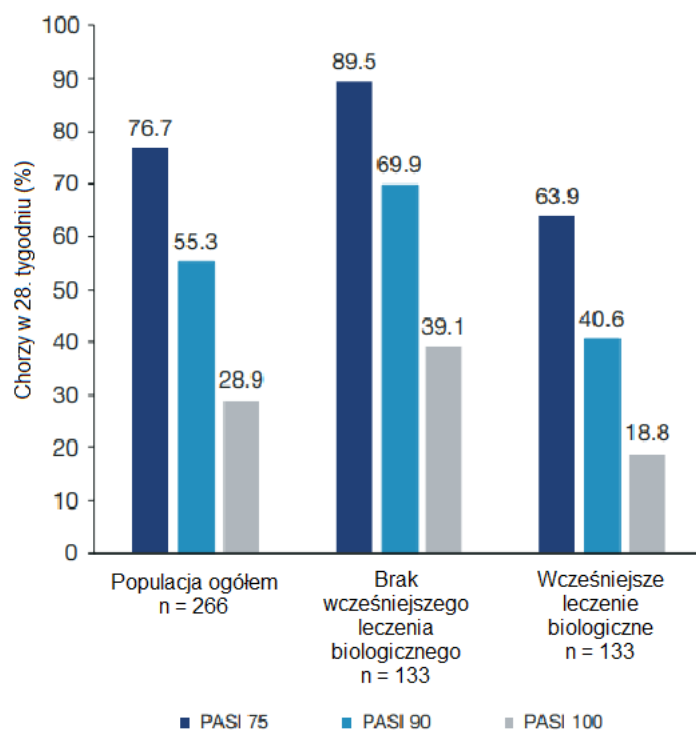
W ogólnej populacji chorych odpowiedź PASI 75, 90 i 100 w czasie 28 tygodni obserwacji osiągnęło odpowiednio 76,7%, 55,3% i 28,9% chorych.

Dodatkowo w badaniu przedstawiono również wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie biologiczne. Uzyskane wyniki wskazują, że wyższy odsetek chorych osiągał odpowiedź PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w podgrupie chorych, u których uprzednio nie stosowano innego leczenia biologicznego względem grupy chorych leczonych wcześniej biologicznie (odpowiednio 89,5%, 69,9% oraz 39,1% względem 63,9%, 40,6% oraz 18,8%).

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 50.**

**Częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 lub PASI 100 w 28. tygodniu, wyniki dla populacji ogólnej oraz podgrup chorych\***



\*liczby chorych w każdym punkcie czasowym są wartościami przybliżonymi, ponieważ wizyty dostosowano do rutynowej praktyki klinicznej

Oceny skuteczności GUS w badaniu *PERSIST* (publikacja *Gerdes 2021*) w czasie 28 tygodni obserwacji dokonano również w podgrupach wyróżnionych ze względu na występowanie lub brak współistniejącego ŁZS.

Zarówno odpowiedź PASI 90, jak również PASI 100 w 28. tygodniu obserwacji raportowano częściej w podgrupie chorych z ŁZS w wywiadzie (odpowiednio 65,3% oraz 34,7% względem 51,5% oraz 26,8%).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**

**Częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 90 i PASI 100 w 28. tygodniu obserwacji, podgrupa chorych z lub bez ŁZS**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Odpowiedź na leczenie	n (%)	N
<i>PERSIST</i> (Gerdes 2021)	28	Chorzy z ŁZS		
		PASI 90	47 (65,3)	b/d
		PASI 100	25 (34,7)	b/d
		Chorzy bez ŁZS		
		PASI 90	100 (51,5)	b/d
		PASI 100	52 (26,8)	b/d

W publikacji *Gerdes 2021* do badania *PERSIST* przedstawiono również częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wartość wskaźnika BMI.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 wzrastała w czasie zarówno w ogólnej populacji chorych jak i w podgrupie BMI <25 oraz podgrupie BMI >30.

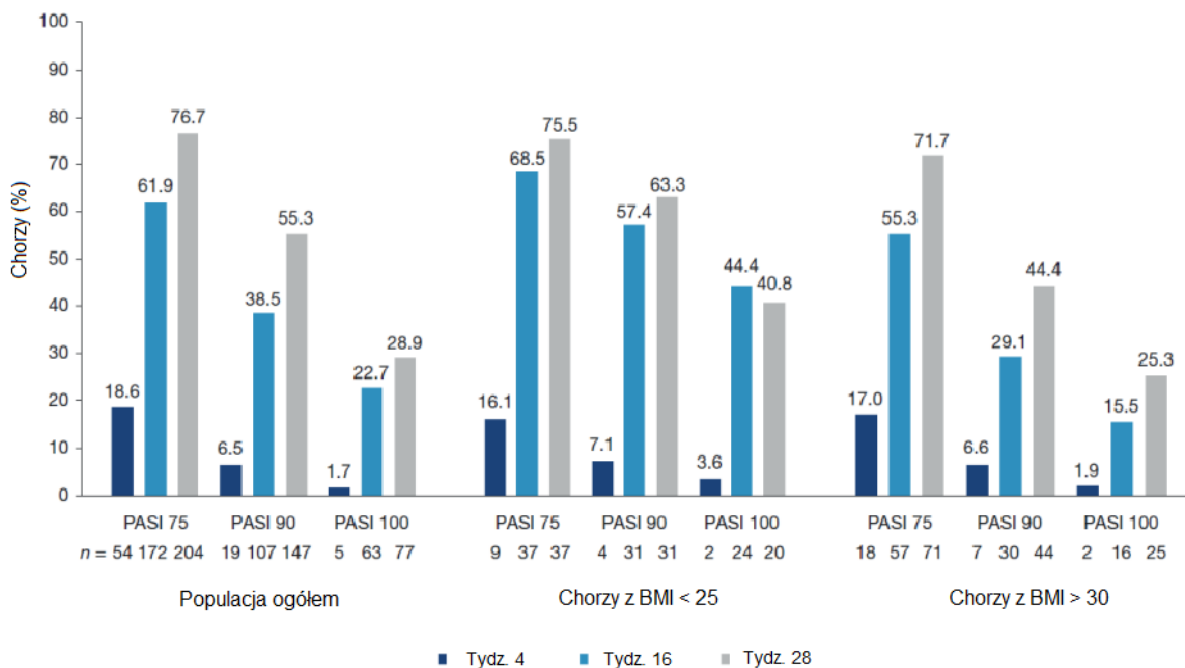
W 28. tygodniu obserwacji odpowiedź PASI 75 raportowano u 76,7% chorych w populacji ogólnej, 75,5% chorych w podgrupie BMI <25 oraz u 71,7% chorych z podgrupy BMI >30. Odpowiedź PASI 90 w 28. tygodniu raportowano u 55,3% chorych z populacji ogólnej, 63,3% chorych z podgrupy BMI <25 oraz 44,4% chorych z podgrupy BMI >30.

Natomiast odpowiedź PASI 100 w 28. tygodniu raportowano 28,9% chorych z populacji ogólnej, 40,8% chorych z podgrupy BMI <25 oraz u 25,3% chorych.

Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.



**Rysunek 51.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 28 tygodni, wyniki dla populacji ogólnej oraz w podgrupach chorych z BMI <25 i BMI >30**



Dodatkowo w celu zaprezentowania wyników dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, przedstawiono również wyniki dla badania *PERSIST* zawarte w abstrakcie konferencyjnym *Hoffmann 2021*.

Dla okresu obserwacji równego 52. tygodni, odpowiedź PASI 90 osiągnęło 62,9% chorych. Odnotowano również wzrost częstości występowania odpowiedzi PASI 100 do 40,4% (w 28. tygodniu częstość ta wynosiła 28,9%).

W przypadku podgrup chorych z oraz bez wcześniejszego leczenia biologicznego w wywiadzie, w 52. tygodniu badania raportowano wzrost częstości występowania odpowiedzi PASI 100 odpowiednio do 29,7% (względem 18,8% chorych w 28. tyg.) chorych oraz do 50,4% chorych (względem 39,1% chorych w 28. tyg.). Raportowano również wzrost częstości występowania odpowiedzi PASI 100 u chorych z prawidłową masą ciała (od 40,8% w 28. tyg. do 46,8% chorych w 52. tyg.), z nadwagą (od 22,4% w 28. tyg. do 41,8% chorych w 52. tyg.) i otyłością (od 25,3% w 28. tyg. do 35,1% chorych w 52. tyg.).

### **10.1.1.2. Aktywność choroby**

Ocenę aktywności choroby przedstawiono na podstawie wyników w skali PGA w czasie do 28. tygodnia. Wyniki zostały przedstawione w podziale na obszary ciała zajęte przez zmiany łuszczycowe. Uwzględniono chorych z początkowym wynikiem w skali PGA  $\geq 2$  punkty, u których uzyskano redukcję nasilenia zmian skórnych do określonych poziomów oceny.

Wśród chorych z wynikiem PGA  $\geq 2$  specyficznym dla obszaru ciała na początku badania, ciężkie zajęcie skóry głowy, powierzchni dłoniowo-podeszwowej oraz okolic odbytu i narządów płciowych zaobserwowano odpowiednio u 23,5%, 18,5% i 9,3% chorych.

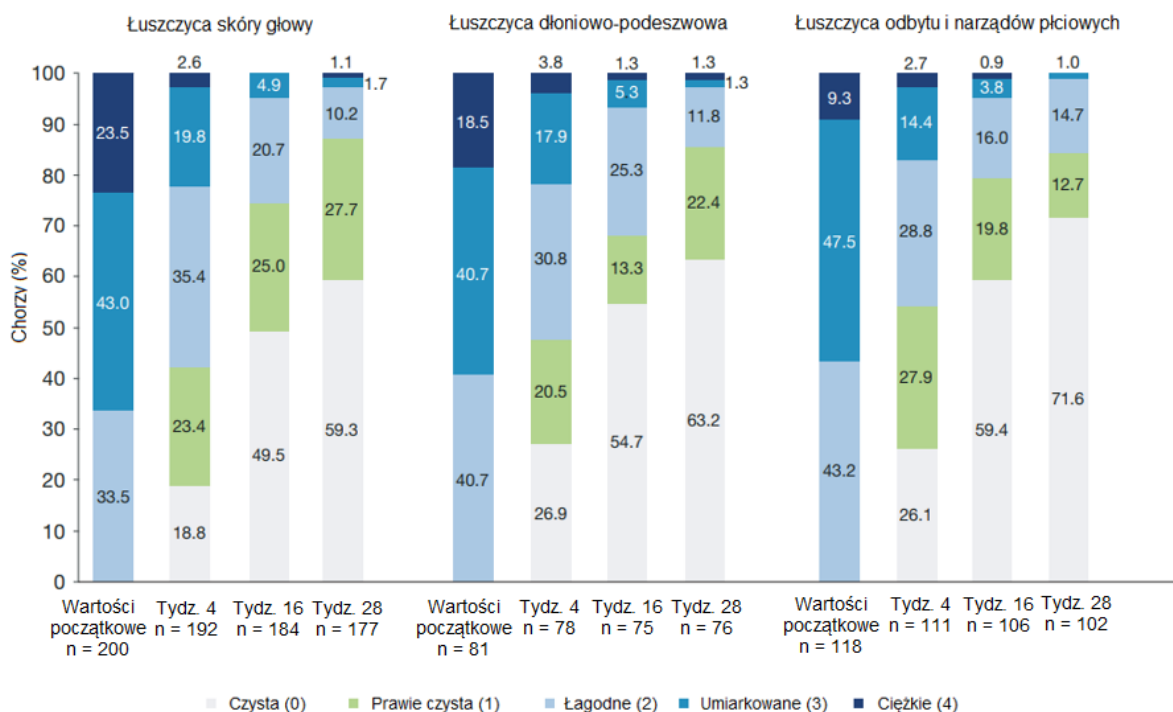
Do 28. tygodnia obserwacji odsetek chorych z ciężką postacią łuszczycy skóry głowy, powierzchni dłoniowo-podeszwowej lub okolicy odbytowo-płciowej uległ redukcji odpowiednio do 1,1%, 1,3% i 1,0%.

Ponadto wynik PGA  $\leq 1$  (skóra czysta lub prawie czysta) w 28. tygodniu osiągnęło 87,0%, 85,6% i 84,3% chorych odpowiednio z łuszczycą skóry głowy, łuszczycą powierzchni dłoniowo-podeszwowej oraz łuszczycą odbytu i narządów płciowych (wśród chorych z początkowym wynikiem PGA  $\geq 2$ ).

Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 52.**

**Częstość występowania wyniku PGA (0-4) dla specyficznych zajętych przez łuszczycę obszarów ciała chorych, wyniki do 28. tygodnia\***



\*początkowy wynik PGA  $\geq 2$ ; liczba chorych w każdym punkcie czasowym jest wartością przybliżoną, ponieważ wizyty zostały dostosowane do rutynowej praktyki klinicznej

**10.1.1.3. Ocena jakości życia**

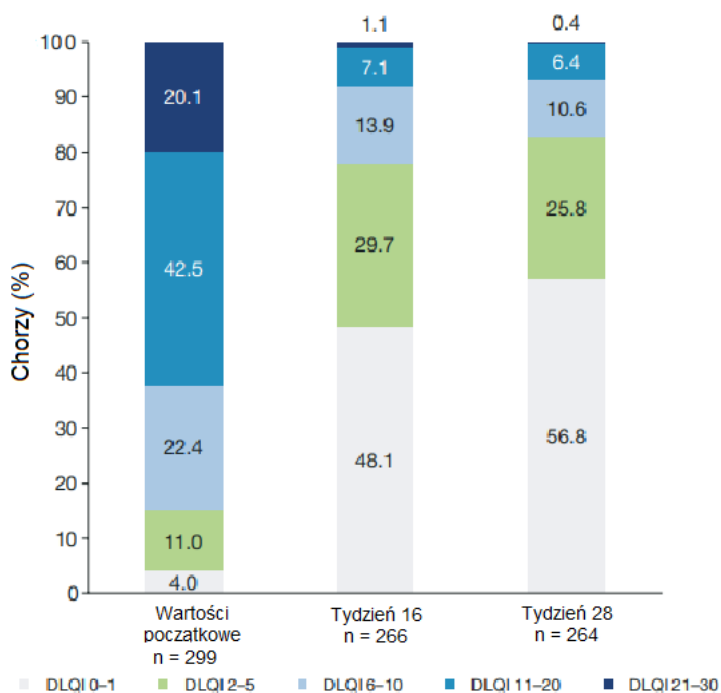
Ocenę jakości życia w badaniu *PERSIST* oceniono z wykorzystaniem skali DLQI oraz skali PSSD w czasie 28 tygodni.

W 28. tygodniu 56,8% chorych leczonych GUS osiągnęło wynik DLQI  $\leq 1$ . W czasie 28 tygodni uzyskano poprawę jakości życia niemal u wszystkich chorych. W 28. tygodniu jedynie u 0,4% chorych odnotowano wynik w skali DLQI w przedziale 21-30 oznaczający bardzo duży wpływ łuszczycy na jakość życia chorych.

Natomiast dla okresu obserwacji równego 52 tygodnie (*PERSIST (Hoffmann 2021)\_ab*) jakość życia wyrażoną jako wynik kwestionariusza DLQI=0/1 osiągnęło 64,6% chorych.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 53.**  
**Częstość osiągnięcia przez chorych ustalonych średnich wyników DLQI w czasie 28 tygodni\***



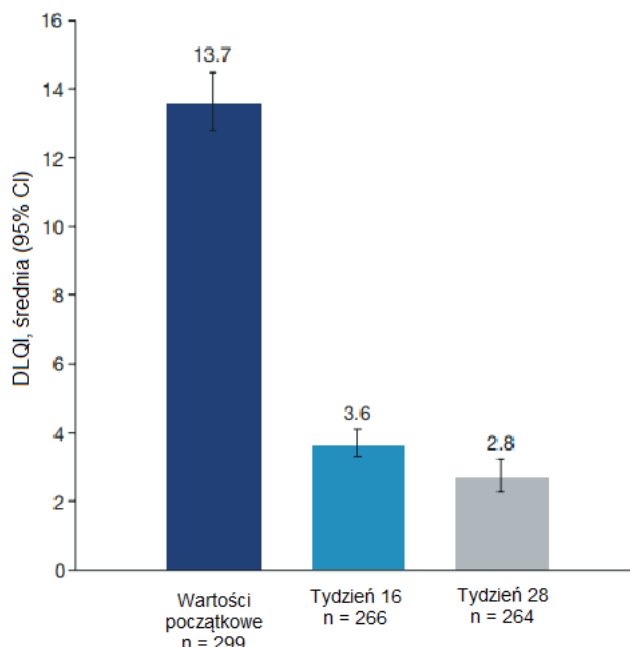
\*wynik DLQI: 0-1 brak wpływu łuszczycy na jakość życia chorych; 2-5 mały wpływ; 6-10 umiarkowany wpływ; 11-20 duży wpływ; 21-30 bardzo duży wpływ łuszczycy na jakość życia chorych

W czasie obserwacji równym 28 tygodni zaobserwowano zmniejszenie średniego wyniku kwestionariusza DLQI.

Na początku badania średni wynik DLQI wynosił 13,7, w 16. tygodniu obserwacji wynosił 3,6, natomiast w 28. tygodniu obserwacji średnia wartość uległa dalszej redukcji do 2,8 punktów.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 54.**  
**Średni wynik kwestionariusza DLQI (95% CI), wyniki dla początku badania oraz 16. i 28. tygodnia\***



\*liczby chorych w każdym punkcie czasowym są wartościami przybliżonymi, ponieważ wizyty dostosowano do rutynowej praktyki klinicznej

Podobnie jak w przypadku oceny aktywności choroby, ocenę jakości życia przedstawiono w podziale na obszary ciała zajęte przez zmiany łuszczycowe.

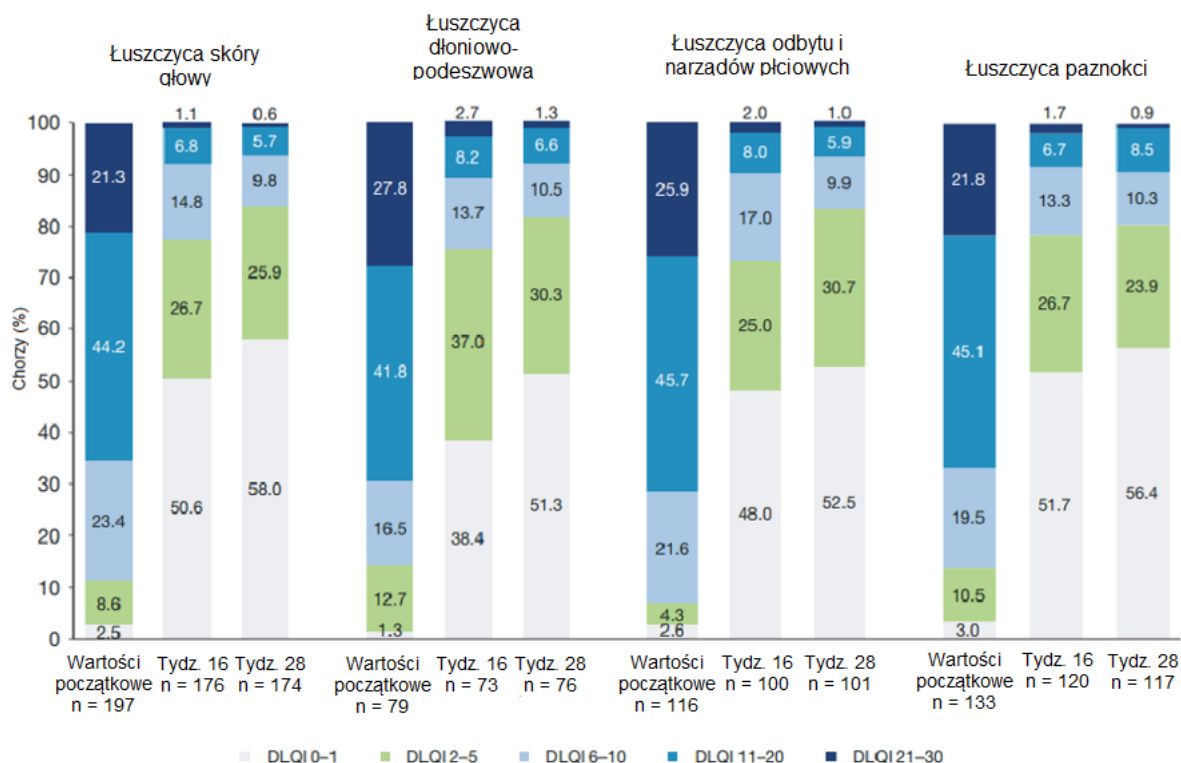
Wśród chorych z początkowym wynikiem PGA  $\geq 2$  dla specyficznych zajętych przez łuszczycę obszarów ciała chorych, zaobserwowano poprawę w średnich wynikach DLQI.

Wynik DLQI  $\leq 1$  w 28. tygodniu obserwacji osiągnęło 58,0% chorych z łuszczycą skóry głowy, 51,3% chorych z łuszczycą powierzchni dłoniowo-podeszwowej, 52,5% chorych z łuszczycą okolicy odbytu i narządów płciowych oraz 56,4% chorych z łuszczycą paznokci.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 55.**

**Częstość występowania określonych średnich wyników DLQI dla specyficznych zajętych przez łuszczycę obszarów ciała chorych, wyniki do 28. tygodnia\***



\*chorzy z łuszczycą skóry głowy, dłoniowo-podeszwową lub odbytu i narządów płciowych mieli wyjściową ocenę PGA  $\geq 2$

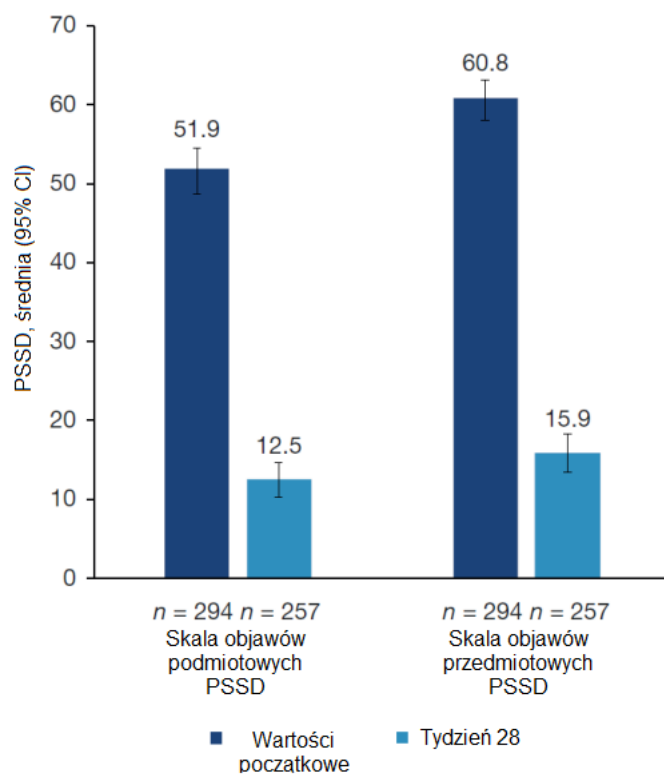
wynik DLQI: 0–1 oznacza brak wpływu łuszczycy na jakość życia; 2-5 mały wpływ; 6-10 umiarkowany wpływ; 11-20 duży wpływ; 21-30 bardzo duży wpływ

liczby chorych w każdym punkcie czasowym są wartościami przybliżonymi, ponieważ wizyty dostosowano do rutynowej praktyki klinicznej

W 28. tygodniu średni wynik PSSD dla skali objawów podmiotowych uległ redukcji z wartości początkowej 51,9 do 12,5 w 28. tygodniu obserwacji. Również w przypadku średniego wyniku PSSD dla skali objawów przedmiotowych zaobserwowano redukcję z wartości 60,8 na początku badania do 15,9 w 28. tygodniu obserwacji.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

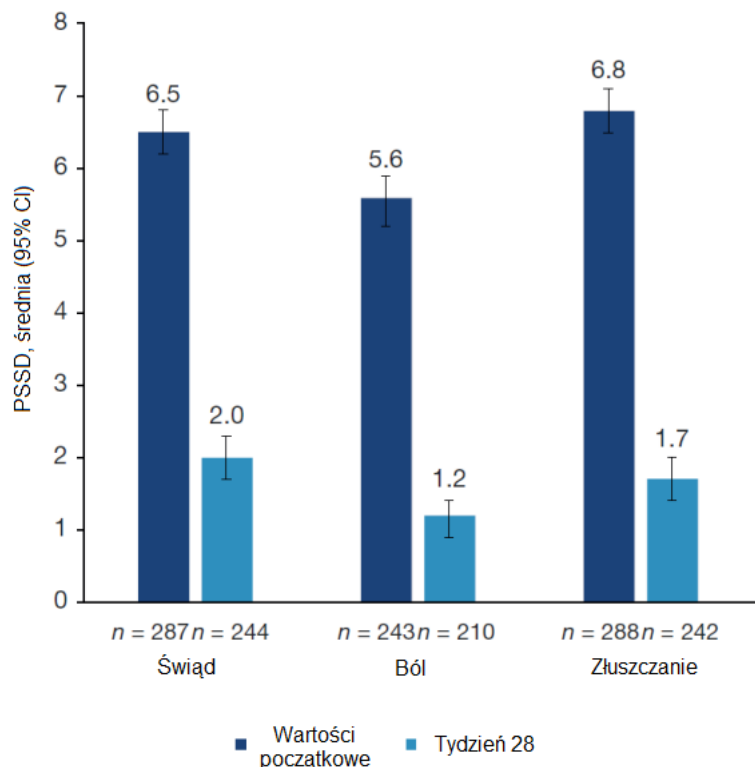
**Rysunek 56.**  
**Średni wynik PSSD (95% CI), wyniki dla początku badania i w 28. tygodnia**



Wśród chorych z początkowym wynikiem PSSD  $\geq 1$  w domenach świądu, bólu i złuszczenia, zaobserwowano średnią redukcję wyników do wartości wynoszących odpowiednio -4,6, -4,4 i -5,1 w 28. tygodniu obserwacji, spełnione zostały więc kryteria dotyczące osiągnięcia znaczącej poprawy ( $\geq 4$  punktowa redukcja wyniku).

Wyniki przedstawiono poniżej.

**Rysunek 57.**  
**Średni wyniki PSSD dla domen „świąd”, „ból” i „złuszczenie”, wyniki dla początku badania i 28. tygodnia\***



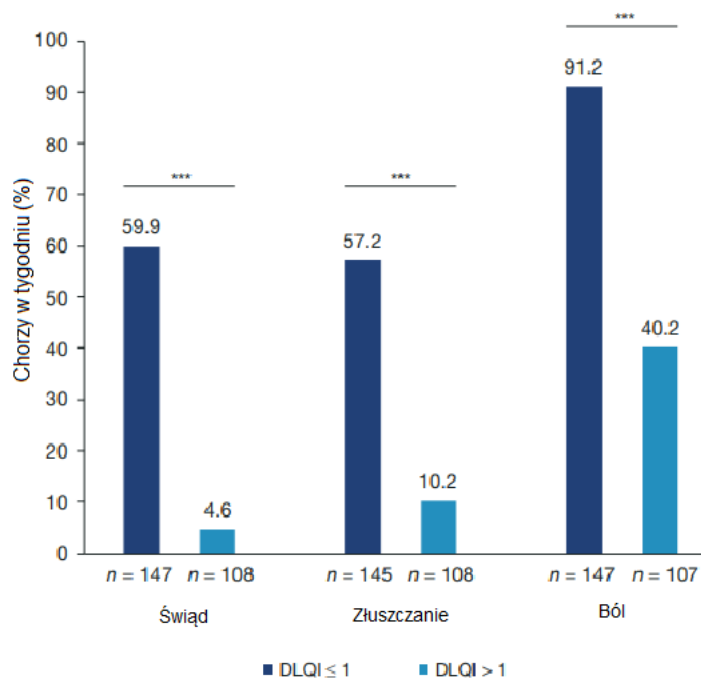
\*dane dotyczące świądu, bólu i złuszczenia skóry dotyczą chorych z początkowym wynikiem PSSD  $\geq 1$ . Wśród chorych z początkowym wynikiem PSSD  $\geq 1$ , wynik 0 dla oceny nasilenia świądu osiągnęło 35,7% chorych, dla nasilenia bólu 65,2% a dla złuszczenia – 37,2% chorych. Różnice względem wartości początkowych były znamienne statystycznie.

Ponadto jak wskazano przez autorów badania, chorzy z wynikiem PSSD=0 częściej osiągnęli wynik DLQI  $\leq 1$  niż DLQI  $> 1$ .

Szczegóły przedstawiono poniżej.



**Rysunek 58.**  
**Częstość osiągnięcia przez chorych DLQI ≤1 lub >1 (chorzy z wynikiem PSSD=0 dla poszczególnych domen), wyniki w 28. tygodniu\***



\*wyniki dla wszystkich domen istotne statystycznie

\*\*\*p<0,001, dokładny test Fishera

## **10.1.2. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania *Bardazzi 2022***

Do retrospektywnego badania *Bardazzi 2022* włączono chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GUS w okresie pomiędzy październikiem 2018 r. a grudniem 2020 r.

Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 60. tygodni. Do badania włączono ogółem 141 chorych, natomiast do analiz przeprowadzonych w 24., 36., 48. i 60. tyg. włączono odpowiednio 80, 45, 31 i 21 chorych.

Oceny skuteczności GUS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowieź na leczenie:**
  - oceniana w skali PASI;
  - oceniana w skali NAPSI.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

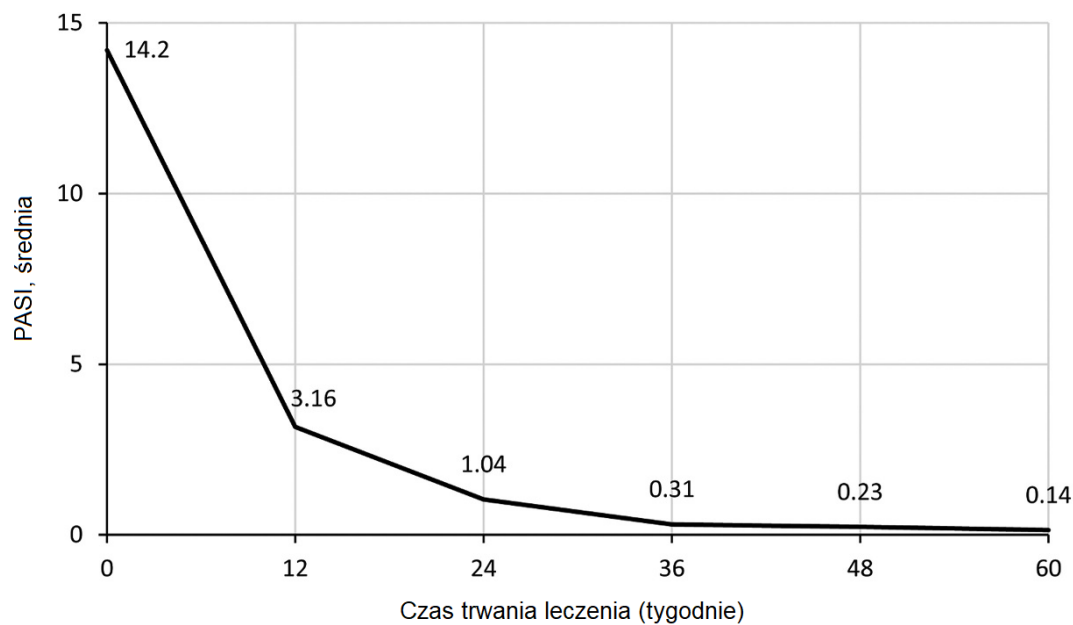
### **10.1.2.1. PASI**

Zaobserwowano wyraźną redukcję średniego wyniku PASI w czasie 60 tygodni trwania terapii GUS.

Początkowy średni wynik PASI równy 14,2 uległ znacznej redukcji w czasie 12 tygodni leczenia i wynosił do 3,16, następnie ulegał dalszej redukcji osiągając wartość 0,14 w 60. tygodniu leczenia.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

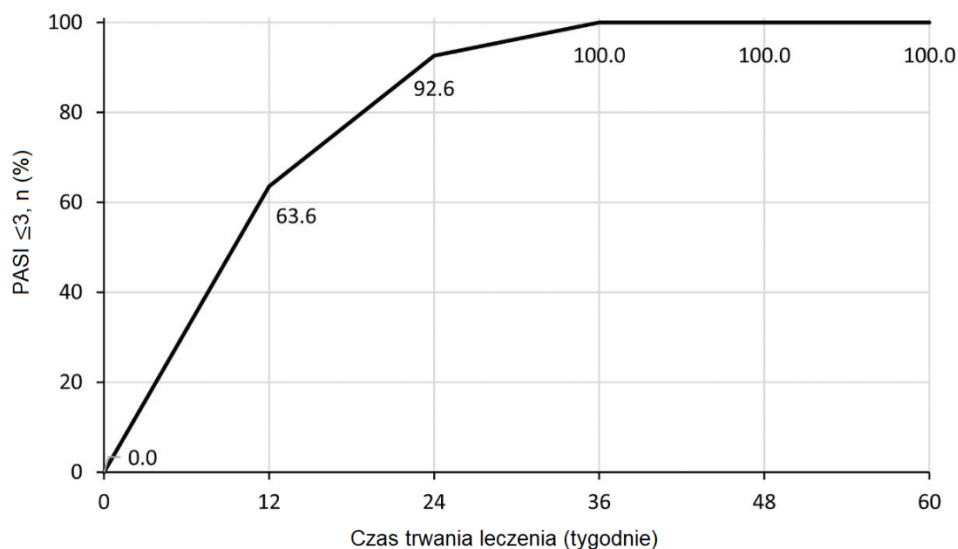
**Rysunek 59.**  
**Średnia zmiana wyniku w skali PASI w czasie 60 tygodni**



W 12. tygodniu leczenia u ok. 64% chorych odnotowano wynik PASI  $\leq 3$ . Odsetek chorych wzrósł do 92,6% w 24. tygodniu obserwacji, osiągając 100% w 36., 48. i 60. tygodniu badania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

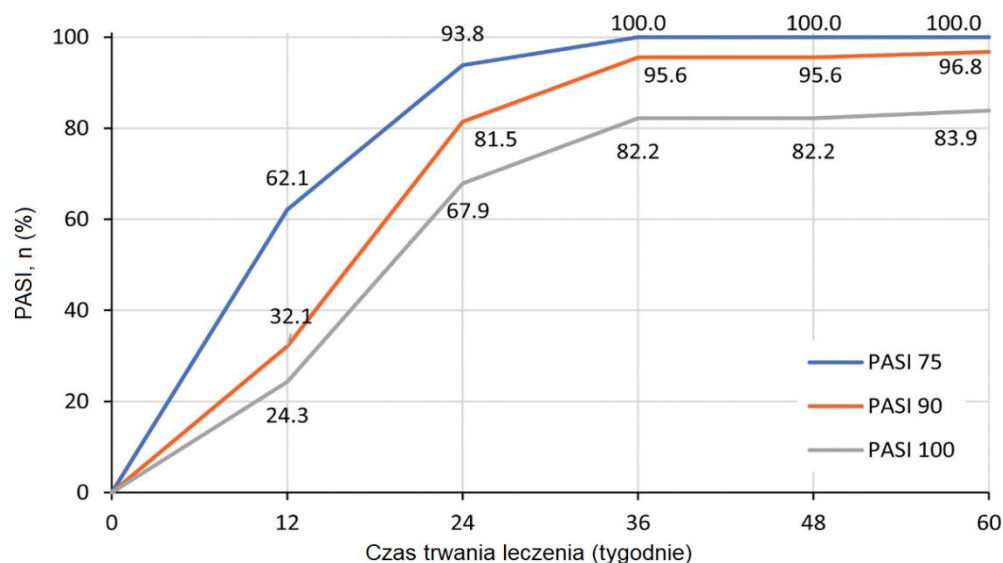
**Rysunek 60.**  
**Częstość występowania wyniku PASI ≤3 w czasie 60 tygodni**



Zaobserwowano wyraźny wzrost częstości osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie trwania badania. W 24. tygodniu badania odpowiedzi te wynosiły odpowiednio 93,8%, 81,5%, 67,9%, natomiast w 60. tygodniu obserwacji osiągnęły odpowiednio 100%, 96,8% i 83,9%.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rysunek 61.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w czasie 60 tygodni\***



\*wszystkie wyniki były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ )

W badaniu *Bardazzi 2022* dodatkowo przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji logistycznej, która wykazała, że BMI > 30, palenie tytoniu,  $\geq 3$  choroby współistniejące, obszary objęte chorobą trudne do leczenia, wcześniejsze stosowanie leczenia układowego oraz niepowodzenie wcześniejszej terapii  $\geq 2$  lekami biologicznymi nie miały istotnego wpływu na redukcję wyniku PASI w czasie leczenia GUS ( $p > 0,05$ ). Wykazano podobną skuteczność GUS wśród chorych, u których nie powiodła się terapia lekami anty-IL-12/23 i anty-IL-17 w porównaniu do osób niestosujących wcześniej leczenia biologicznego. Ponadto w analizowanym badaniu GUS był skuteczny w przypadku badanych, u których zawiodły inne leki anty-IL-23. Redukcja wyniku PASI była istotnie mniejsza u chorych z ŁZS niż u chorych bez tego schorzenia ( $p=0,003$ ).

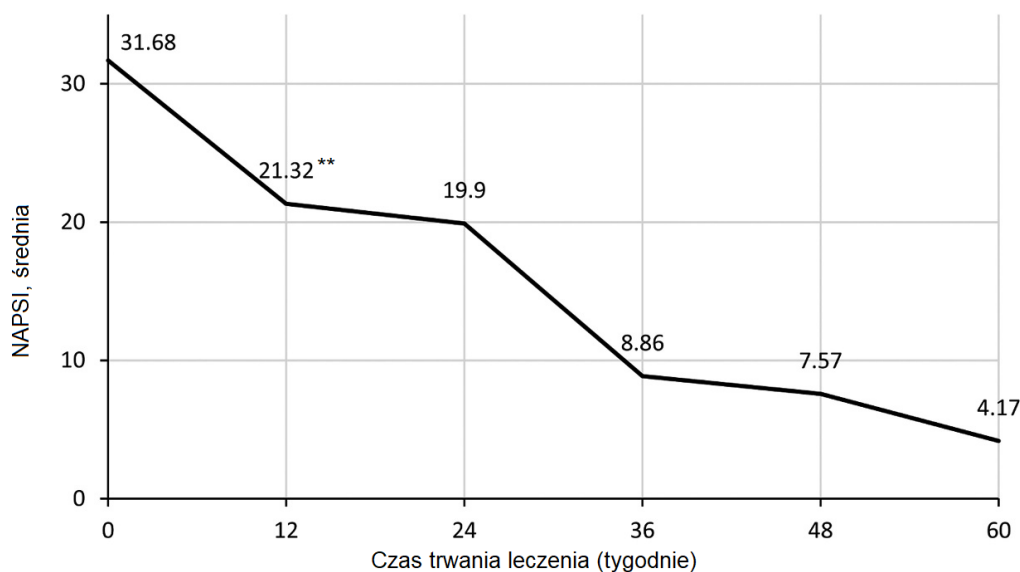
#### **10.1.2.2. NAPSI**

W okresie obserwacji równym 60 tygodni obserwowano wyraźną tendencję redukcji średniego wyniku skali NAPSI.

Średni początkowy wynik NAPSI równy 31,68 uległ redukcji do 21,32 w 12. tyg. leczenia (wynik ten był istotny statystycznie). Następnie ulegał on stopniowej redukcji aż do wyniku 4,17 raportowanego w 60. tygodniu leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Rysunek 62.**  
**Średnia zmiana wyniku w skali NAPSİ w czasie 60 tygodni**



\*\*wynik istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ,  $n = 20$  chorych). Liczba chorych z dostępnymi wynikami NAPSİ w 24., 36., 48. 60. tyg. była zbyt mała aby ocenić istotność statystyczną

### 10.1.3. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania *Del Alcázar 2021*

Oceny skuteczności GUS dokonano na podstawie danych chorych leczonych w 35 ośrodkach w Hiszpanii. W ramach tego retrospektywnego badania włączano chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanym do ciężkiego leczonych w okresie od 1 lutego 2019 r. do 30 czerwca 2020 r.

Wyniki przedstawiono dla maksymalnie 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Oceny skuteczności GUS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie:**
  - oceniana w skali PASI;
- **aktywność choroby:**
  - zmiana nasilenia choroby w skali PGA;
  - zmiana nasilenia choroby w skali BSA;
- **ocena jakości życia:**
  - oceniana w skali DLQI.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 10.1.3.1. PASI

Wyniki badania *Del Alcázar 2021* wskazują na wyraźne zmniejszenie średniego wyniku PASI w czasie trwania badania.

Średni wynik PASI, który w 0. tyg. wynosił 11,1, w 16. tyg. uległ redukcji do 2,4 (3,2%) (-8,8; [-9,6<sup>23</sup>; -8,0]) oraz do 1,7 (2,8%) (-9,3; [-10,2; -8,4]) w 24. tyg.<sup>24</sup>. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji, obydwie zmiany wyniku były znamienne statystycznie względem wartości początkowej.

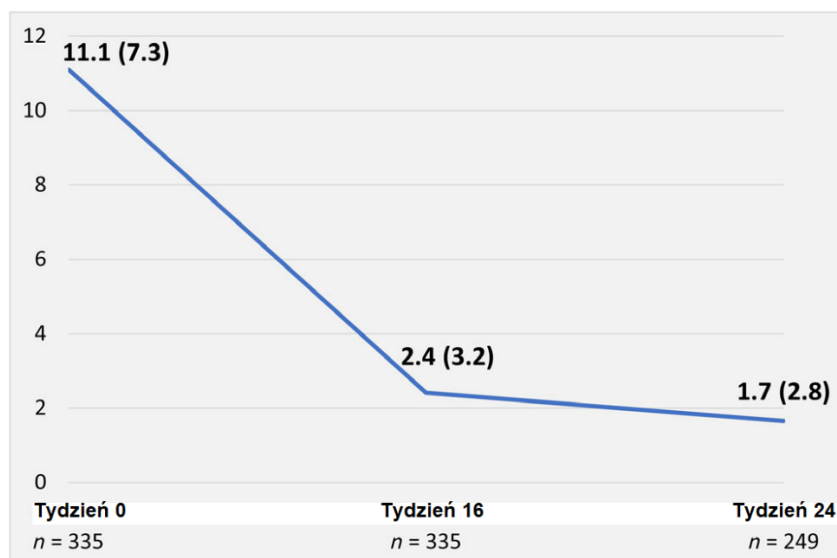
Omawiane dane znajdują się na rysunku poniżej.

---

<sup>23</sup> w publikacji widnieje wartość 9,6, co najprawdopodobniej jest wynikiem błędu autorów badania. Pozostałe dane przedstawione w publikacji wskazują, że wartością prawidłową jest -9,6

<sup>24</sup> uzyskane wyniki PASI w trakcie leczenia oznaczają średnią redukcję wyniku PASI o 78,4% w 16. tyg. oraz o 84,7% w 24. tyg.

**Rysunek 63.**  
**Średnia poprawa wyniku w skali PASI w 16. i 24. tyg. leczenia**

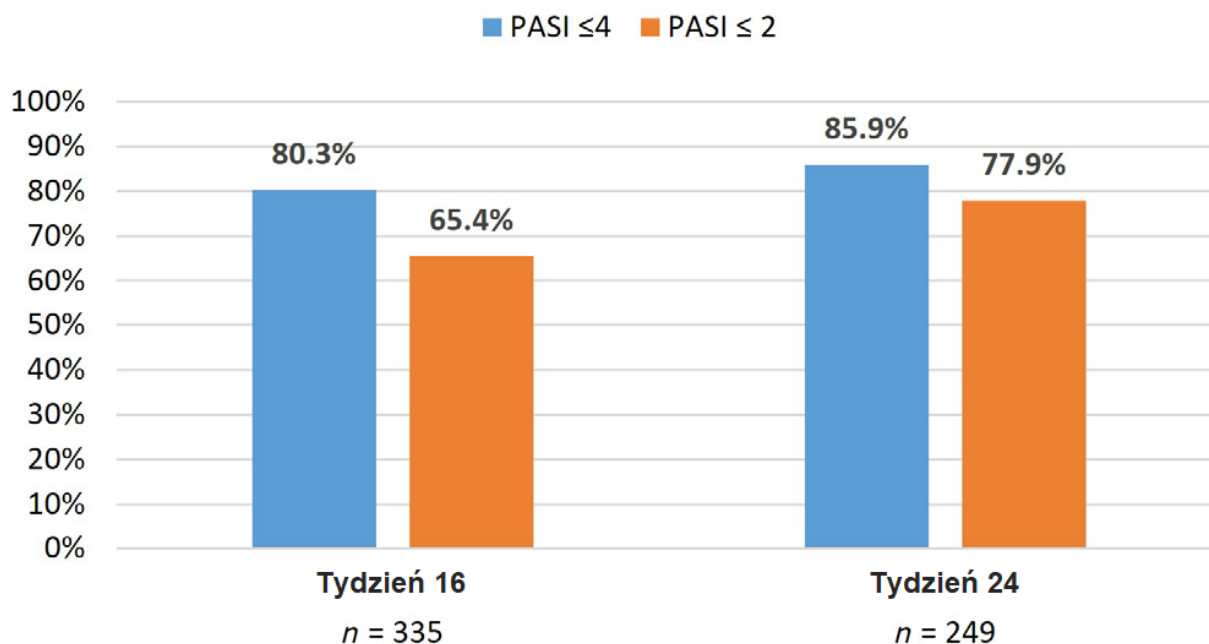


Wysoką skuteczność obserwowano już po 16 tygodniach leczenia a po 24 tygodniach korzystne efekty zdrowotne w postaci PASI ≤ 4 i PASI ≤ 2 uzyskano u jeszcze wyższych odsetków chorych, które wynosiły odpowiednio 85,9% i 77,9%. W analizie przeprowadzonej przy użyciu metody NRI uzyskano nieco niższe wyniki, tj. w 24 tygodniu PASI ≤ 4 uzyskało 80,1% chorych, natomiast PASI ≤ 2 osiągnęło 72,7% badanych osób.

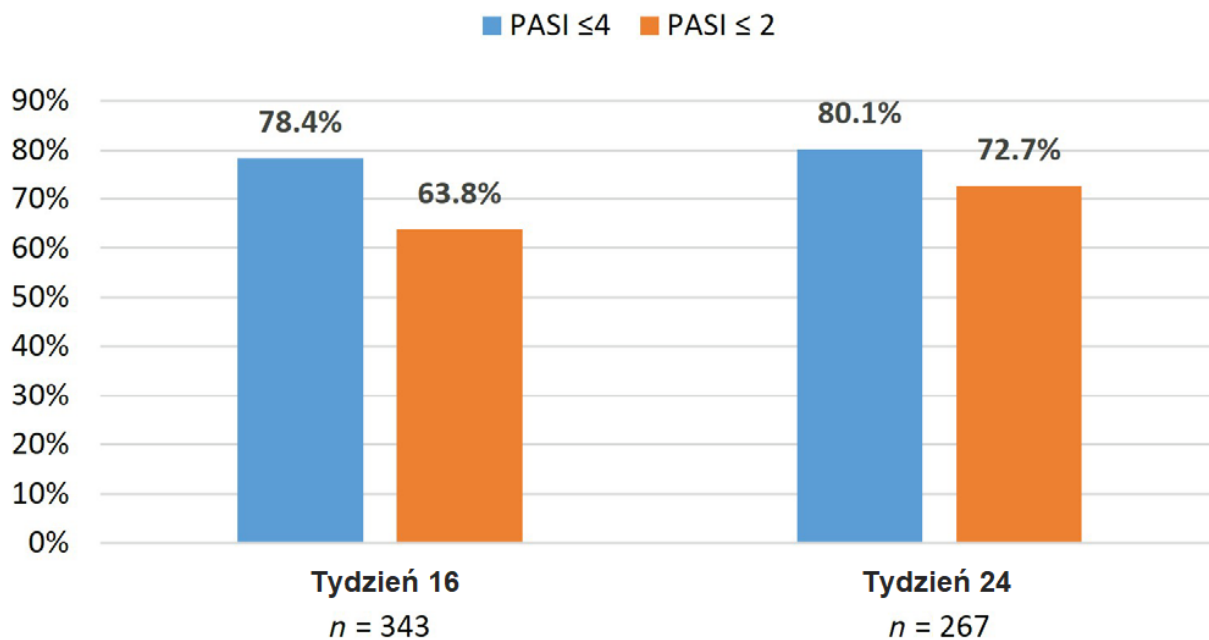
Omawiane dane znajdują się na rysunku poniżej.



**Rysunek 64.**  
**Odsetek chorych z PASI ≤ 4 lub PASI ≤ 2 w 16. i 24. tyg. leczenia**



**Rysunek 65.**  
**Odsetek chorych z PASI ≤ 4 lub PASI ≤ 2 w 16. i 24. tyg. leczenia – wyniki analizy z wykorzystaniem NRI**

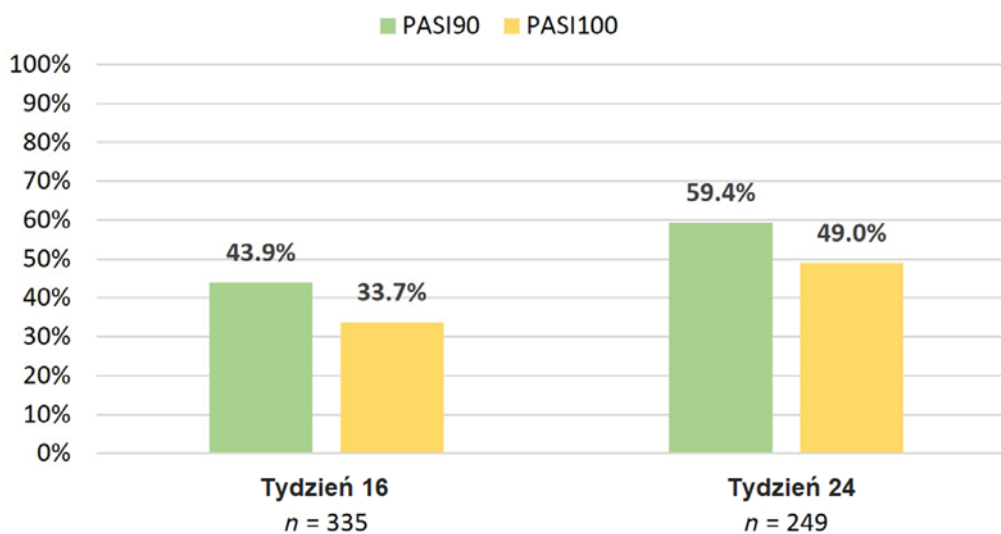


Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 uzyskało 59,4% chorych, natomiast w skali PASI 100 49,0% chorych. W analizie przeprowadzonej przy użyciu metody NRI uzyskano nieco niższe wyniki, tj. 55,4% chorych uzyskało odpowiedź w skali PASI 90 oraz 45,7% chorych uzyskało odpowiedź w skali PASI 100.

Omawiane dane znajdują się na rysunkach poniżej.

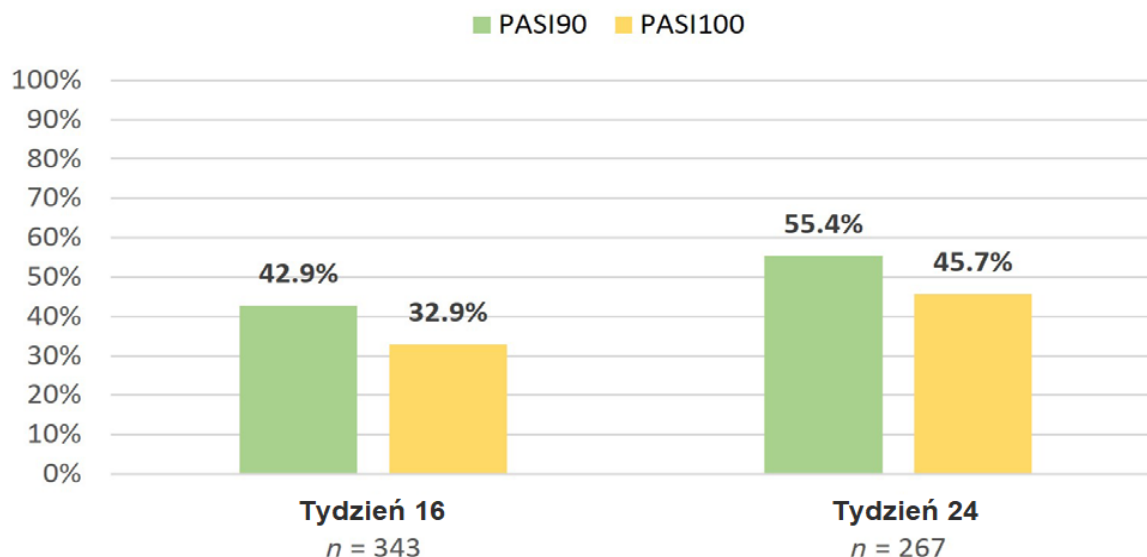
**Rysunek 66.**

**Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 i PASI 100 w 16. i 24. tyg. leczenia**



**Rysunek 67.**

**Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 i PASI 100 w 16. i 24. tyg. leczenia – wyniki analizy z wykorzystaniem NRI**



W celu zidentyfikowania zmiennych, które mogą wpływać na uzyskane odpowiedzi PASI 90 i PASI  $\leq 2$ , przeprowadzono dwuwariantową analizę zmiennych, uzupełnioną o analizę wielowariantową. Wykazano, że czynniki, które znamienne statystycznie wpływają na obniżenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI 90 oraz PASI  $\leq 2$  to w analizie dwuwariantowej płeć męska, BMI  $\geq 30$  i liczba wcześniej zastosowanych terapii biologicznych oraz dodatkowo dla PASI  $\leq 2$  również PASI  $\geq 10$ . W analizie wielowariantowej wykazano natomiast, że czynniki wpływające na redukcję prawdopodobieństwa uzyskania PASI  $\leq 2$  w czasie 24 tygodni to BMI  $\geq 30$  i liczba wcześniej zastosowanych terapii biologicznych. Dodatkowo czynnikiem, względem którego wykazano negatywny wpływ na uzyskiwanie przez chorych PASI 90 była liczba wcześniej zastosowanych terapii biologicznych.

Szczegółowe wyniki uzyskane z przeprowadzonych analiz znajdują się na rysunku poniżej.

**Tabela 43.**
**Wyniki analizy dwuwariantowej i wielowariantowej czynników związanych z PASI 90 i PASI ≤ 2 w 24 tygodniu obserwacji (wpływ na odpowiedź PASI 90 i PASI ≤ 2)**

Badanie	Zmienna		OBS [tyg.]	Dwuvariantowa analiza zmiennych, OR (95% CI)		Wielowariantowa analiza zmiennych, OR (95% CI)	
				PASI 90	PASI ≤ 2	PASI 90	PASI ≤ 2
Del Alcázar 2021	Wiek		24	0,99 (0,97;1,01)	0,99 (0,98;1,02)	0,99 (0,97;1,02)	1,00 (0,97;1,03)
	Płeć	Kobiety		1	1	1	1
		Mężczyźni		<b>0,55</b> <b>(0,33;0,93)</b>	<b>0,49</b> <b>(0,26;0,92)</b>	0,60 (0,35;1,06)	0,61 (0,30;1,24)
	BMI	<30		1	1	1	1
		≥30		<b>0,58</b> <b>(0,34;0,99)</b>	<b>0,34</b> <b>(0,18;0,64)</b>	0,73 (0,41;1,29)	<b>0,44</b> <b>(0,22;0,88)</b>
	ŁZS	Nie		1	1	1	1
		Tak		0,81 (0,41;1,59)	0,60 (0,28;1,29)	1,08 (0,50;2,32)	1,16 (0,46;2,92)
	Nasilenie łuszczycy	PASI<10		1	1	1	1
		PASI≥10		1,07 (0,65;1,78)	<b>0,45</b> <b>(0,25;0,84)</b>	1,16 (0,66;2,02)	0,50 (0,25;1,01)
	Czas trwania łuszczycy			1,0 (0,99;1,03)	1,01 (0,98;1,03)	1,02 (0,99;1,04)	1,01 (0,98;1,05)
	Liczba wcześniejszych terapii biologicznych			<b>0,77</b> <b>(0,66;0,90)</b>	<b>0,66</b> <b>(0,55;0,79)</b>	<b>0,78</b> <b>(0,65;0,92)</b>	<b>0,69</b> <b>(0,56;0,84)</b>

W ramach analizy odpowiedzi PASI 90 oraz PASI ≤ 2 przedstawiono również wyniki u chorych z podziałem na wcześniej stosowane leczenie biologiczne.

Uzyskane wyniki wskazują, że niezależnie od wcześniej stosowanej terapii, wysokie odsetki chorych poddanych terapii GUS osiągają odpowiedź PASI 90 lub PASI ≤ 2.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 44.**
**Odpowiedź na leczenie GUS w czasie 24 tygodni w zależności od wcześniejszej terapii biologicznej**

Badanie	Wcześniejsze leczenie biologiczne	OBS [tyg.]	Liczba wcześniejszych terapii biologicznych, średnia (SD)	PASI wyjściowe, średnia (SD)	PASI, średnia (SD)	PASI 90	PASI ≤ 2
Del Alcázar 2021	Inhibitory TNF (n=92)	24	2,0 (1,5)	10,6 (6,3)	0,8 (2,2)	77,3% (51/66)	92,4% (61/66)
	Inhibitory IL-12/23 (n=105)		2,4 (1,4)	9,0 (5,5)*	1,4 (2,8)	58,9% (43/73)	84,9% (62/73)

Badanie	Wcześniejsze leczenie biologiczne	OBS [tyg.]	Liczba wcześniejszych terapii biologicznych, średnia (SD)	PASI wyjściowe, średnia (SD)	PASI, średnia (SD)	PASI 90	PASI ≤ 2
	Inhibitory IL-17 (n=101)		3,2 (1,7)	12,5 (9,1)*	2,7 (3,3)	43,2% (32/74)	60,8% (45/74)
	p-wartość		<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001

### 10.1.3.2. Aktywność choroby

Wyniki świadczące o skuteczności leczenia GUS zarówno w 16. jak i 24. tyg. uzyskano również w przypadku oceny aktywności choroby w skalach BSA i PGA. Średnia wartość BSA na początku badania wynosząca 13,7 uległa redukcji do 2,3 w 24. tyg. leczenia. Z kolei średnie wartości PGA i DLQI uległy redukcji odpowiednio z 3,2 do 0,9 oraz z 11,9 do 2,4 w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Szczegółowe dane wraz z parametrami OR znajdują się w tabeli poniżej.

#### Rysunek 68.

#### Średnia poprawa wyniku w skali BSA, PGA oraz DLQI w 16. i 24. tyg. leczenia

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MD (95% CI)
<i>Del Alcázar 2021</i>	PGA	16	-2,1 (-2,2; -1,9)
		24	-2,2 (-2,5; -2,1)
	BSA	16	-9,8 (-11,1; -8,4)
		24	-11,3 (-12,9; -9,7)

### 10.1.3.3. Ocena jakości życia

Wyniki świadczące o skuteczności leczenia GUS zarówno w 16. jak i 24. tyg. uzyskano również w przypadku odpowiedzi w skali BSA, PGA oraz DLQI. Średnia wartość BSA na początku badania wynosząca 13,7 zmniejszyła się do 2,3 w 24. tyg. leczenia. Z kolei średnie wartości PGA i DLQI uległy redukcji odpowiednio z 3,2 do 0,9 oraz z 11,9 do 2,4 w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Rysunek 69.**

**Średnia poprawa wyniku w skali DLQI w 16. i 24. tyg. leczenia**

Badanie	Punkt końcowy	OBS [tyg.]	MD (95% CI)
<i>Del Alcázar 2021</i>	DLQI	16	-9,3 (-10,2; -8,4)
		24	-9,9 (-11,1; -8,9)

**10.1.4. Ocena skuteczności guselkumabu na podstawie badania *Hung 2021***

Skuteczność guselkumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu retrospektywnym *Hung 2021*.

Oceny skuteczności GUS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie:**
  - oceniana w skali PASI.

Dodatkowo w badaniu dokonano również oceny:

- czynników klinicznych wpływających na odpowiedź PASI 75;
- skuteczności guselkumabu w zależności od różnic w skuteczności wcześniej stosowanej terapii biologicznej.

Długoterminową skuteczność stosowania GUS oceniano od czerwca 2018 r. do listopada 2020 r. Łącznie do badania zostało włączonych 135 chorych z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej. Wyniki zostały przeanalizowane dla okresu obserwacji wynoszącego 36 tygodni.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

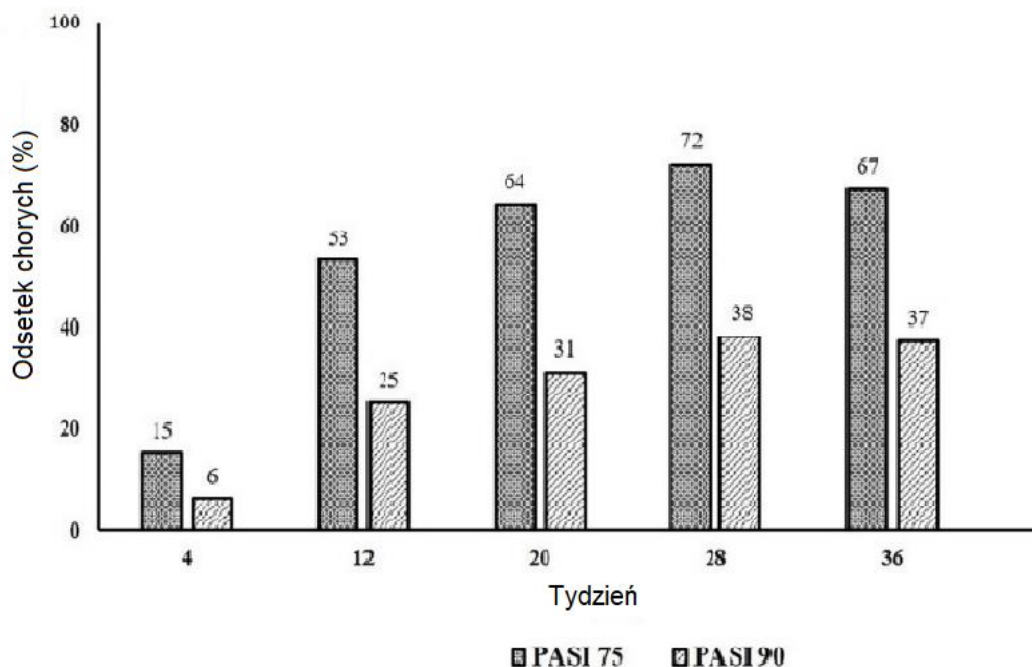
**10.1.4.1. PASI**

W badaniu *Hung 2021* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi PASI 75 i PASI 90 w czasie do 36 tygodni.

Uzyskane wyniki wskazują, że zarówno w przypadku PASI 75, jak również w przypadku PASI 90 odsetek chorych z odpowiedzią zwiększał się do 28 tygodnia a następnie utrzymywał się na zbliżonym poziomie.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 70.**  
**Skuteczność guselkumabu u chorych z łuszczycą w zakresie uzyskania odpowiedzi PASI 75 i 90 w czasie 36 tygodni leczenia**



#### 10.1.4.2. Czynniki kliniczne wpływające na odpowiedź PASI 75

W badaniu *Hung 2021* dokonano analizy czynników mających wpływ na uzyskiwanie przez chorych odpowiedzi PASI 75. Wykazano, że wcześniejsze leczenie biologiczne zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 w 12., 20., 28. i 36. tygodniu w porównaniu z brakiem wcześniejszego stosowania tego typu terapii. Dodatkowo liczba poprzednio stosowanych leków biologicznych korelowała ze zmniejszoną poprawą PASI 75 w 12., 20., 28. i 36. tygodniu. Po 4. tygodniu nie zaobserwowano różnicy w stopniu osiągnięcia odpowiedzi PASI 75 u chorych w zależności od masy ciała.

Tabela przedstawiona poniżej opisuje analizę jednoczynnikową predyktorów odpowiedzi PASI 75.

**Tabela 45.**

**Analiza jednoczynnikowa predyktorów odpowiedzi PASI 75 na podstawie badania Hung 2021**

Parametry ogólne	Tydzień 12			Tydzień 20			Tydzień 28			Tydzień 36		
	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)
	n (%) / średnia (SD)			n (%) / średnia (SD)			n (%) / średnia (SD)			n (%) / średnia (SD)		
<b>Dane demograficzne</b>												
Wiek, średnia (SD) [lata]	46,64 (13,15)	46,37 (13,36)	1,00 (0,98;1,03)	46,63 (13,57)	46,98 (13,20)	1,00 (0,97;1,03)	45,48 (13,76)	45,08 (10,88)	1,00 (0,97;1,04)	45,40 (13,72)	42,86 (12,49)	1,01 (0,98;1,06)
Mężczyźni, n (%)	53 (76,81)	46 (76,67)	1,01 (0,44;2,29)	57 (76,00)	34 (80,95)	0,75 (0,28;1,85)	45 (72,58)	17 (70,83)	1,09 (0,37;3,03)	31 (68,89)	16 (72,73)	0,83 (0,25;2,51)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	76,99 (15,45)	82,92 (17,92)	0,98 (0,96;1,00)	78,67 (15,31)	80,67 (19,46)	0,99 (0,97;1,02)	78,53 (15,30)	83,92 (18,87)	0,98 (0,95;1,01)	80,14 (14,75)	85,91 (19,39)	0,98 (0,95;1,01)
Palenie papierosów, n (%)	31 (44,93)	23 (39,66)	1,24 (0,61;2,54)	32 (42,67)	16 (38,10)	1,27 (0,59;2,79)	25 (40,98)	9 (37,50)	1,16 (0,44;3,14)	20 (31,82)	7 (45,45)	1,79 (0,62;5,47)
Spożywanie alkoholu, n (%)	25 (36,23)	20 (34,48)	1,08 (0,52;2,26)	20 (27,40)	17 (40,48)	0,55 (0,25;1,24)	18 (29,51)	9 (37,50)	0,70 (0,26;1,93)	12 (27,27)	9 (40,91)	0,54 (0,18;1,61)
<b>Charakterystyka choroby</b>												
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]	17,18 (9,50)	18,02 (9,32)	0,99 (0,95;1,03)	17,48 (9,48)	18,26 (10,16)	0,99 (0,95;1,03)	18,48 (10,42)	17,67 (7,87)	1,01 (0,96;1,06)	18,42 (10,42)	18,91 (8,94)	0,99 (0,94;1,05)
Występowanie łuszczycy w rodzinie, n (%)	22 (32,35)	16 (26,67)	1,32 (0,61;2,86)	20 (27,03)	10 (23,81)	1,19 (0,50;2,93)	19 (31,15)	7 (29,17)	1,10 (0,40;3,24)	15 (34,09)	6 (27,27)	1,38 (0,46;4,50)
ŁZS, n (%)	24 (41,67)	25 (34,78)	0,75 (0,36;1,52)	30 (40,00)	16 (38,10)	1,08 (0,50;2,38)	24 (38,71)	14 (58,33)	0,45 (0,17;1,17)	21 (46,67)	11 (50,00)	0,88 (0,31;2,44)
PASI początkowe, średnia (SD)	16,92 (8,49)	15,42 (7,26)	1,02 (0,98;1,07)	16,91 (8,90)	14,66 (6,14)	1,04 (0,99;1,10)	17,26 (9,11)	16,19 (7,05)	1,02 (0,96;1,08)	18,02 (9,22)	16,45 (7,38)	1,02 (0,96;1,09)
<b>Choroby współistniejące, n (%)</b>												



Parametry ogólne	Tydzień 12			Tydzień 20			Tydzień 28			Tydzień 36		
	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)	PASI 75	Brak PASI 75	OR <sup>a</sup> (95% CI)
	n (%) / średnia (SD)			n (%) / średnia (SD)			n (%) / średnia (SD)			n (%) / średnia (SD)		
Nadciśnienie	22 (31,88)	22 (36,67)	0,81 (0,39;1,68)	27 (36,00)	14 (33,33)	1,12 (0,51;2,53)	24 (38,71)	8 (33,33)	1,26 (0,48;3,53)	20 (44,44)	5 (22,73)	2,72 (0,90;9,44)
Cukrzyca	10 (14,49)	12 (20,00)	0,68 (0,26;1,70)	11 (14,67)	10 (23,81)	0,55 (0,21;1,45)	13 (20,97)	5 (20,83)	1,01 (0,33;3,49)	8 (17,78)	2 (9,10)	2,16 (0,48;15,25)
Choroba sercowo-naczyniowa	2 (2,90)	5 (8,33)	0,33 (0,05;1,59)	4 (5,33)	4 (9,52)	0,54 (0,12;2,38)	5 (8,06)	2 (8,33)	0,96 (0,19;7,08)	3 (6,67)	2 (9,10)	0,71 (0,11;5,75)
<b>Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)</b>												
Tradycyjne leczenie systemowe <sup>b</sup>	60 (86,96)	55 (91,67)	0,22 (0,05;0,77)	65 (88,00)	39 (92,86)	0,56 (0,12;1,99)	52 (83,87)	23 (95,83)	0,26 (0,05;1,27)	39 (86,67)	21 (95,45)	0,31 (0,02;1,98)
Leczenie biologiczne <sup>c</sup>	41 (59,42)	51 (85,00)	0,26 (0,10;0,59)	47 (62,67)	37 (88,10)	0,23 (0,07;0,60)	36 (58,06)	23 (95,83)	0,06 (0,00;0,31)	24 (53,33)	20 (90,91)	0,11 (0,02;0,45)
Jedno wcześniejsze leczenie biologiczne <sup>c</sup>	34 (49,28)	26 (43,33)	0,42 (0,16;1,02)	37 (49,33)	20 (47,62)	0,33 (0,10;0,93)	26 (41,94)	11 (45,83)	0,09 (0,00;0,52)	16 (35,56)	8 (36,36)	0,19 (0,03;0,89)
≥ 2 terapie biologiczne <sup>c</sup>	7 (10,14)	25 (41,67)	0,09 (0,03;0,26)	10 (10,14)	17 (40,48)	0,11 (0,03;0,34)	10 (16,13)	12 (50,00)	0,03 (0,00;0,19)	8 (17,78)	12 (54,55)	0,06 (0,01;0,30)

<sup>a</sup> OR dla uzyskania odpowiedzi PASI 75

<sup>b</sup> tradycyjne leki systemowe w badaniu obejmowały metotreksat, cyklosporynę i acytretynę

<sup>c</sup> leczenie biologiczne obejmowało inhibitory TNF-α (etanercept i adalimumab), inhibitory IL-12/23 (ustekinumab), inhibitory IL-17 (sekukinumab i iksekizumab) oraz inhibitor IL-23 (ryzankizumab)

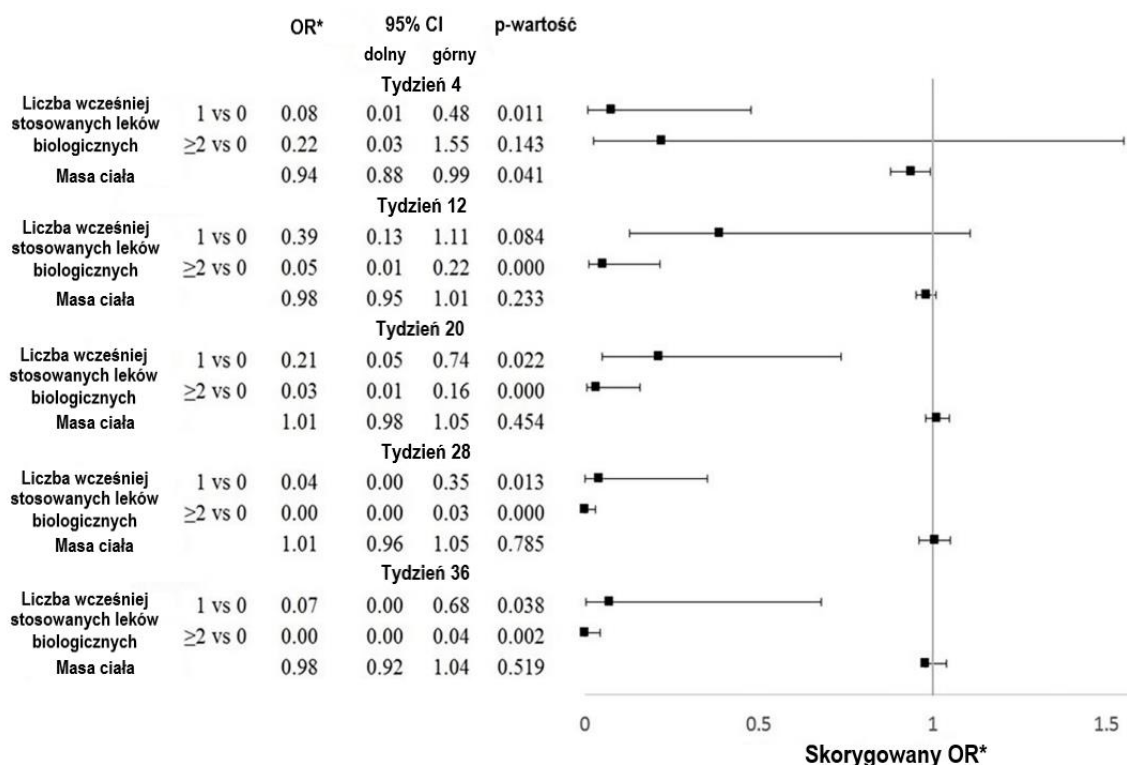
Wykazano, że chorzy uprzednio eksponowani na więcej niż 2 leki biologiczne mieli niższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 w czasie 12, 20, 28 i 36 tygodni niż chorzy, którzy nie byli uprzednio leczeni biologicznie. Wyniki wskazują również na niższe odsetki chorych z odpowiedzią PASI 75 wśród chorych uprzednio leczeni jedną terapią biologiczną w porównaniu z chorymi nieleczonymi wcześniej biologicznie. Dane te wskazują, że liczba wcześniejszych terapii biologicznej wpływa negatywnie na odpowiedź na leczenie w przypadku zastosowania GUS jako kolejnej terapii.

Uzyskane wyniki wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w skuteczności GUS w grupach wyodrębnionych ze względu na różne wartości wskaźników BMI w czasie od 12 tygodnia do końca trwania badania.

Poniższy wykres przedstawia dane uzyskane w wyniku analizy wieloczynnikowej w czasie 36 tygodni obserwacji odnoszące się do odpowiedzi w skali PASI 75.

#### Rysunek 71.

**Odpowiedź w skali PASI 75 po analizie wieloczynnikowej w czasie 36 tygodni w zależności od liczby wcześniejszych terapii biologicznych oraz masy ciała chorych.**



\*iloraz szans dla osiągnięcia PASI 75 po analizie wieloczynnikowej skorygowany o zmienne zakłócające, w tym wiek, płeć, palenie tytoniu, picie alkoholu, czas trwania łuszczycy, tradycyjne leki systemowe, występowanie łuszczycy w rodzinie, nadciśnienie, cukrzycę, choroby sercowo-naczyniowe, łuszczycowe zapalenie stawów, wyjściowe PASI, masę ciała i wcześniejsze leczenie biologiczne.

### 10.1.4.3. PASI w zależności od wcześniej stosowanych leków biologicznych

W badaniu *Hung 2021* przeanalizowano chorych biorąc pod uwagę różne mechanizmy działania wcześniej stosowanych przez nich terapii biologicznych. Miało to na celu zbadanie ewentualnych niezgodności w odpowiedzi na leczenie GUS pod kątem zróżnicowanego sposobu działania danego leczenia, w tym inhibitorów TNF-alfa, IL-12/23 i IL-17. Wykazano, iż tylko poprzednia ekspozycja na inhibitory IL-17 była istotnie statystycznie związana ze zmniejszoną odpowiedzią PASI 75 w 12., 20. i 28. tygodniu (OR = 0,19, 0,10 i 0,03). Z kolei wśród chorych otrzymujących wcześniej inhibitory TNF- $\alpha$  lub IL-12/23 nie zaobserwowano wpływu wcześniej stosowanego leczenia na skuteczność guselkumabu.

Przedstawiona poniżej tabela zawiera dane dotyczące wpływu wcześniej stosowanego leczenia biologicznego na osiągnięcie przez chorych odpowiedzi PASI 75.

**Tabela 46.**  
**Związek różnych klas wcześniej stosowanych leków biologicznych z odpowiedzią PASI 75**

Publikacja	OBS [tyg.]	Wcześniejsza terapia biologiczna	OR <sup>a</sup> (95% CI)	p-wartość
<i>Hung 2021</i>	12	Brak <sup>b</sup>	1,00	b/d
		Inhibitor TNF-alfa	0,62 (0,05; 14,27)	0,710
		Inhibitor IL-17	0,19 (0,03; 0,90)	<b>0,041</b>
		Inhibitor IL-12/23	0,42 (0,16; 1,06)	0,071
	20	Brak <sup>b</sup>	1,00	b/d
		Inhibitor TNF-alfa	0,17 (0,01; 4,83)	0,240
		Inhibitor IL-17	0,10 (0,02; 0,55)	<b>0,010</b>
		Inhibitor IL-12/23	0,39 (0,12; 1,17)	0,109
	28	Brak <sup>b</sup>	1,00	b/d
		Inhibitor TNF-alfa	0,08 (0,00; 2,42)	0,107
		Inhibitor IL-17	0,03 (0,00; 0,29)	<b>0,007</b>
		Inhibitor IL-12/23	0,12 (0,01; 0,75)	0,056

<sup>a</sup> analiza jednoczynnikowa

<sup>b</sup> leczenie biologiczne obejmowały inhibitory TNF-alfa (etanercept i adalimumab), inhibitor IL-12/23 (ustekinumab), inhibitory IL-17 (sekukinumab i iksekizumab) oraz inhibitor IL-23 (ryzankizumab)

## 10.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w warunkach praktyki klinicznej przedstawiono na podstawie 4 badań obserwacyjnych, tj. *PERSIST*, *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021* oraz *Penso 2021*.

Zestawienia wyników wraz z ich omówieniem zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 10.2.1. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania *PERSIST*

Bezpieczeństwo guselkumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu *PERSIST* (publikacja *Gerdes 2021* oraz abstrakt konferencyjny *Hoffmann 2021*) na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane
- ciężkie działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Omówienie wyników przedstawiono w poniższych rozdziałach.

#### 10.2.1.1. Zgony

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu *PERSIST*, w czasie 28 tygodni nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Wskazano również, że nie odnotowano żadnego przypadku zawału mięśnia sercowego. Odnotowano natomiast wystąpienie u 1 chorego (0,3%) udaru naczyniowo-mózgowego oraz u 1 chorego (0,3%) przemijającego ataku niedokrwienego.

#### 10.2.1.2. Działania niepożądane

Analiza bezpieczeństwa GUS przeprowadzona w ramach badania *PERSIST* w czasie 28 tygodni wykazała, iż 39 chorych (12,9%) doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego. Większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stanowiło: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (2,6%), biegunka (1,3%) i świąd (1,3%).

Nie udokumentowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa GUS w czasie 52 tygodni [PERSIST (Hoffmann 2021)\_ab].

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 28 tygodni**

Badanie	Punkt końcowy	N=303			
		Łagodne, n (%)	Umiarkowane, n (%)	Ciężkie, n (%)	Ogółem, n (%)
PERSIST	Działania niepożądane ogółem	19 (6,3)	19 (6,3)	7 (2,3)	39 (12,9)
	Łączna liczba zdarzeń niepożądanych	22	28	7	57
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (2,3)	n/d	1 (0,3)	8 (2,6)
	Biegunka	2 (0,7)	2 (0,7)	n/d	4 (1,3)
	Świąd	1 (0,3)	3 (1,0)	n/d	4 (1,3)

### 10.2.1.3. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu PERSIST wskazano, że ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 3 (1,0%) osób i obejmowały po jednym przypadku (0,3%) zakażenia wirusem Epsteina-Barra, nowotworu złośliwego i pemfigoidu.

Nie udokumentowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa GUS w czasie 52 tygodni [PERSIST (Hoffmann 2021)\_ab].

### 10.2.1.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zgłoszono w czasie 28 tygodni łącznie u 6 (2,0%) chorych. U każdego z chorych przyczyna dyskontynuacji była inna.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia w czasie 28 tygodni**

Badanie	Zdarzenie niepożądane	n (%)	N
PERSIST	Zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia ogółem	6 (2,0)	303
	Liczba zdarzeń ogółem	7	
	Ból	1 (0,3)	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	1 (0,3)	
	Zwiększona masa ciała	1 (0,3)	
	Nowotwór złośliwy	1 (0,3)	
	ŁZS	1 (0,3)	
	Łuszczycyca	1 (0,3)	
	Obrzęk limfatyczny	1 (0,3)	

### 10.2.2. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania *Bardazzi 2022*

Badanie *Bardazzi 2022* była jest badaniem retrospektywnym, obserwacyjnym, do którego włączono chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GUS w ośrodkach objętych badaniem w okresie pomiędzy październikiem 2018 r. a grudniem 2020 r.

Bezpieczeństwo guselkumabu przeanalizowano na podstawie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 10.2.2.1. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki badania *Bardazzi 2022* zgromadzone dla okresu obserwacji wynoszącego 60 tygodni wykazały:

- wystąpienie po 1 przypadku kandydozy jamy ustnej i wysypki skórnej;
- nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, przypadków wystąpienia nowotworów złośliwych czy zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### **10.2.2.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**

Wyniki badania *Bardazzi 2022* wskazują, że z powodu wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych wymagających krótkookresowego leczenia terapię w czasie 60 tygodni przerwano tylko u 3 (2,1%) chorych.

### **10.2.3. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania *Del Alcázar 2021***

Bezpieczeństwo guselkumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu *Del Alcázar 2021* na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Omówienie wyników przedstawiono w poniższych rozdziałach.

#### **10.2.3.1. Zdarzenia niepożądane**

W badaniu *Del Alcázar 2021* zdarzenia niepożądane w czasie 24 tygodni odnotowano ogółem u 9,9% chorych. Najczęściej raportowano wystąpienie infekcji.

Zestawienie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wraz ze wskazaniem poszczególnych zaburzeń w ramach każdej z kategorii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni**

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N	Szczegółowa charakterystyka
<i>Del Alcázar 2021</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	34 (9,9)	343	n/d
	Łagodne infekcje	8 (2,3)		Zakażenie górnych dróg oddechowych (3), objawy grypopodobne (1), jęczmień (1), czyraki (1), zapalenie pęcherza moczowego (1), półpasiec obejmujący pierwszą gałąź nerwu trójdzielnego (1)
	Ciężkie infekcje	7 (2,0)		Zapalenie płuc wywołane COVID 19 (3), grypa typu A (1), ostre zapalenie oskrzeli (1), wirusowe zapalenie osierdzia (1), salmonelloza (1)
	Reakcje w miejscu podania	2 (0,6)		b/d
	Ból głowy	2 (0,6)		b/d
	Ból stawów	6 (1,7)		b/d
	MACE	1 (0,3)		Ostry zawał mięśnia sercowego (1)
	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	2 (0,6)		Hiperurykemia (1), białkomocz (1), leukocytoza z neutrofilią (1)
	Inne	6 (1,7)		Zapalenie tłuszczu krezki (1), trądzikopodobne zapalenie skóry (1), nadciśnienie tętnicze (1), złamanie biodra (1), wyprysk powietrzny (1), niepokój (1)

### 10.2.3.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *Del Alcázar 2021* wykazano w czasie 24 tygodni, że 2,6% chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Były to ból głowy, ból stawów, zapalenie płuc wywołane COVID-19 (po 2 chorych) oraz objawy grypopodobne, infekcja dróg oddechowych oraz ostry zawał mięśnia sercowego (po 1 chorym).



## 10.2.4. Ocena bezpieczeństwa guselkumabu na podstawie badania *Penso 2021*

W badaniu kohortowym *Penso 2021* oceniano bezpieczeństwo stosowania leczenia przeciwłuszczycowego, w tym terapii lekami biologicznymi/biopodobnymi oraz leczenia celowanym syntetycznym środkiem przeciwłuszczycowym (apremilast). Łącznie zidentyfikowano 44 239 dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą, rozpoczynających terapię lekami biologicznymi/biopodobnymi lub celowanymi syntetycznymi lekami przeciwłuszczycowymi.

Pierwszorzędownym punktem końcowym bezpieczeństwa była ocena ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń (przewodu pokarmowego, skóry, oczu, uszu, gardła, układu mięśniowo-szkieletowego, płuc, układu nerwowego i innych) wśród chorych rozpoczynających terapię lekami biologicznymi (definiowanych jako rozpoznanie wypisowe ze szpitala). W badaniu zgłaszano pierwszy przypadek wystąpienia zdarzeń. W badaniu oceniano również częstość występowania zgonu.

Dodatkowo dokonano oceny ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń wśród chorych rozpoczynających leczenie biologiczne w podgrupach z wyłączeniem chorych z ŁZS i NChZJ.

Jako komparator dla wszystkich porównań w badaniu przyjęto etanercept.

Za datę włączenia do grupy badanej (datę indeksowania) przyjęto datę pierwszego przyjęcia biologicznych/biopodobnych leków przeciwłuszczycowych lub apremilastu w okresie od 1 stycznia 2009 r. do 31 lipca 2019 r. Koniec obserwacji nastąpił 31 stycznia 2020 r.

W związku ze sposobem prezentacji wyników badania *Penso 2021* oraz przedmiotem niniejszej analizy zdecydowano o ograniczeniu prezentacji wyników wyłącznie do danych dotyczących wskazanych wcześniej komparatorów dla GUS (tym samym nie uwzględniono danych przedstawionych dla UST, SEK, IKS, BROD oraz apremilastu).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 10.2.4.1. Ocena ryzyka wystąpienia zgonu oraz ciężkich zakażeń wśród chorych rozpoczynających terapię lekami biologicznymi

Zgon raportowano u 0,4% chorych w ogólnej populacji chorych. Najwięcej przypadków zgonu raportowano w grupie chorych stosujących INF (0,7%; 21 chorych), w pozostałych grupach (ADA, ETA, CERT oraz GUS) zgon raportowano nie częściej niż u 0,5% chorych.

W ogólnej populacji chorych ciężkie zakażenia raportowano z częstością 3,7%, zaburzenia żołądkowo- jelitowe z częstością 1,5%, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej z częstością 0,7%, zakażenia płuc z częstością 0,6%, natomiast zaburzenia układu moczowego z częstością 0,4%.

Zestawienie danych wskazuje, że wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń u chorych leczonych GUS wyrażony w pacjentolatach jest zbliżony do ADA, ETA i CERT i znacznie niższy w porównaniu do infliksymabu.

Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące ciężkich zakażeń i zgonów zaistniałych podczas stosowania leczenia biologicznego.

**Tabela 50.**  
**Częstość występowania zgonów oraz ciężkich zakażeń w zależności od zastosowanego leczenia biologicznego**

Badanie	Zdarzenia niepożądane	Liczba zdarzeń, n (%)	Liczba zdarzeń/1 000 pacjentolat [PY] (95% CI)	Czas przed zdarzeniem niepożądanym, mediana (IQR <sup>a</sup> ) [mies.]
Penso 2021	<b>Ogółem (N= 44 239)</b>			
	Ciężkie zakażenia	1 656 (3,7)	25 (23,8; 26,2)	9 (4; 20)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	645 (1,5)	9,8 (9; 10,5)	n/d
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	324 (0,7)	4,9 (4,4 ;5,4)	n/d
	Zakażenia płuc	245 (0,6)	3,7 (3,2; 4,2)	n/d
	Zaburzenia układu moczowego	157 (0,4)	2,4 (2; 2,7)	n/d
	Zgon	179 (0,4)	2,7 (2,3; 3,1)	12 (6; 24)
	<b>Adalimumab (N= 15 925)</b>			
	Ciężkie zakażenia	697 (4,4)	27,7 (25,7; 29,8)	10 (4; 23)
	Zgon	41 (0,3)	1,6 (1,1; 2,1)	12 (8; 29)
	<b>Etanercept (N= 9 661)</b>			
	Ciężkie zakażenia	367 (3,8)	24,8 (22,3; 27,4)	9 (4; 24)
	Zgon	52 (0,5)	3,5 (2,6; 4,5)	13 (7; 25)

Badanie	Zdarzenia niepożądane	Liczba zdarzeń, n (%)	Liczba zdarzeń/1 000 pacjentolat [PY] (95% CI)	Czas przed zdarzeniem niepożądanym, mediana (IQR <sup>a</sup> ) [mies.]
<b>Infliksymab (N= 3 002)</b>				
	Ciężkie zakażenia	171 (5,7)	43 (36,5; 49,4)	7 (4; 19)
	Zgon	21 (0,7)	5,3 (3; 7,5)	8 (3; 13)
<b>Certolizumab (N= 1 030)</b>				
	Ciężkie zakażenia	35 (3,4)	26,7 (17,9; 35,6)	9 (4; 17)
	Zgon	5 (0,5)	3,8 (0,5; 7,2)	16 (2; 16)
<b>Guselkumab (N= 526)</b>				
	Ciężkie zakażenia	<b>8 (1,5)</b>	<b>29,9 (9,2; 50,7)</b>	<b>2 (0; 3)</b>
	Zgon	<b>2 (0,4)</b>	<b>7,4 (&lt;0; 17,9)</b>	<b>6 (5; 8)</b>

Podgrupę chorych rozpoczynających terapię lekami przeciwłuszczycowymi, dla których przedstawiono ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń wyróżniono przy użyciu *propensity score*. Rozkłady cech chorych były zrównoważone, ze standaryzowanymi różnicami mniejszymi niż |0,1| między klasami leków.

Po uwzględnieniu czynników zakłócających wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń u chorych rozpoczynających leczenie adalimumabem (wHR: 1,22; 95% CI: 1,07; 1,38) oraz infliksymabem (wHR: 1,79; 95% CI: 1,49; 2,16) w porównaniu z etanerceptem (p<0,001).

Terapia guselkumabem będącym inhibitorem IL-23 nie wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń w porównaniu z etanerceptem, co jak wskazali autorzy publikacji miało swoje odzwierciedlenie w analizach podgrup i analizie wrażliwości.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**
**Analiza ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń wśród chorych rozpoczynających leczenie biologiczne z wykorzystaniem wyników dwóch modeli statystycznych**

Badanie	Lek	Nieskorygowany model Cox		Model IPTW <sup>a</sup> Cox	
		cHR (95% CI)	IS	wHR (95% CI)	IS
Leczenie (N=44 239)					
<i>Penso 2021</i>	ETA (referencja)	1	n/d	1	n/d
	ADA	1,12 (0,99; 1,27)	NIE (p=0,08)	1,22 (1,07; 1,38)	TAK (p<0,001)
	INF	1,70 (1,42; 2,05)	TAK (p<10 <sup>-4</sup> )	1,79 (1,49; 2,16)	TAK (p<0,001)
	CERT	1,06 (0,75; 1,50)	NIE (p=0,75)	1,15 (0,83; 1,59)	NIE (p=0,87)
	GUS	<b>1,07 (0,53; 2,16)</b>	<b>NIE (p=0,86)</b>	<b>1,37 (0,70; 2,67)</b>	<b>NIE (p=0,36)</b>

#### 10.2.4.2. Ocena ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń wśród chorych rozpoczynających leczenie biologiczne – analiza w podgrupach

W badaniu *Penso 2021* dokonano również analizy ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń w podgrupach (chorzy z ŁZS oraz NZChJ lub bez nich).

W podgrupie chorych bez współistniejących chorób zapalnych (ŁZS oraz NZChJ) wyniki nie różniły się od tych uzyskanych w populacji ogółem, z wyjątkiem podgrupy chorych otrzymujących ADA, dla której wyniki nie różniły się od tych obserwowanych dla etanerceptu pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń.

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy GUS i ETA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń w analizowanych podgrupach chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń podczas stosowania leków biologicznych.

**Tabela 52.**
**Analiza ryzyka ciężkich zakażeń podczas stosowania leków biologicznych na podstawie wyników modelu IPTW Coxa – analiza w podgrupach**

Badanie	Zmienna	Chorzy bez NZChJ i ŁZS (N = 35 494 chorych i 1 205 zdarzeń niepożądanych)		Chorzy rozpoczynający leczenie od stycznia 2017 r. (N = 19 215 chorych i 475 zdarzeń niepożądanych)	
		wHR (95% CI)	IS	wHR (95% CI)	IS
Leczenie					
<i>Penso 2021</i>	ETA (referencja)	1	n/d	1	n/d

Badanie	Zmienna	Chorzy bez NZChJ i ŁZS (N = 35 494 chorych i 1 205 zdarzeń niepożądanych)		Chorzy rozpoczynający leczenie od stycznia 2017 r. (N = 19 215 chorych i 475 zdarzeń niepożądanych)	
		wHR (95% CI)	IS	wHR (95% CI)	IS
	ADA	1,14 (0,98; 1,31)	NIE (p=0,09)	1,09 (0,76; 1,56)	NIE (p=0,65)
	INF	2,00 (1,56; 2,55)	TAK (p<10 <sup>-4</sup> )	1,66 (1,12; 2,44)	TAK (p=0,01)
	CER	1,11 (0,77; 1,62)	NIE (p=0,58)	1,22 (0,67; 2,21)	NIE (p=0,52)
	GUS	<b>1,25 (0,61; 2,57)</b>	<b>NIE (p=0,55)</b>	<b>1,56 (0,77; 3,16)</b>	<b>NIE (p=0,22)</b>

## 11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- 2 publikacje EMA [*ChPL Tremfya®* i *EMA RMP 2022*];
- 1 publikacja FDA [*FDA 2020*];
- 1 wpis w bazie ADRReports [*ADR 2022*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2022*].

Opisy bezpieczeństwa opracowane na podstawie wyżej wymienionych dokumentów przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 11.1.1. Specjalne ostrzeżenia 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 istotnego klinicznie lub ciężkiego zakażenia lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, chory powinien być ściśle monitorowany, a GUS nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

##### **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**

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania produktu leczniczego Tremfya®.

### **Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych**

W badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych u chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya® co 4 tygodnie w porównaniu do chorych leczonych co 8 tygodni lub placebo.

W przypadku zalecania stosowania produktu leczniczego Tremfya® co 4 tygodnie w łuszczycowym zapaleniu stawów, zaleca się na początku terapii ocenę aktywności enzymów wątrobowych, a następnie zgodnie z rutynowym postępowaniem. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginowej [AspAT] i podejrzenia wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, należy tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Tremfya® do momentu wykluczenia tego rozpoznania.

### **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 jest 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..

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje z substratami CYP450

W badaniu fazy 1. u osób z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian ogólnoustrojowej ekspozycji ( $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$ ) midazolamu, S-warfaryny, omeprazolu, dekstrometofanu i kofeiny po pojedynczej dawce guselkumabu, co wskazuje, że interakcje pomiędzy guselkumabem, a substratami różnych enzymów CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP1A2) są mało prawdopodobne. Nie ma konieczności dostosowania dawki przy jednoczesnym stosowaniu guselkumabu i substratów CYP450.

#### Jednoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

W badaniach nad łuszczycą nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tremfya® w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas przyjmowania produktu leczniczego Tremfya® i przez co najmniej 12 tygodni po jego zakończeniu.

#### Ciąża



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

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guselkumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają do mleka matki w czasie pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem stężenia zmniejszają się; w związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią w tym okresie. Należy podjąć decyzję, czy przerwać lub powstrzymać się od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Tremfya®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Tremfya® dla matki.

#### Płodność

Nie zbadano wpływu guselkumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

#### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Tremfya® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **11.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

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 guselkumabu.

**Tabela 53.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem**

	Deksametazon	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg oddechowych	Bardzo często
	Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej	Niezbyt często
	Zakażenie grzybicze skóry	Niezbyt często
	Zapalenie żołądka i jelit	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Niezbyt często

### 11.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako zdarzenia niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących produkt leczniczy Tremfya® (8,6% w grupie q4w i 8,3% w grupie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W czasie 1 roku zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% chorych w grupie q4w i u 11,7% chorych w grupie q8w.

Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AIAT i AspAT) była  $\leq 3$  x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności

aminotransferaz >3 do ≤5 x GGN i >5 x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie Tremfya<sup>®</sup> q4w niż w grupie Tremfya<sup>®</sup> q8w.

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy, w czasie 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz ( AIAT i AspAT) przy stosowaniu produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup> w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup> w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W czasie 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności transaminaz wynosiła ≤ 3 x GGN. W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

### **Zmniejszenie liczby neutrofilii**

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo jako zdarzenie niepożądane zmniejszenie liczby neutrofilii było zgłaszane częściej w grupie otrzymującej produkt leczniczy Tremfya<sup>®</sup> (0,9%) niż w grupie otrzymującej placebo (0%). W czasie 1 roku zdarzenie niepożądane w postaci zmniejszenia liczby neutrofilów zgłaszano u 0,9% chorych leczonych produktem Tremfya<sup>®</sup>. W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofilii we krwi było łagodne, przemijające, nie było związane z zakażeniem i nie prowadziło do przerwania leczenia.

### **Zapalenie żołądka i jelit**

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej produktem leczniczym Tremfya<sup>®</sup> (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya<sup>®</sup>, zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup> do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

## Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup> i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup> towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup>.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba osób, które zgłosiły 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach Tremfya<sup>®</sup> niż w grupie placebo; 5 (1,3%) osób w grupie Tremfya<sup>®</sup> q8w, 4 (1,1%) osoby w grupie Tremfya<sup>®</sup> q4w i 1 (0,3%) chorych w grupie placebo. U jednej z badanych osób przerwano stosowanie produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup> z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W czasie 1 roku odsetek uczestników zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących produkt leczniczy Tremfya<sup>®</sup> q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

## Immunogenność

Immunogenność produktu leczniczego Tremfya<sup>®</sup> oceniano z zastosowaniem czułego i obojętnego wobec leku testu immunologicznego.

W analizie zbiorczej z badań fazy 2. i 3. u chorych z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów 5% (n=145) chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya<sup>®</sup> wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w czasie 52 tygodni. Wśród chorych z obecnością przeciwciał około 8% (n=12) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,4% wszystkich chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya<sup>®</sup>. W analizie zbiorczej z badań fazy 3. u chorych z łuszczycą około 15% osób leczonych produktem leczniczym Tremfya<sup>®</sup> wytworzyło przeciwciała przeciw lekowi w czasie 264 tygodni terapii. Spośród chorych, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwekowe, około 5% miało przeciwciała, które zostały zaklasyfikowane jako neutralizujące, co odpowiada 0,76% wszystkich chorych leczonych

produktem leczniczym Tremfya®. Wytworzenie przeciwciał nie wiązało się z mniejszą skutecznością ani pojawieniem się odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## **11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA**

W dokumencie FDA wydanym w 2020 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- reakcje nadwrażliwości;
- zakażenia;
- ocena przed rozpoczęciem leczenia gruźlicy;
- szczepienia;
- wpływ na ciążę i laktację.

### **Reakcje nadwrażliwości**

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Tremfya® do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Niektóre przypadki wymagały hospitalizacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Tremfya® i rozpocząć odpowiednią terapię.

### **Zakażenia**

Produkt leczniczy Tremfya® może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń. W badaniach klinicznych z udziałem osób z łuszczycą plackowatą zakażenia wystąpiły u 23% chorych z grupy Tremfya® w porównaniu do 21% chorych z grupy placebo w czasie 16 tygodni leczenia. Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia grzybicą i zakażenia wirusem *Herpes simplex* występowały częściej w grupie Tremfya® niż w grupie

placebo. Odsetek ciężkich zakażeń w grupie Tremfya® i grupie placebo wynosił  $\leq 0,2\%$ . Podobne ryzyko zakażeń obserwowano w badaniach kontrolowanych placebo u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów. Leczenia produktem leczniczym Tremfya® nie należy rozpoczynać u chorych z jakimkolwiek klinicznie istotnym czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia lub odpowiedniego leczenia.

U chorych z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem w wywiadzie należy rozważyć ryzyko i korzyści przed zastosowaniem produktu leczniczego Tremfya®. Należy poinformować chorych o konieczności szukania pomocy medycznej w przypadku wystąpienia oznak lub objawów klinicznych istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. Natomiast jeśli u chorego rozwinie się klinicznie ważna lub ciężkie zakażenie lub wystąpi brak odpowiedzi na leczenie należy wówczas uważnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie produktem leczniczym Tremfya® do czasu ustąpienia zakażenia.

### **Ocena przed rozpoczęciem leczenia gruźlicy**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tremfya® należy przeprowadzić ocenę chorych pod kątem zakażenia gruźlicą. Leczenie utajonej gruźlicy należy rozpocząć przed podaniem produktu leczniczego Tremfya®. W badaniach klinicznych 105 chorych z łuszczycą plackowatą oraz 71 chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i utajoną gruźlicą, stosując jednocześnie produkt leczniczy Tremfya® oraz odpowiednią profilaktykę gruźlicy, nie doświadczyli rozwinięcia się aktywnej gruźlicy. Zaleca się monitorowanie chorych pod kątem objawów czynnej gruźlicy w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Tremfya®. Zaleca się również rozważenie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Tremfya® u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia. Nie należy podawać produktu leczniczego Tremfya® chorym z aktywnym zakażeniem gruźlicą.

### **Szczepienia**

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Tremfya® należy rozważyć wykonanie wszystkich szczepień odpowiednich dla wieku, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya®. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe lub nieaktywne szczepionki.

### **Wpływ na ciążę i laktację**

---

## Ciąża

Istnieje rejestr ciąż, który monitoruje przebieg ciąży u kobiet narażonych na działanie produktu leczniczego Tremfya® podczas ciąży.

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tremfya® u kobiet w ciąży, które informowałyby o związanym z lekiem ryzykiem niekorzystnego wpływu na wyniki rozwojowe płodu. Wiadomo jednak, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają przez barierę łożyskową dlatego produkt leczniczy Tremfya® może być przenoszony z matki na rozwijający się płód.

W połączonym badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego i rozwoju przed - i pourodzeniowego nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój płodu u niemowląt urodzonych przez ciężarne matki po podskórnym podaniu guselkumabu w okresie od organogenezy do porodu w dawkach do 30- krotności maksymalnej zalecanej dawki u ludzi MRHD). Zgony noworodków obserwowano przy stosowaniu dawek od 6 do 30 razy wyższych niż MRHD. Należy jednak podkreślić, że kliniczne znaczenie tych wyników jest nieznanne.

Zaznacza się, że wszystkie ciążę obarczone są ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, utraty ciąży lub innych niekorzystnych skutków. Szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia dla wskazanej populacji jest nieznanne. W ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia w ciążach rozpoznanych klinicznie wynosi odpowiednio od 2% do 4% i od 15% do 20%.

## Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących obecności guselkumabu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią oraz wpływu na produkcję mleka. Guselkumab nie został wykryty w mleku karmiących małą cynomolgus. Wiadomo, że w mleku ludzkim obecne są matczyne IgG. Należy wziąć pod uwagę korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na stosowanie produktu leczniczego Tremfya® oraz wszelkie potencjalne zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania tego leku lub choroby podstawowej matki na karmione piersią niemowlę.

Dodatkowo w dokumencie *FDA 2020* wskazano na występowanie poniższych specyficznych działań niepożądanych:

- zakażenia;
-

- podwyższone wartości enzymów wątrobowych.

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tremfya® otrzymywało łącznie 1823 chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Spośród nich 1393 chorych było narażonych na działanie produktu leczniczego Tremfya® przez co najmniej 6 miesięcy, a 728 osób przez co najmniej 1 rok. W celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tremfya® (100 mg) zebrano dane z dwóch badań z grupą kontrolną placebo i substancją czynną (PsO1 i PsO2), do których włączono 1441 chorych (średni wiek 44 lata; 70% mężczyzn; 82% rasy białej). Badany lek był podawany podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie co 8 tygodni.

W 16-tygodniowym, kontrolowanym okresie placebo badań klinicznych (PsO1 i PsO2), zdarzenia niepożądane wystąpiły u 49% chorych w grupie stosującej produkt leczniczy Tremfya® w porównaniu z 47% chorych w grupie placebo oraz wśród 49% w licencjonowanej grupie stosującej adalimumab. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1,9% badanych w grupie stosującej produkt leczniczy Tremfya® (6,3 zdarzenia na 100 osobo-lat obserwacji) w porównaniu z 1,4% badanych w grupie placebo (4,7 zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji), a także u 2,6% chorych w grupie z adalimumabem (9,9 zdarzeń na 100 osobo-lat obserwacji).

Działania niepożądane, które wystąpiły u < 1%, ale > 0,1% chorych w grupie stosującej produkt leczniczy Tremfya® i częściej niż w grupie placebo do tygodnia 16. w badaniach PsO1 i PsO2, to migrena, zakażenia drożdżakowe i pokrzywka.

### **Specyficzne działania niepożądane**

#### Podwyższone wartości enzymów wątrobowych

Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano częściej w grupie otrzymującej produkt leczniczy Tremfya® (2,6%) niż w grupie placebo (1,9%). Spośród 21 chorych, u których zgłoszono zwiększony poziom enzymów wątrobowych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Tremfya®, wszystkie zdarzenia z wyjątkiem jednego miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do przerwania stosowania produktu leczniczego Tremfya®.

#### Bezpieczeństwo do 48. tygodnia

Do 48. tygodnia nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya®, a częstość występowania działań



niepożądanych była podobna do profilu bezpieczeństwa obserwowanego podczas pierwszych 16 tygodni leczenia.

### Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogeniczności produktu leczniczego Tremfya®. Wykrywanie tworzenia przeciwciał w dużym stopniu zależy od czułości i specyficzności testu. Ponadto na obserwowaną częstość występowania przeciwciał (w tym przeciwciał neutralizujących) w teście może wpływać kilka czynników, w tym metodologia testu, postępowanie z próbką, czas pobrania próbki, jednocześnie stosowane leki i choroba podstawowa. Z tych powodów, porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko guselkumabowi z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące.

Do tygodnia 52. u około 6% chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya® wystąpiły przeciwciała przeciwekowe. Spośród osób, u których wykształciły się przeciwciała przeciwekowe, około 7% miało przeciwciała sklasyfikowane jako przeciwciała neutralizujące. Spośród 46 chorych, którzy wytworzyli przeciwciała przeciwko guselkumabowi i którzy mieli możliwe do oceny dane, 21 chorych wykazywało niższe minimalne poziomy guselkumabu, w tym jeden chory, u którego wystąpiła utrata skuteczności po wystąpieniu wysokich poziomów przeciwciał. Do 156. tygodnia około 9% chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya® wytworzyło przeciwciała przeciwekowe, a u około 6% z tych chorych, przeciwciała sklasyfikowano jako neutralizujące. Jednakże przeciwciała przeciwko guselkumabowi na ogół nie wiązały się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub rozwojem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

### 11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* 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 bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 08.03.2022 r.

**Tabela 54.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<b>418</b>
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	192
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	50
Zaburzenia układu immunologicznego	45
Zaburzenia endokrynologiczne	16
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	59
Zaburzenia psychiczne	62
Zaburzenia układu nerwowego	196
Zaburzenia w obrębie oka	42
Zaburzenia ucha i błędnika	15
Zaburzenia serca	66
Zaburzenia naczyniowe	55
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	118
Zaburzenia żołądka i jelit	191
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	41
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>513</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	355
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	38
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	17
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	27
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>555</b>
Badania diagnostyczne	183
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	335
Uwarunkowania społeczne	19
Procedury medyczne i chirurgiczne	88
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	105
Ogółem	2 555

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (555), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (513) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (418).

---

## 11.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy *WHO UMC*

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania guselkumabu. 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 bazie *WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1081
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	182
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	73
Zaburzenia układu endokrynologicznego	15
Zaburzenia układu immunologicznego	129
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	95
Zaburzenia psychiczne	202
Zaburzenia układu nerwowego	581
Zaburzenia w obrębie oka	86
Zaburzenia ucha i błędnika	41
Zaburzenia serca	95
Zaburzenia naczyniowe	90
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	329
Zaburzenia żołądka i jelit	574
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	45
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>1 827</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	811
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	59
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	20
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	47
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>2 362</b>
Badania diagnostyczne	370
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<b>2 944</b>
Uwarunkowania społeczne	38
Procedury medyczne i chirurgiczne	206
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issue)	1 332
Ogółem	8 320

U chorych stosujących guselkumab najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2 944 zdarzenia), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 362 zdarzenia) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (1 827 zdarzeń).

## 11.5. Plan zarządzania ryzykiem – EMA RMP 2022

Tremfya® jest dopuszczony do stosowania u osób dorosłych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz czynnego łuszczycowego zapalenia stawów.

Poniżej przedstawiono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Tremfya®, wraz z środkami minimalizującymi takie zagrożenia oraz proponowanymi badaniami klinicznymi mającymi na celu lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Tremfya®.

Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka zidentyfikowanego dla produktów leczniczych mogą być następujące:

- szczegółowe informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania, zawarte w ulotce dołączonej do opakowania i ChPL, skierowane do chorych i pracowników ochrony zdrowia;
- ważne wskazówki na opakowaniu leku;
- dopuszczalna wielkość opakowania – ilość leku w opakowaniu jest tak dobrana, aby zapewnić prawidłowe stosowanie leku;
- status prawny leku – sposób, w jaki lek jest dostarczany choremu (np. na receptę lub bez recepty) może pomóc zminimalizować ryzyko związane ze stosowaniem leku;
- Łącznie wyżej wymienione środki stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Istotne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya® to ryzyko, które wymaga specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, tak aby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany.

Istotne ryzyko może być uznane za zidentyfikowane lub potencjalne. Ryzyko zidentyfikowane to ryzyko, w przypadku którego istnieją wystarczające dowody na istnienie związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya®. Ryzyko potencjalne to ryzyko, dla którego związek ze stosowaniem tego leku jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny.

Według dokumentu *EMA RMP 2022* nie istnieją zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya®.

Szczegółowe informacje dotyczące potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya® oraz brakujących informacji dotyczących tego produktu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55.**  
**Lista istotnych potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji**

<i>EMA RMP 2022</i>	
Ważne potencjalne zagrożenia	
Ciężkie zakażenie	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Dane niekliniczne z badań u myszy sugerują, że blokada interleukiny (IL)-23 może predysponować chorych do występowania zakażeń. Chociaż u chorych leczonych guselkumabem oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano ciężkie zakażenia w badaniach klinicznych, dostępne informacje zbiorcze nie wskazują na zwiększone ryzyko poważnych zakażeń u chorych leczonych guselkumabem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka rozwoju poważnych zakażeń obejmują istotne klinicznie zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne, tj. cukrzyca, otyłość, zaburzenia tarczycy, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia czynności nerek i wątroby, zaawansowany wiek oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów, innych leków biologicznych (włączając w to inhibitory czynnika martwicy nowotworu TNF $\alpha$ i innych leków immunosupresyjnych).
	<p>Gruźlica</p> <p>Do najczęstszych czynników ryzyka rozwoju gruźlicy należą stany osłabiające układ odpornościowy (np. zaawansowany wiek, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV]), nadużywanie alkoholu, nowotwory złośliwe, kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne, takie jak metotreksat (MTX), choroby tkanki łącznej, niewydolność nerek, cukrzyca i ciąża. Narażenie na gruźlicę jest również czynnikiem ryzyka rozwoju gruźlicy, a chorzy, którzy urodzili się lub mieszkali w krajach uznanych przez WHO za te, w których występuje duże obciążenie gruźlicą (zapadalność: &gt;300 przypadków gruźlicy/100 000 mieszkańców/rok) lub, którzy podróżowali do tych miejsc, mogą być bardziej narażeni na ryzyko rozwoju gruźlicy. Narażenie w ochronie zdrowia lub w instytucjach o dużym zagęszczeniu (np. więzieniach) może również narażać chorych na większe ryzyko rozwoju gruźlicy. Należy wziąć pod uwagę możliwość występowania gruźlicy utajonej, szczególnie u chorych, którzy wyemigrowali lub podróżowali do krajów o dużej częstotliwości występowania gruźlicy lub mieli bliski kontakt z osobą z czynną gruźlicą. Wykonywanie prób tuberkulinowych u ciężko chorych</p>

EMA RMP 2022	
<b>Ważne potencjalne zagrożenia</b>	
	lub u osób z obniżoną odpornością, może dawać wyniki fałszywie ujemne.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka w ptk:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4.3 ChPL (przeciwwskazania)</li> <li>• 4.4 ChPL (specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) oraz w ptk 2 ulotki dołączonej do opakowania.</li> </ul> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</p>
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	<p>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0168Z03 (PSOLAR)</li> <li>• CNT01959PSO4001 (PsoBest)</li> </ul>
<b>Nowotwór złośliwy</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	<p>Brak zaobserwowanego zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe po podaniu guselkumabu u małp <i>cynomolgus</i> po 3-miesięcznym okresie rekonwalescencji. Przeprowadzono badanie, w którym lek był podawany dożylnie przez okres 5-tygodni (stan podprzewlekły) i podskórnie przez okres 24-tygodni (stan przewlekły). Pomimo, że nie ma zatwierdzonych modeli do oceny rakotwórczości u małp <i>cynomolgus</i>, u tego gatunku obserwowano nowotwory po wielokrotnym podawaniu innych leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Większość danych w opublikowanej literaturze odnoszących się do modeli ablacji IL-23 sugeruje, że blokada IL-23 może rzeczywiście zmniejszać ryzyko karcynogenezy. Niewielka liczba badań w literaturze przedstawia sprzeczne dane przemawiające za zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów u myszy z niedoborem IL-23 i p19 narażonych na promieniowanie ultrafioletowe B (UVB).</p> <p>W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dostępne dane zbiorcze nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych u chorych leczonych guselkumabem.</p>
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	<p>Zaobserwowano, że wśród chorych z łuszczycą zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów łitych wydaje się być związane z używaniem alkoholu i paleniem papierosów. Ponadto, ekspozycja na promieniowanie psoralen + promieniowanie ultrafioletowe-A (PUVA) i leki immunosupresyjne (w tym cyklosporyna i prawdopodobnie MTX) ma związek z występowaniem raka kolczystokomórkowego u chorych z łuszczycą. Ogólne czynniki ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe obejmują wzrost wieku, styl życia (np. spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, otyłość), występowanie nowotworów w rodzinie oraz pewne narażenia środowiskowe.</p>

EMA RMP 2022	
<b>Ważne potencjalne zagrożenia</b>	
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0168Z03 (PSOLAR)</li> <li>• CNT01959PSO4001 (PsoBest)</li> </ul>
<b>Choroba posurowicza</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Choroba posurowicza, choć występuje rzadko, była opisywana w opublikowanej literaturze w związku ze stosowaniem innych terapii mAb.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Nieznane
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka w ptk: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4.3 ChPL (przeciwwskazania)</li> <li>• 4.4 ChPL (specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) oraz w ptk 2 ulotki dołączonej do opakowania.</li> </ul> Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0168Z03 (PSOLAR)</li> <li>• CNT01959PSO4001 (PsoBest)</li> </ul>
<b>Poważne potencjalne ryzyko: poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe(MACE)</b>	
<b>Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem</b>	Dowody na zwiększone ryzyko chorób układu krążenia (tj. zawału serca, udaru mózgu i zgonu z powodu zawału serca i udaru mózgu) u chorych z łuszczycą (również u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów) są wymieniane w opublikowanej literaturze. Chociaż MACE zgłaszano u chorych leczonych guselkumabem w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu dostępne skumulowane informacje nie sugerują zwiększonego ryzyko MACE u chorych leczonych guselkumabem.
<b>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka</b>	Czynniki ryzyka rozwoju chorób układu krążenia obejmują: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca, palenie tytoniu, zaawansowany wiek, płeć męska, otyłość i wywiad rodzinny. Wykazano, że chorzy z łuszczycą są w grupie zwiększonego ryzyko zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (tj. MACE, definiowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca bez ofiar śmiertelnych lub udar mózgu bez skutków śmiertelnych) w porównaniu z populacją ogólną. Literatura sugeruje, że łuszczycyca może być niezależnym czynnikiem ryzyka z powodu dużego obciążenia zapalnego choroby łuszczycowej. Czynniki ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych występują częściej w populacji chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej i stanowią: występujące wcześniej MACE, niekontrolowane lub słabo



<b>EMA RMP 2022</b>	
<b>Ważne potencjalne zagrożenia</b>	
	kontrolowane choroby towarzyszące, tj. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i otyłość oraz palenie tytoniu. Ponadto zauważono, że związek między łuszczycą, a dyslipidemią jest mniej jasny. Niektóre badania wykazały, że u chorych z łuszczycą występuje znaczna dyslipidemia, podczas gdy inne nie wykazują takiego związku. Niemniej jednak chorzy z ciężką łuszczycą są obciążeni większym ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych tj. otyłością, cukrzycą i nadciśnieniem w porównaniu z osobami bez łuszczycy lub z łagodną łuszczycą.
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0168Z03 (PSOLAR)</li> <li>• CNTO1959PSO4001 (PsoBest)</li> </ul>
<b>Brakujące informacje:</b>	
<b>Narażenie w czasie ciąży</b>	
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ChPL, punkt 4.6 (płodność, ciąża i laktacja) oraz ulotka dołączona do opakowania.)</li> </ul>
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0168Z03 (PSOLAR)</li> <li>• CNTO1959PSO4001 (PsoBest)</li> <li>• PCSIMM001324 (TREMIFYA [guselkumab] badanie bazy danych dotyczących opieki zdrowotnej nad kobietą ciężarną).</li> </ul>
<b>Stosowanie u chorych w wieku ≥65 lat</b>	
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ChPL, punkt 4.2 (dawkowanie i sposób podawania)</li> </ul> Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0168Z03 (PSOLAR)</li> <li>• CNTO1959PSO4001 (PsoBest)</li> </ul>
<b>Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania guselkumabu</b>	
<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: brak Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak
<b>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0168Z03 (PSOLAR)</li> <li>• CNTO1959PSO4001 (PsoBest)</li> </ul>

---

Kwestie bezpieczeństwa w zakresie ciężkich zakażeń, choroby nowotworowej, choroby posurowiczej, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), narażenia w czasie ciąży, stosowania produktu leczniczego Tremfya® w wieku  $\geq 65$  lat, długoterminowego bezpieczeństwa stosowania guselkumabu stanowią elementy planu rozwoju rejestracyjnego. Wymagane jest również monitorowanie wyników u kobiet w ciąży narażonych na działanie guselkumabu oraz powiązanych z jego zastosowaniem wyników u niemowląt do 1 roku życia.

---

## 12. Zestawienie profili bezpieczeństwa guselkumabu i komparatorów na podstawie ChPL

Dokonane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych porównanie profili bezpieczeństwa guselkumabu i komparatorów (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, certolizumab pegol oraz tylodrakizumabu), 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, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistości), zaburzenia układu immunologicznego (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. 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).

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 i wysypki. Chorzy przyjmujący inne leki biologiczne cierpieli ponadto na świąd, wysypkę, pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy krostkowej, trądzik, zespół Stevensa-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 reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Jedynymi przeciwwskazaniami do stosowania guselkumabu według *ChPL Tremfya®* jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz istotnie kliniczna, czynna postać gruźlicy. 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 gruźlicę 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. W przypadku produktu leczniczego Cimzia® kontrolę stanu chorego należy prowadzić przez okres 5 miesięcy, ponieważ tyle trwa wydalanie certolizumabu pegol z organizmu. Jeśli infekcje 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 Hyrimoz® i Cimzia® nie ma gwarancji, że pomoże to uniknąć aktywacji choroby (w ChPL wskazano, iż mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych produktem leczniczym Hyrimoz® i Cimzia® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy);

- u chorych leczonych antagonistami TNF- $\alpha$  (Hyrimoz®, Enbrel®, Remsima®, Cimzia®), 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-alfa 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-alfa, 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-alfa u chorych 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- $\alpha$  powinno się także uważnie obserwować nałogowych palaczy oraz chorych ze współistniejącą POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc), gdyż występuje u nich zwiększone ryzyko rozwinęcia 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- $\alpha$ , a także w jej trakcie. Wśród chorych przyjmujących preparaty Hyrimoz®, Remsima® i Cimzia® 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 Hyrimoz® i Remsima® mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne, także o przebiegu ciężkim. W takim przypadku należy rozważyć kontynuowanie terapii tymi środkami;
- stosowanie leków hamujących aktywność TNF- $\alpha$  może prowadzić ponadto do rozwoju zjawisk autoimmunizacyjnych. W przypadku zaobserwowania objawów toczniopodobnych, należy zaprzestać podawania preparatów. Szczególną ostrożność należy zachować również przy podawaniu leków Hyrimoz®, Enbrel® i Remsima® chorym 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 leczniczym Hyrimoz® 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 złuszczającego 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 56.**

**Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem, adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol i tyldrakizumabem w ramach badań klinicznych oraz zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek**

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
<b>Bardzo często</b>	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> )	-	zakażenia górnych dróg oddechowych
<b>Często</b>	-	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza 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	-	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	-



	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
		wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów				
Niezbyt często	zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie grzybicze skóry	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i> ), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków*)	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci)	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)	-
Rzadko	-	-	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze, (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza,	-	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
				kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza), oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B		
Częstość nieznana	-	-	listerioza, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	zakażenie przełomowe po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)**	-	-
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>						
Często	-	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	-	-	-	-
Niezbyt często	-	chłoniak <sup>#</sup> , nowotwór narządów łitych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak <sup>#</sup>	nieczerniakowy rak skóry	-	nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszzowych, raki skóry	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
					nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)	
Rzadko	-	białaczka*	czerniak, chłoniak, białaczka	chłoniak, chłoniak niezziarniczny, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	-
Częstość nieznana	-	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy*, rak z komórek Merkla (neuroendokrynni nowotwór złośliwy skóry*), mięsak Kaposiego	rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	rak z komórek Merkla***, mięsak Kaposiego	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
Bardzo często	-	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	-	-	-	-
Często	-	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	-	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
				powiększenie węzłów chłonnych	(w tym neutropenia, limfopenia)	
Niezbyt często	-	samoistna plamica małopłytkowa	trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	-
Rzadko	-	pancytopenia	pancytopenia	agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na inflixymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	-
Bardzo rzadko	-	-	niedokrwistość aplastyczna	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)	-	-	-
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						
Często	-	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	-	-
Niezbyt często	nadwrażliwość, anafilaksja	sarkoidoza*, zapalenie naczyń	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie	reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posuwowicza,	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
			granulocytów obojętnochnonnych (ANCA)]	objawy przypominające chorobę posurowiczą.	anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	
Rzadko	-	anafilaksja*	ciężkie reakcje alergiczne / anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego****	-
Częstość nieznana	-	-	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-
<b>Zaburzenia układu endokrynologicznego</b>						
Rzadko	-	-	-	-	zaburzenia tarczycy	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
Bardzo często	-	zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-	-
Często	-	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia,	-	-	-	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
		hipofosfatemia, odwodnienie				
Niezbyt często	-	-	-	dyslipidemia	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	-
Rzadko	-	-	-	-	hemosyderoza	-
<b>Zaburzenia psychiczne</b>						
Często	-	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	-	depresja, bezsenność.	-	-
Niezbyt często	-	-	-	amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	-
Rzadko	-	-	-	apatia	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Bardzo często	-	bóle głowy	ból głowy	ból głowy	-	-
Często	ból głowy	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	ból głowy

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
Niezbyt często	-	udar mózgu*, drżenia mięśniowe, neuropatia	-	napad padaczkowy, neuropatia	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	-
Rzadko	-	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barré)*	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)	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	-
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym	stwardnienie rozsiane***, zespół Guillain-Barré***	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
				związku czasowym z infuzją		
<b>Zaburzenia oka</b>						
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	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia	-
Rzadko	-	-	-	wewnętrzne zapalenie oka	-	-
Częstość nieznana	-	-	-	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w czasie dwóch godzin po infuzji	-	-
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>						
Często	-	zawroty głowy	-	-	-	-
Niezbyt często	-	głuchota, szumy uszne	-	-	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-
<b>Zaburzenia serca</b>						
Często	-	tachykardia	-	tachykardia, kołatania serca	-	-



	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
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	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	-
Rzadko	-	zatrzymanie akcji serca	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca	sinica, wysięk osierdziowy	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy	-
Częstość nieznana	-	-	-	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego	-	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>						
Często	-	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwaki	-	niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy	nadciśnienie tętnicze	-
Niezbyt często	-	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	-	niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
Rzadko	-		-	niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
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	-	-
Niezbyt często	-	zator tętnicy płucnej*, śródmiaższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy*	-	obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	-
Rzadko	-	zwłóknienie płuc	choroba śródmiaższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	śródmiaższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)	śródmiaższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
<b>Bardzo często</b>	-	bóle brzucha, nudności i wymioty	-	bóle brzucha, nudności	-	-
<b>Często</b>	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	nudności	zapalenie żołądka i jelit, nudności, biegunka
<b>Niezbyt często</b>	-	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	nieswoiste zapalenie jelit	perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej	-
<b>Rzadko</b>	-	perforacja jelita*	-		odynofagia, wzmożona motoryka	-
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>						
<b>Bardzo często</b>	-	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	-	-
<b>Często</b>	-	-	-	zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	-
<b>Niezbyt często</b>	-	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
		wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny		wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	stężenia bilirubiny we krwi	
Rzadko	-	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B*, autoimmunologiczne zapalenie wątroby*	autoimmunologiczne zapalenie wątroby	autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką	kamica żółciowa	-
Częstość nieznana	-	niewydolność wątroby*	-	niewydolność wątroby	-	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
Bardzo często	-	wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)	-	-	-	-
Często	-	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycą krostkowa dłoni i stóp*), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie*, świąd	świąd, wysypka	nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycą krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie	wysypka	-
Niezbyt często	pokrzywka, wysypka	poty nocne, blizna	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczycą (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz	wysypka pęcherzowa, , łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycą krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
			łuszczycza krostkowa, głównie dłoni i stóp)		gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	
Rzadko	-	rumień wielopostaciowy*, zespół Stevensa-Johnsona*, obrzęk naczynioruchowy*, zapalenie naczyń skóry*, liszajowate zmiany skórne*	Zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry ( w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoma pęcherzowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcje liszajowate.	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona****, rumień wielopostaciowy****, reakcje liszajowate	-
Bardzo rzadko	-	-	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	-	-
Częstość nieznana	-	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
Bardzo często	-	bóle mięśniowo-szkieletowe	-	-	-	-
Często	ból stawów	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	-	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	-	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
Niezbyt często	-	rabdomioliza, tocień rumieniowaty układowy	-	-	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	-
Rzadko	-	zespół toczniopodobny*	skórny tocień rumieniowaty, podostry skórny tocień rumieniowaty, zespół toczniopodobny	-	-	-
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
Często	-	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	-	zakażenie układu moczowego	-	-
Niezbyt często	-	oddawanie moczu w nocy	-	odmiedniczkowe zapalenie nerek	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	-
Rzadko	-	-	-	-	nefropatia (w tym zapalenie nerek)	-
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>						
Niezbyt często	-	zaburzenia erekcji	-	zapalenie pochwy	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	-
Rzadko	-	-	-	-	dysfunkcje płciowe	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
<b>Bardzo często</b>	-	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	-	-
<b>Często</b>	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka*	gorączka	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu wstrzyknięcia, ból pleców
<b>Niezbyt często</b>		zapalenie	-	zaburzenia procesów gojenia	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	-
<b>Rzadko</b>	-	-	-	zmiany ziarniniakowe	przetoki (o dowolnej lokalizacji)	-
<b>Badania diagnostyczne</b>						
<b>Często</b>	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA),	-	-	-	-

	Guselkumab	Adalimumab	Etanercept	Inflixymab	Certolizumab pegol	Tyldrakizumab
		zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi				
Niezbyt często	zmniejszenie liczby neutrofilii	-	-	dotądnie autoprzeciwiła	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	-
Rzadko	-	-	-	nieprawidłowy układ dopętniacza	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-
Częstość nieznaną	-	zwiększenie masy ciała <sup>^</sup>	-	-	-	-
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
Często	-	zaburzenia gojenia	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	-	-	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	-

\*w tym dane z doniesień spontanicznych

\*\*w tym gruźlica bydłęca (rozsiarne zakażenie BCG)

\*\*\*zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana

\*\*\*\*zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF

<sup>^</sup>w okresie leczenia trwającego 4–6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3–1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4–0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1–2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5–6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu

<sup>#</sup>w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby



## 13. 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  $\geq 12$  pkt, podczas gdy *Program lekowy* zakłada kwalifikację chorych od PASI  $\geq 10$  pkt;
- 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);
- brak informacji o dawkowaniu GUS w badaniu *Penso 2021* – przyjęto założenie, że w publicznym systemie zdrowia we Francji, z którego pochodzą dane chorych uwzględnione w badaniu, stosuje się guselkumab zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Tremfya*®;

- brak wyników badań dla inhibitorów TNF-alfa w okresie obserwacji dłuższym niż 160 tygodni dla ADA, 144 tygodni dla CERT oraz około 98 tygodni dla ETA i INF;
- badanie *Del Alcázar 2021* było badaniem retrospektywnym i z tego względu niektóre dane były brakujące lub niekompletne co mogło zawyżać otrzymane wyniki. Należy jednak podkreślić, że doświadczenie Hiszpańskiej Grupy ds. Łuszczycy w badaniach zespołowych i stosowanie metod systematycznego zbierania danych sprzyjają większej jednorodności danych w praktyce klinicznej niż w przypadku badań wieloośrodkowych;

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu względem komparatorów, tj. adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, certolizumabu pegol i tyldrakizumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej [REDACTED]

### 14.1. Podsumowanie oceny skuteczności

#### 14.1.1. Ocena skuteczności GUS względem ADA w czasie do 48 tygodni (porównanie bezpośrednie)

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 adalimumabu<sup>25</sup>.

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, jak również w poszczególnych domenach skali. Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, że u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 90 lub wyższą choroba przestaje negatywnie oddziaływać na ich jakość życia. Analogicznie korzystne wyniki odnotowano dla oceny w skali PSSD we wszystkich okresach obserwacji.

Z kolei w przypadku oceny przeprowadzonej za pomocą skali SF-36 przewagę GUS odnotowano dla podskali objawów fizycznych (PCS) dla 16 i 24 tygodni oraz dla podskali objawów psychicznych (MCS) dla 24 tygodni. Przewaga GUS nad ADA została wykazana również w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji i lęku w skali HADS oraz względem poprawy wyników w skali WLQ w czasie 24 tygodni.

Należy podkreślić, że w przypadku punktów końcowych, dla których możliwa była ocena 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 wszystkich poddanych analizie punktów końcowych, w opinii analityków zasadne jest wnioskowanie nie tylko o

---

<sup>25</sup> 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.

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.

### **14.1.2. Ocena skuteczności GUS w czasie 28-72 tygodni**

Ocena skuteczności GUS w czasie 28-72 tygodni dotyczyła chorych, którzy uzyskali w 28. tygodniu odpowiedź PASI 90 i zostali ponownie zrandomizowani do kontynuowania leczenia GUS bądź do grupy PLC (przerwanie terapii GUS). W grupie chorych, którzy przegrali stosowanie GUS po utracie  $\geq 50\%$  odpowiedzi PASI wznawiano leczenie GUS. Wykazano, że odpowiedź PASI 90 w grupie chorych kontynuujących terapię GUS uległa nieznacznej redukcji a następnie utrzymywała się na względnie stałym poziomie, podczas, gdy u chorych, u których przerwano terapię GUS szybko nastąpiła wyraźna utrata odpowiedzi.

Analogiczne wyniki uzyskano w odniesieniu do IGA 0/1. U chorych kontynuujących terapię GUS wynik IGA 0/1 utrzymywał się na względnie stałym, wysokim poziomie, podczas gdy u chorych, u których przerwano leczenie GUS obserwowano szybką redukcję odsetka chorych z tym wynikiem. Po wznowieniu terapii GUS już po 8 tygodniach ponownego leczenia odpowiedź PASI osiągnęło powyżej 50% chorych a po 20 tygodniach odsetki te wynosiły już powyżej 80%.

### **14.1.3. Ocena skuteczności GUS względem komparatorów – porównania pośrednie**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania dotyczące bezpośredniego porównania GUS wyłącznie względem ADA. Należy on do grupy inhibitorów TNF-alfa i jest najczęściej stosowanym lekiem w Programie lekowym B.47. Tym samym wyniki tego porównania należy uznać za reprezentacyjne dla całej grupy inhibitorów TNF-alfa.

W celu przedstawienia kompleksowej analizy zdecydowano jednak o uzupełnieniu wyników o dane dla porównania z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami z tej grupy: ETA, INF i CERT pochodzące z badań odnalezionych w ramach przeglądów systematycznych. Uwzględniono dodatkowo również dane dla porównania z ADA w celu walidacji wyników uzyskanych w porównaniach bezpośrednich. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono również badania dotyczącego bezpośredniego porównania GUS względem TIL. Obydwa leki są inhibitorami IL-23.

Wyniki porównań pośrednich GUS względem poszczególnych komparatorów przedstawiono na podstawie wyników metaanaliz sieciowych pochodzących z włączonych do niniejszej analizy przeglądów systematycznych. W przypadku porównania względem TIL dodatkowo zaprezentowano również wyniki analizy MAIC.

Wyniki dwóch NMA dla porównania GUS względem TIL wskazują na co najmniej taką samą skuteczność analizowanych interwencji, przy czym należy podkreślić, że w przypadku PASI 90 w obydwu analizowanych NMA wykazano przewagę GUS nad TIL. W jednej z NMA wykazano przewagę GUS nad TIL w stosunku do PASI 75, PASI 90 i PASI 100. Wyniki te są w pełni spójne z wynikami analizy MAIC, w której znamiennej statystycznie przewagę GUS nad TIL wykazano w stosunku do obydwu dawek TIL (100 i 200 mg) w obydwu okresach obserwacji, tj. w czasie 12 i 28 tygodni.

Wyniki NMA dla porównania GUS względem ADA są w pełni spójne z wynikami porównania bezpośredniego i jednoznacznie wskazują na przewagę GUS w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz częstości występowania wyniku 0/1 w skali PGA. W odniesieniu do oceny jakości życia nie wykazano różnicy pomiędzy grupami.

Dane uzyskane z NMA dla porównania GUS względem INF świadczą o przewadze GUS w odniesieniu do PASI 75, PASI 90 i PASI 100, jak również osiągnięcia przez chorych wyniku PGA=0/1 i jakości życia w okresie obserwacji do 24 tygodni. Dodatkowo wykazano również przewagę GUS nad INF w odniesieniu do osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 w czasie 52 tygodni.

Wyniki NMA wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad ETA w odniesieniu do uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 we wszystkich okresach obserwacji poddanych analizie. Wykazano również przewagę GUS nad ETA w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku 0/1 w skali PGA. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny jakości życia.

Wyniki NMA wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad CERT w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 10-16 tygodni, jak również dla PASI 90 w czasie 52 tygodni. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnic pomiędzy GUS i CERT w zakresie występowania wyniku skali PGA równego 0/1 oraz oceny jakości życia w czasie 8-24 tygodnie.

#### 14.1.4. Ocena skuteczności GUS w czasie do 252 tygodni

Analiza bezpieczeństwa GUS w długim okresie obserwacji została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych z badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* w czasie do 252 tygodni.

Wyniki dotyczące odpowiedzi PASI 75 zaprezentowane w czasie do 204 tygodni oraz PASI 90, PASI 100 oraz bezwzględnych wyników PASI przedstawione w czasie do 252 tygodni wskazują, że korzystne efekty zdrowotne uzyskane przez chorych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymują się na względnie stałym, bardzo wysokim poziomie przez okres do 5 lat. Warto podkreślić, że u chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na GUS zaobserwowano szybki wzrost odsetków chorych uzyskujących odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 i podobnie jak w przypadku chorych od początku badania leczonych GUS uzyskane odpowiedzi utrzymywały się w długim okresie obserwacji. Analogiczne wyniki uzyskano w stosunku do odsetków chorych, którzy osiągnęli wynik IGA 0/1 oraz IGA 0.

Jako że wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie GUS przekładają się bezpośrednio na jakość życia chorych, wykazano, że wyniki uzyskane w skalach DLQI, PSSD, SF-36, HADS i WLQ w czasie do 252 tygodni również utrzymują się w czasie na stałym, wysokim poziomie.

##### 14.1.4.1. Długookresowa ocena skuteczności komparatorów

Długookresowa ocena skuteczności komparatorów została przeprowadzona dla wszystkich leków uznanych w niniejszej analizie za komparatory dla GUS, jednak należy podkreślić, iż formalnie TIL nie stanowi w tej części analizy komparatora dla GUS.



W ramach tej części analizy dla każdego z komparatorów przedstawiono dane dotyczące skuteczności dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji. Celem takiego postępowania było zdefiniowanie trendu w czasie dotyczącego utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji.

Uzyskane wyniki wskazują, że u chorych poddanych terapii TIL, ADA, ETA, INF oraz CERT uzyskane w początkowym okresie leczenia efekty zdrowotne w postaci odpowiedzi PASI 75,

PASI 90 i PASI 100 utrzymują się w dłuższym okresie obserwacji na względnie stałym poziomie.

### **14.1.5. Ocena skuteczności praktycznej GUS**

Ocena skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie 4 badań obserwacyjnych, tj. *PERSIST*, *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021* oraz *Hung 2021*, w których wyniki analizowano w czasie od 24 do 60 tygodni.

Wyniki skuteczności praktycznej guselkumabu są w pełni spójne z tymi, jakie uzyskano z badań randomizowanych. Świadczą o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100, jak również redukcji bezwzględnych wartości wyniku skali PASI. Wykazano korzystny wpływ guselkumabu także na zmniejszenie aktywności choroby mierzonej za pomocą skali PGA i BSA oraz na poprawę jakości życia ocenianą w skali DLQI.

## **14.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa**

### **14.2.1. Ocena bezpieczeństwa GUS względem ADA w czasie do 48 tygodni (porównanie bezpośrednie)**

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 w ujęciu ogólnym występowały one 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.

### **14.2.2. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 28-72 tygodni**

W okresie od 28. do 72. tygodnia nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu wśród chorych, u których zaprzestano terapii GUS, jak również u tych, u których ją kontynuowano.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w obydwu analizowanych grupach z częstością poniżej 5,5% a najczęściej wśród nich raportowano występowanie ciężkich zakażeń (2,1% w grupie chorych kontynuujących leczenie GUS i 0,5% w grupie chorych, u których przerwano terapię). Zdarzenia niepożądane raportowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach. Wystąpiły one ogółem u około 60% osób. Zakażenia raportowano w obydwu grupach z częstością ok. 41%. Najczęściej spośród zakażeń raportowano zapalenie nosogardzieli. Nie odnotowano reakcji anafilaktycznych a występowanie raka skóry (z wyłączeniem NMSC) oraz MACE odnotowano u pojedynczych chorych.

### **14.2.3. Ocena bezpieczeństwa GUS względem komparatorów – porównania pośrednie**

Wyniki porównań pośrednich dla GUS względem TIL, jak również ADA, ETA, INF i CERT wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 8-24 tygodni obserwacji.



Wykazano ponadto brak różnic w częstości występowania tych zaburzeń dla porównania GUS względem ADA w czasie 48-52 tygodni.

#### 14.2.4. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie do 264 tygodni

Analiza bezpieczeństwa GUS w długim okresie obserwacji została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 w czasie do 264 tygodni (ostatnia dawka GUS została przez chorych przyjęta w tygodniu 252.).

Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, że guselkumab jest lekiem, który w długim okresie obserwacji cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

W okresie obserwacji wynoszącym 264 tygodnie odnotowano łącznie 9 przypadków zgonów na 7 166 PY. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyniósł 149/100 PY a wskaźnik częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych był bardzo niski i wyniósł 5,01/100 PY. Najczęściej występowały zakażenia (wskaźnik 60,51/100 PY). Wskaźnik częstości występowania zakażeń, które wymagały leczenia wyniósł 18,53/100 PY a wskaźnik dla ciężkich zakażeń jedynie 0,85/100 PY.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występowały z niską częstością. Nie zgłoszono żadnych przypadków występowania gruźlicy ani zakażeń oportunistycznych. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie wyrostka robaczkowego (8 chorych), zapalenie tkanki łącznej (8 chorych) i zapalenie płuc (7 chorych). Ciężkimi zakażeniami występującymi u >1 chorego były zapalenie uchyłków i róża (3 chorych).

Wskaźnik częstości występowania nowotworów złośliwych wyniósł 0,74/100 PY. Autorzy publikacji porównali ogólny wskaźnik częstości występowania nowotworów złośliwych (innych niż miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy i NMCS) u chorych leczonych GUS przez 5 lat z oczekiwaną liczbą nowotworów złośliwych w populacji USA<sup>26</sup> wyrażoną w postaci standaryzowanego wskaźnika częstości i wynoszącego 0,93/100 PY (95%CI: 0,64; 1,31). Z porównania wynika, że leczenie GUS nie wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych względem populacji generalnej USA.

<sup>26</sup> źródło danych wskazane przez autorów publikacji: *The Surveillance, Epidemiology, and End Results database*

Wskaźniki dla częstości występowania zdarzeń takich jak MACE, kandydoza (sromu i pochwy oraz skóry) wynosiły poniżej 0,3/100 PY. Z kolei wskaźniki dla zdarzeń zdefiniowanych jako myśli i zachowania samobójcze, pozostałe typy kandydozy czy neutropenia wskazują, że zdarzenia te występowały sporadycznie.

Częstość występowania myśli i zachowań samobójczych wynosiła 0,08/100 PY. Częstość występowania neutropenii w czasie leczenia GUS wynosiła 0,10/100 PY (n=7). Większość raportowanych przypadków była stopnia  $\leq 2$  wg NCI-CTCAE i ustępowała z czasem.

W czasie 264 tygodni obserwacji w badaniu *VOYAGE 1* nie zgłoszono przypadków reakcji anafilaktycznych lub reakcji przypominających chorobę posurowiczą, natomiast w badaniu *VOYAGE 2*, zgłoszono 1 przypadek (reakcja anafilaktyczna na metamizol podczas leczenia z powodu półpaśca, uznany za niezwiązany z GUS). Nie zgłoszono żadnych przypadków nieswoistych zapaleń jelit.

Występowanie przeciwciał przeciw GUS raportowano u 14,4% chorych w badaniu *VOYAGE 1* oraz u 15,5% chorych w badaniu *VOYAGE 2*. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 67 (3,9%) z 1 721 chorych leczonych GUS. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (90,6%) uznano za łagodne.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia raportowano u 9,3% chorych z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał (Ig) przeciwko GUS oraz u 5,1% chorych z negatywnym wynikiem na obecność Ig przeciwko GUS. Jak wskazano przez autorów publikacji poziomy przeciwciał nie wpływały na rozwój reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Przeprowadzono również porównanie bezpieczeństwa GUS w kolejnych latach leczenia. Zgromadzone dane wskazują na zmniejszającą się w czasie częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

W wyniku analizy pozostałych kategorii zaburzeń, w żadnym przypadku nie zidentyfikowano trendu wzrostowego w zakresie częstości ich występowania.

Zgromadzone wyniki wskazują na spójny profil bezpieczeństwa guselkumabu w kolejnych 5 latach leczenia. Pomimo widocznych różnic w wielkości wskaźników częstości występowania poszczególnych zaburzeń w porównaniach rok do roku, nie zaobserwowano trendu wskazującego na wzrost częstości ich występowania.

### 14.2.5. Ocena bezpieczeństwa GUS w warunkach praktyki klinicznej

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w warunkach praktyki klinicznej przedstawiono na podstawie 4 badań obserwacyjnych, tj. *PERSIST*, *Bardazzi 2022*, *Del Alcázar 2021* oraz *Penso 2021*, w okresie obserwacji od 24 do 60 tygodni<sup>27</sup>.

Wyniki badań obserwacyjnych w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa guselkumabu są spójne z danymi dla profilu bezpieczeństwa zdefiniowanego na podstawie badań eksperymentalnych. Nie zidentyfikowano nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa względem tych wskazanych w badaniach eksperymentalnych.

### 14.2.6. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa dla guselkumabu uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Tremfya®* dotyczyły zachowania szczególnej ostrożności m.in. w zakresie: zwiększonego ryzyka zakażeń, badania w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia, występowania reakcji nadwrażliwości, zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych, przyjmowania żywych szczepionek. Dodatkowo zwrócono uwagę na interakcje z innymi produktami leczniczymi, stosowanie produktu leczniczego Tremfya® przez kobiety w wieku rozrodczym, w ciąży i kobiety karmiące piersią oraz wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Najczęściej występujące działanie niepożądane obejmowało zakażenie dróg oddechowych. Często występowały również: zwiększenie aktywności aminotransferaz, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból stawów, biegunka oraz ból głowy.

Kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w dokumencie *FDA 2022*, były spójne z tymi przedstawionymi w *ChPL Tremfya®* i wskazują, że terapia guselkumabem związana jest z możliwością wystąpienia zdarzeń z kategorii reakcji nadwrażliwości oraz zakażeń. W dokumencie zawarto również ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Tremfya® u kobiet w ciąży, chorych z gruźlicą oraz szczepień ochronnych, które są zgodne z informacjami z *ChPL Tremfya®*.

---

<sup>27</sup> wyniki w badaniu *Penso 2021* zostały przedstawione ogółem dla wszystkich chorych biorących udział w badaniu w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 52 tygodnie (IQR: 30; 104).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w bazie ADRReports były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, natomiast w bazie WHO UMC były to zdarzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. W obydwu bazach raportowano również częste występowanie zdarzeń z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Tremfya®, w którym w ramach zagrożeń potencjalnych wskazano ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe, chorobę posurowiczą oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE). W dokumencie EMA zawarto informację, że nie wykryto żadnych poważnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tremfya®. Jako informacje brakujące wskazano: stosowanie GUS w trakcie ciąży oraz u chorych  $\geq 65$  r.ż., a także długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność guselkumabu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznano, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny.

#### **14.2.7. Jakościowa ocena porównawcza profili bezpieczeństwa GUS i komparatorów**

Wykonano jakościowe porównanie danych dotyczących działań niepożądanych, na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych dla GUS i komparatorów, tj. ADA, INF, ETA, CERT oraz TIL.

Wykazano, iż chorzy stosujący terapię GUS prezentują znacznie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w stosunku do pozostałych leków biologicznych. W przeciwieństwie do komparatorów, guselkumab nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń m.in. z kategorii: nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń układu immunologicznego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń oka, ucha i błędnika, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz zaburzeń układu rozrodczego i piersi.

Zestawienie wykazało, iż profil bezpieczeństwa guselkumabu może być uznany pod wieloma względami za korzystniejszy niż adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, certolizumabu pegol czy tyltrakizumabu, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej skuteczności. Daje to

podstawy do wnioskowania, że obecność guselkumabu w praktyce klinicznej w Polsce może przyczynić się do poprawy jakości życia chorych na łuszczycę oraz wpływać na redukcję kosztów związanych z usuwaniem działań niepożądanych wymienionych wyżej leków.

### 14.3. Wnioski

Analiza kliniczna wykazała, że guselkumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji.

W wyniku bezpośredniego porównania wykazano, że guselkumab jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności 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 o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w Polsce. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w czasie 252 tygodni.

Analiza profilu bezpieczeństwa guselkumabu względem adalimumabu, jak również względem pozostałych komparatorów wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych zasadniczo jest porównywalna.

Wyniki porównań pośrednich wskazują, że GUS jest lekiem o wyższej skuteczności w porównaniu zarówno z inhibitorami TNF-alfa, jak również w porównaniu względem TIL. Dane dotyczące skuteczności eksperymentalnej są w pełni spójne z danymi uzyskanymi na podstawie wyników badań obserwacyjnych dla skuteczności praktycznej, co świadczy o wysokiej wiarygodności wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu.

[Redacted text block]

## 15. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności guselkumabu względem zarówno adalimumabu (porównania bezpośrednie), jak również względem pozostałych komparatorów (TIL, ETA, INF i CERT), z którymi został on porównany pośrednio na podstawie wyników 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 [REDACTED] u dorosłych. Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa guselkumabu w długim okresie obserwacji (252 tygodnie).

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 również oceniona została jako wysoka. W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i wysokiej jakości badania obserwacyjne. We większości włączonych do analizy badaniach większość uczestników stanowili mężczyźni, podczas gdy dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u osób płci męskiej. W kryteriach włączenia chorych do poszczególnych badań nie wskazano kryterium niepowodzenia leczenia co najmniej 2 metodami klasycznej terapii systemowej oraz, w przypadku badań randomizowanych, 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). 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 m.in. 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 pochodzącymi z NMA oraz danymi z badań obserwacyjnych, co wskazuje na wysoką wiarygodność przedstawionych wniosków w ogóle.

Najczęściej, w przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy wykonywana jest analiza wyłącznie w krótkim okresie obserwacji, tj. do 16 tygodni. Powszechnie przyjmuje się, 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. Założenie to zostało potwierdzone w wynikach długookresowych, które przedstawiono zarówno dla guselkumabu, jak i dla pozostałych analizowanych w ramach niniejszej analizy leków, na podstawie których wykazano utrzymywanie się korzystnych efektów zdrowotnych uzyskanych w początkowym okresie leczenia w długim okresie obserwacji.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań obserwacyjnych oraz przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa opartą na dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z baz ADRReports i WHO UMC, które również 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 badań obserwacyjnych i źródeł uwzględnionych w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano łącznie 38 przeglądów systematycznych, spośród których szczegółowo przeanalizowano 11 z nich. Przeglądem systematycznym o najwyższej jakości w ocenie na podstawie skali AMSTAR 2 był *Sbidian 2021*. Pozostałe zostały ocenione jako opracowania niskiej lub bardzo niskiej jakości. Przegląd systematyczny *Sbidian*

2021 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 m.in. leków biologicznych z grupy interleukin-23 nad inhibitorami TNF-alfa 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, które aktualnie jest w fazie rekrutacji chorych. W związku z tym ryzyko *publication bias* jest niskie.

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. 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. Co ważne, wysoka skuteczność leczenia łuszczycy jest też związana z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi, takimi jak depresja czy niepokój. W przypadku guselkumabu wykazano jego wysoką skuteczność w długim okresie obserwacji (252 tygodnie). Warto podkreślić w tym kontekście również wysoką skuteczność guselkumabu w podgrupach chorych, u których łuszczycy przebiega z zajęciem skóry głowy, paznokci oraz powierzchni dłoni i stóp, co znacząco wpływa na jakość życia tych chorych. W ramach niniejszej analizy korzystne wyniki dla odpowiedzi chorych na leczenie w skali IGA ocenianej w obrębie skóry głowy, dłoni i stóp oraz paznokci uzyskano dla okresu obserwacji do 48 tygodni w porównaniu z ADA.

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 chorych stosujący terapię biologiczną 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.

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.

W badaniu kohortowym, retrospektywnym *Torres 2021* oceniano czas przetrwania chorych na łuszczycę na jednym leku (ang. *drug survival*). W badaniu guselkumab był porównywany m.in. do takich leków biologicznych jak ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab i ryzankizumab. Wyniki badania wskazują, że leczenie przerywano najczęściej w przypadku chorych leczonych ustekinumabem, sekukinumabem (ok. 29%) i iksekizumabem (ok. 20%). W przypadku terapii GUS leczenie przerywano ogółem u ok. 8% chorych. Leczenie najczęściej było przerywane w związku z brakiem skuteczności leczenia. Analogicznie jak w przypadku wszystkich przyczyn ogółem odsetek chorych, u których przerywano leczenie z powodu braku skuteczności był znacznie niższy wśród chorych otrzymujących GUS i RIS w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali pozostałe oceniane leki. Prawdopodobieństwo przetrwania chorego na jednym leku oceniano bez względu na przyczynę przerwania leczenia oraz w przypadku przerwania leczenia z powodu braku jego skuteczności. W obydwu analizach wykazano, że GUS i RIS są lekami o najwyższych wskaźnikach prawdopodobieństwa w okresach obserwacji od 3 do 18 miesięcy. Dodatkowo należy podkreślić, że w czasie 24 miesięcy GUS uzyskał najwyższe wskaźnik prawdopodobieństwa przetrwania na jednym leku<sup>28</sup>. Zidentyfikowano również publikację *Xu 2021b*, w której przedstawiono dane dotyczące *adherence*<sup>29</sup> i *persistence*<sup>30</sup> podczas leczenia GUS, w stosunku do zastosowanych komparatorów. W 12. miesiącu obserwacji *adherence* mierzone za pomocą wskaźnika PDC  $\geq 80\%$ , (ang. ang.

<sup>28</sup> b/d dla RIS dla okresu obserwacji wynoszącego 24 m-ce

<sup>29</sup> ang. *adherence* – przestrzeganie przez chorego zaleceń planu leczenia

<sup>30</sup> ang. *persistence* - wytrwałość w stosowaniu terapii od jej rozpoczęcia do zakończenia, dotycząca czasu przyjmowania leku

*proportion of days covered*) było najwyższe wśród chorych stosujących GUS. Wykazano, iż po zastosowaniu maksymalnej 90-dniowej przerwy w leczeniu odsetek chorych z zachowanym *persistence*, w czasie 9-miesięcznego czasu obserwacji, był najwyższy wśród chorych leczonych GUS (75,2%).

Zidentyfikowane badania, które zostały wskazane przez autorów badania *Del Alcázar 2021* włączonego do niniejszej analizy zostały odnalezione w ramach niniejszego przeglądu, ale zostały z niego wykluczone (m.in. ze względu na fakt, iż zostały opublikowane jedynie w formie listu edytorskiego, bądź uczestniczyło w nich mniej niż 100 osób<sup>31</sup>). W świetle dostępnego piśmiennictwa badanie *Del Alcázar 2021* jest jak dotąd największym opisem chorych stosujących terapię GUS. Badanie to jako pierwsze zawiera ocenę skuteczności leczenia GUS za pomocą wartości bezwzględnej wskaźnika PASI, która zdaniem autorów daje bardziej precyzyjne wyniki w porównaniu do wartości względnej. W badaniu *Fougerousse 2020* i *Benhadou 2020* przeanalizowano skuteczność guselkumabu w czasie 16. tygodni obserwacji. Wykazano, iż wartości wskaźnika PASI 100 i PASI 90 wyniosły odpowiednio 38,3% i 50,6% oraz 32,1%, i 55,4%. Dodatkowo z analizy bezpieczeństwa *Fougerousse 2020* wynika, iż 8,3% (15/180) chorych doświadczyło pewnych zdarzeń niepożądanych, a u 2,7% (5/180) osób nastąpiło przerwanie ciągłości leczenia. Wyniki te są spójne do tych zaprezentowanych w badaniu *Del Alcázar 2021*. Badanie *Snast 2020* potwierdziło korzyści ze stosowania leczenia GUS. W 24. tygodniu obserwacji PASI 90 osiągnęło 62% chorych, ponadto nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania terapii guselkumabem. Autorzy badań *Maliyar 2020*, *Rodriguez Fernandez-Freire 2020* i *Megna 2020* w swojej analizie są zgodni co do skuteczności i bezpieczeństwa terapii GUS. Z tych badań wynika, że guselkumab był skuteczny, dobrze tolerowany i nie powodował ciężkich działań niepożądanych. Z kolei analiza *Galluzzo 2020*, dotycząca związku między wcześniejszym stosowaniem terapii biologicznej, a prawdopodobieństwem osiągnięcia PASI 90, potwierdziła, iż leczenie biologiczne stosowane po raz pierwszy wiąże się z wyższą skutecznością terapii, co jest z wynikami badania *Del Alcázar 2021* oraz wnioskami z pozostałych publikacji włączonych do niniejszej analizy.

Aktualnie trwa debata publiczna, w którą zaangażowani są zarówno eksperci kliniczni, jak również organizacje pacjenckie. Jej przedmiotem jest wprowadzenie zmian w zapisach Programu lekowego B.47, który dotyczy leczenia łuszczycy plackowatej, które mają doprowadzić do zwiększenia wskaźnika dostępności leczenia biologicznego w Polsce.

---

<sup>31</sup> wskazano na następujące publikacje: *Fougerousse 2020*, *Benhadou 2020*, *Snast 2020*, *Maliyar 2020*, *Rodriguez Fernandez-Freire 2020*, *Megna 2020* i *Galluzzo 2020*

Wskaźnik ten jest jednym z najniższych w Europie i wynosi zaledwie ok. 1% chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, podczas gdy w Europie jest to średnio 20%. Zwraca się uwagę na ograniczenia organizacyjne, jak również na te wynikające z restrykcyjnych kryteriów włączenia chorych do Programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED] Co więcej, w przypadku na łuszczycę plackowatą często występują różne choroby współistniejące, np. depresja. Dla takich chorych każde kolejne zaostrzenie choroby wiąże się również z pogorszeniem chorób współistniejących.

[REDACTED] Podjęto także kwestię intensyfikacji leczenia na wczesnym etapie choroby. Wskazano, że wprawdzie proces zapalny w przebiegu łuszczycy ma swój początek w skórze, jednak w związku z trwaniem choroby, brakiem jej kontroli oraz prawidłowego leczenia staje się ona chorobą ogólnoustrojową, w przebiegu której pojawiają się również choroby współistniejące. Istotna jest zatem możliwość zastosowania na pewnym etapie leczenia terapii intensywnej i skutecznej, co pozwoli kontrolować toczący się proces zapalny oraz zapobiegać rozwojowi chorób współistniejących. Zmiany, które wprowadzono już w Programie lekowym dotyczącym leczenia łuszczycy na tle innych Programów lekowych są wyjątkowe. [REDACTED]

[Redacted text block]

W ramach niniejszej analizy nie przedstawiono danych klinicznych w populacji chorych na łuszczycę plackowatą [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

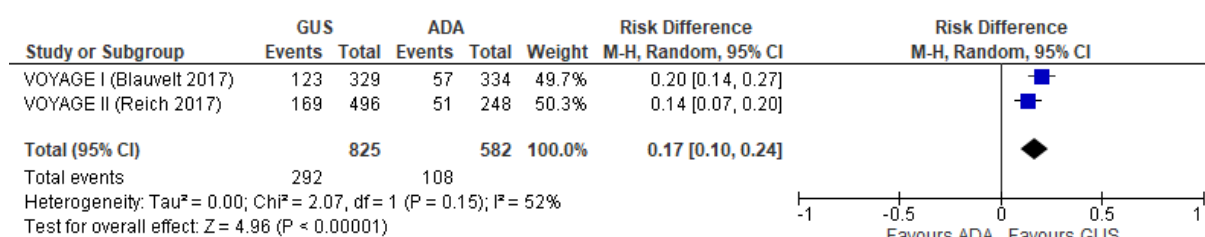
## 16. Załączniki

### 16.1. Wykresy *forest-plot* dla metaanaliz

#### 16.1.1. Ocena skuteczności GUS względem ADA

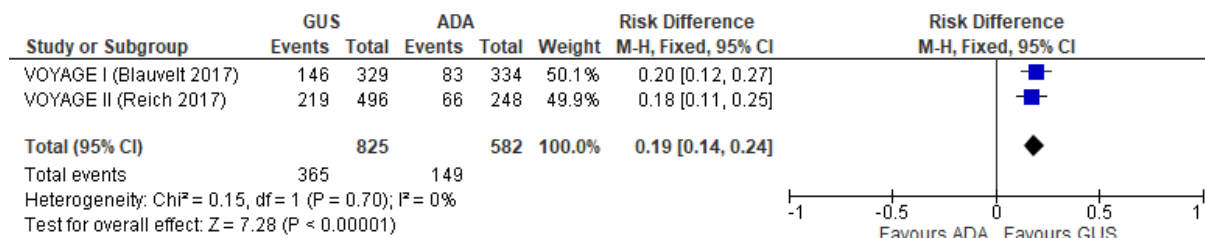
Rysunek 72.

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



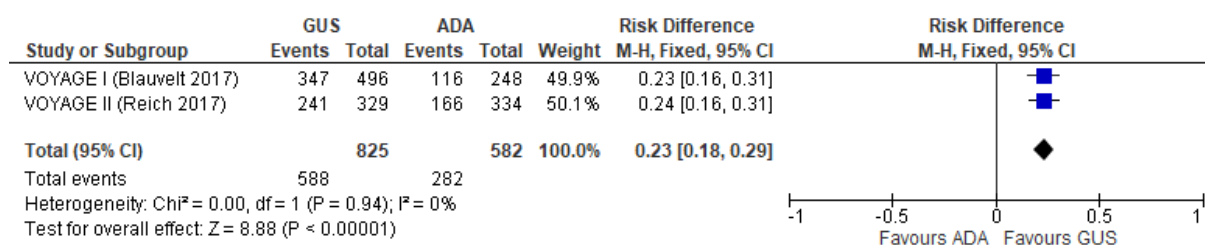
Rysunek 73.

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



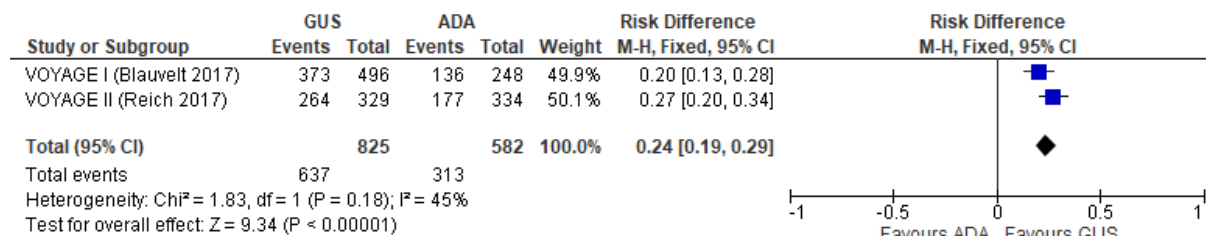
Rysunek 74.

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



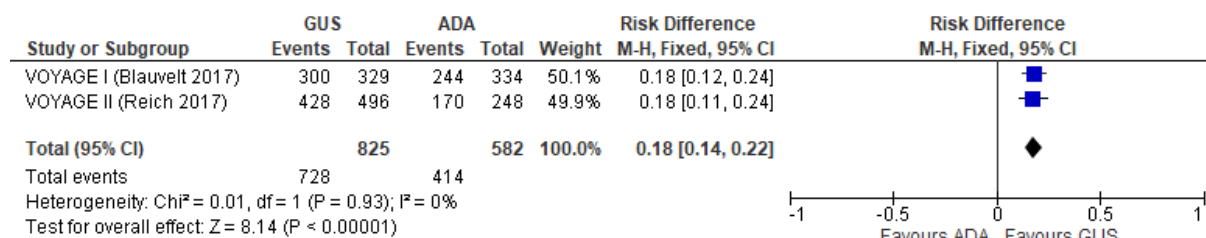
**Rysunek 75.**

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



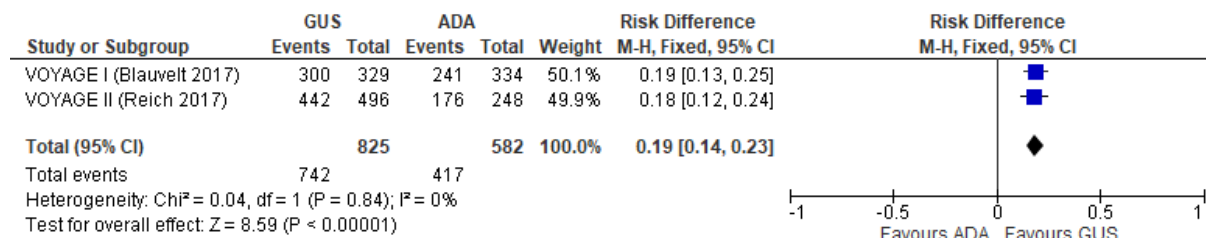
**Rysunek 76.**

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



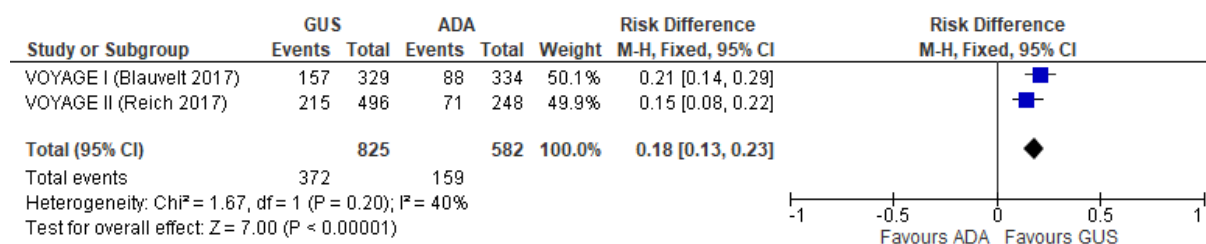
**Rysunek 77.**

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

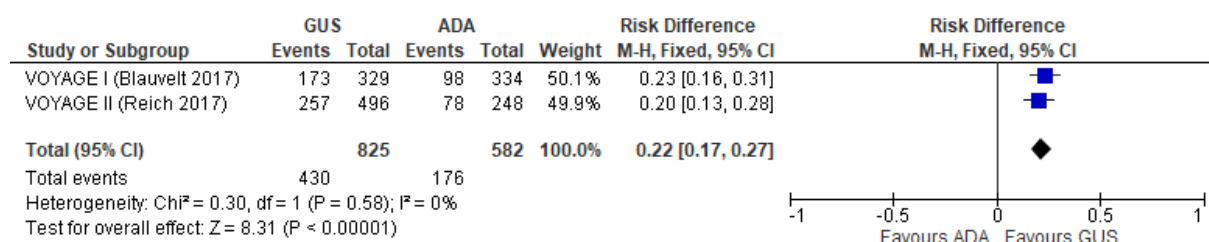


**Rysunek 78.**

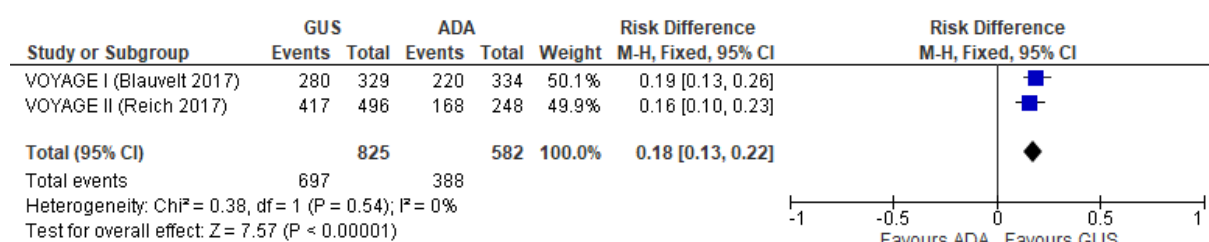
**Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia**



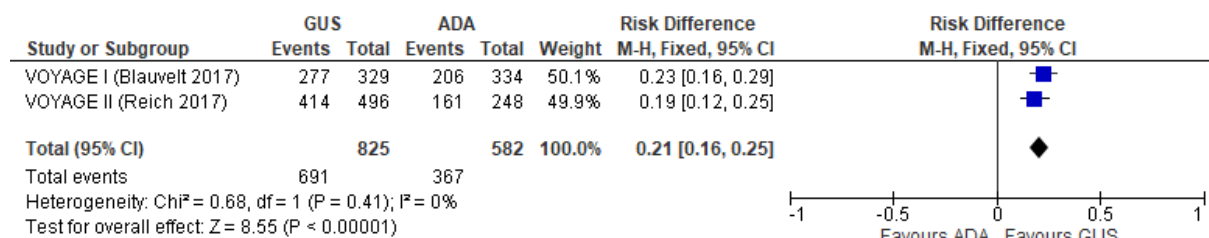
**Rysunek 79.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia**



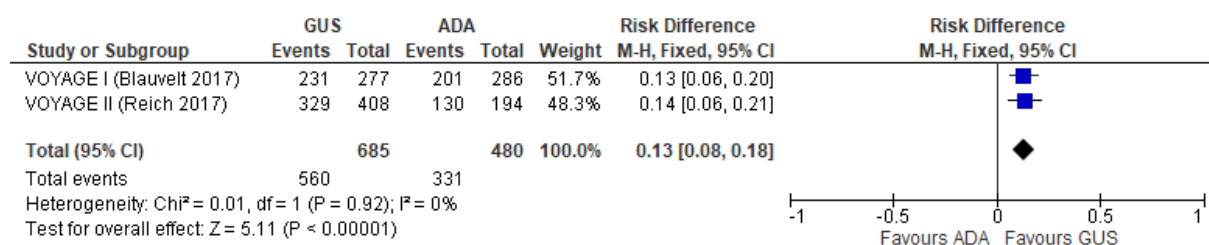
**Rysunek 80.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia**



**Rysunek 81.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia**



**Rysunek 82.**  
**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**



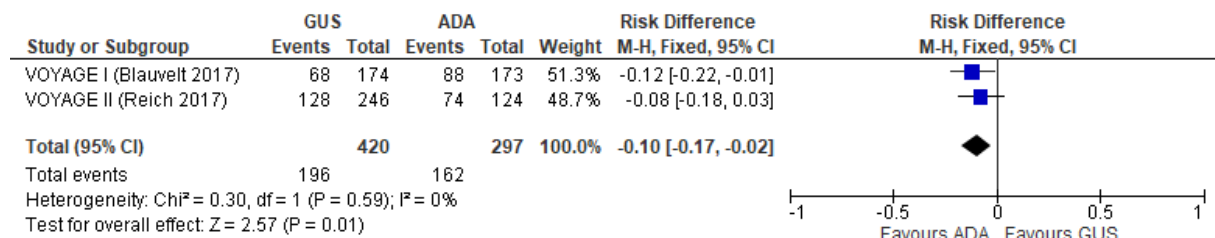
**Rysunek 83.**

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



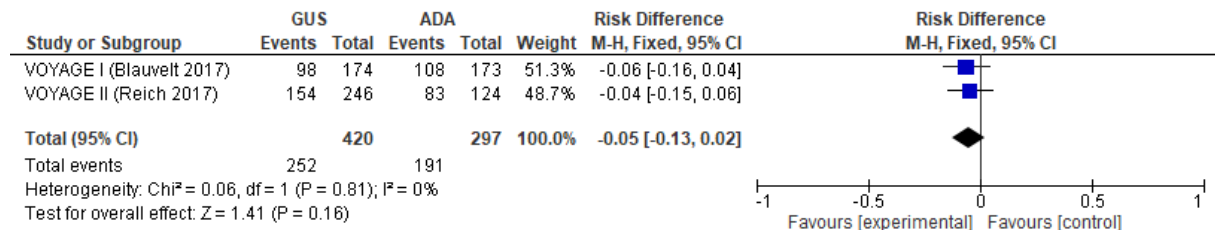
**Rysunek 84.**

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



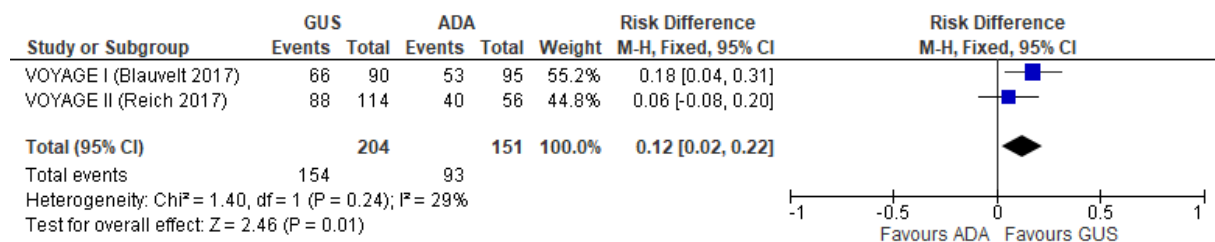
**Rysunek 85.**

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



**Rysunek 86.**

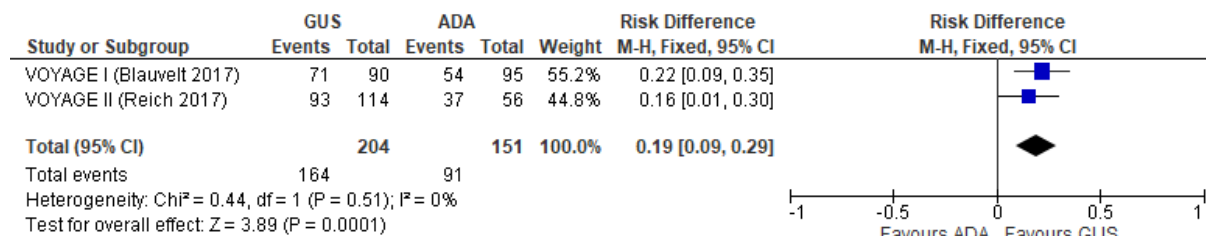
**Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali hf-PGA (chorzy z wynikiem  $\geq 2$  hf-PGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia**





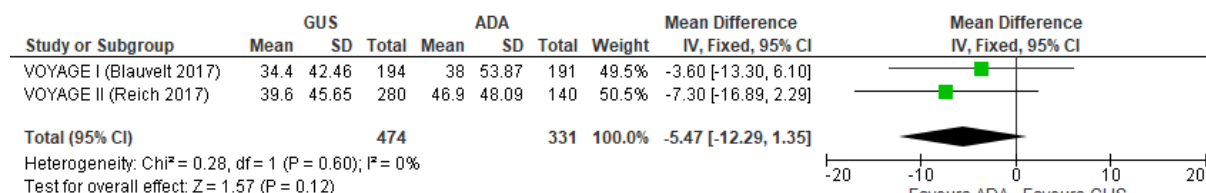
**Rysunek 87.**

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



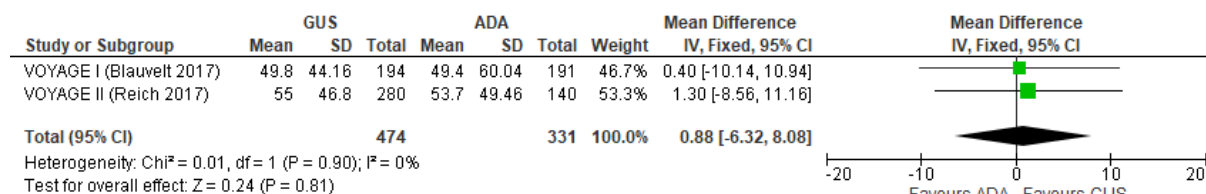
**Rysunek 88.**

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



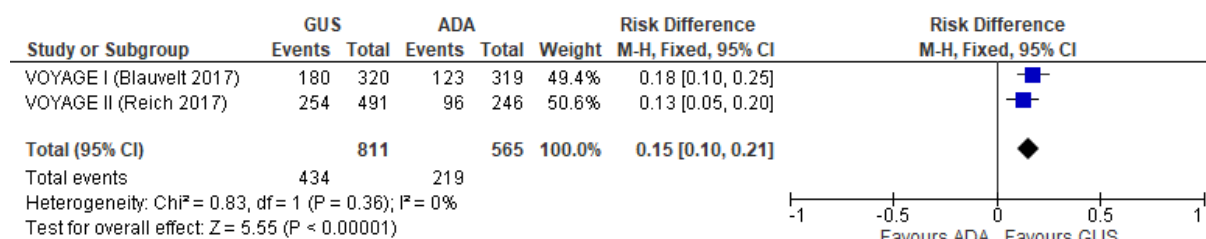
**Rysunek 89.**

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



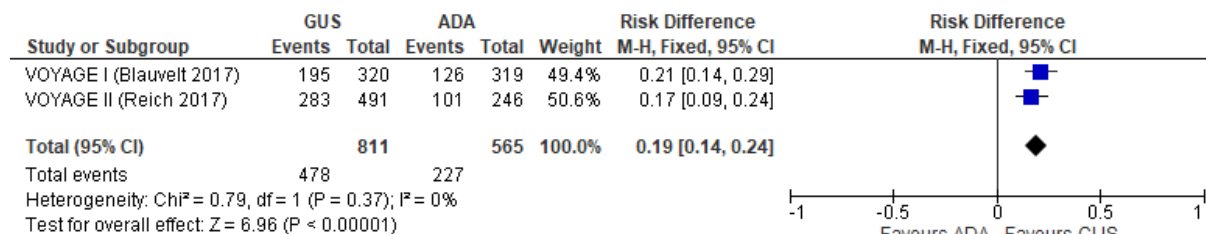
**Rysunek 90.**

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



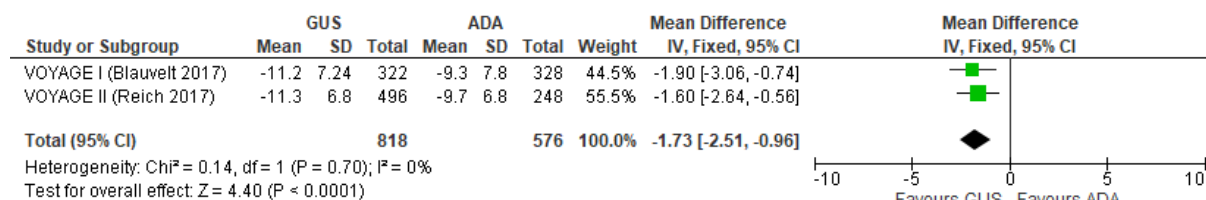
**Rysunek 91.**

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



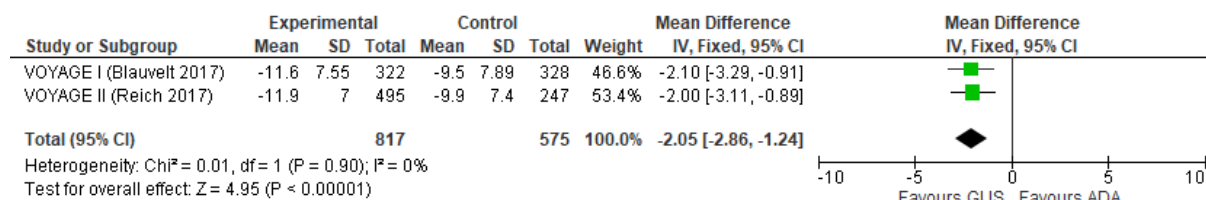
**Rysunek 92.**

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



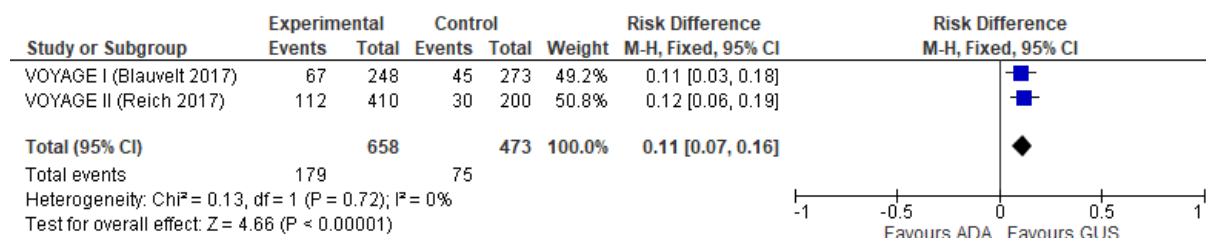
**Rysunek 93.**

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



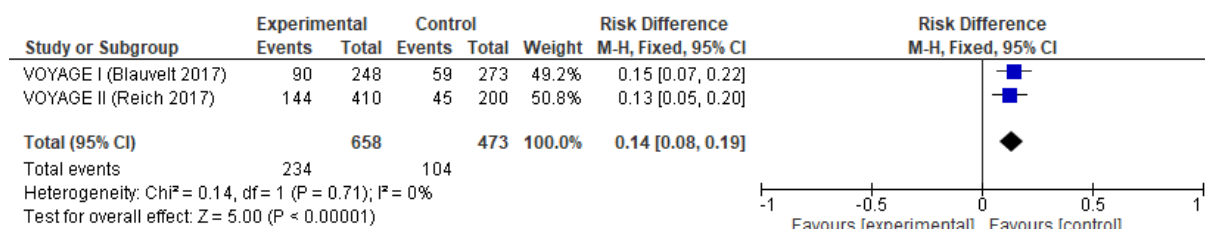
**Rysunek 94.**

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



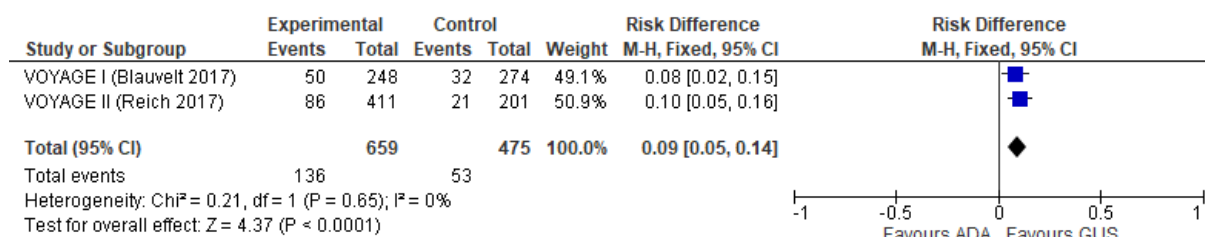
**Rysunek 95.**

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



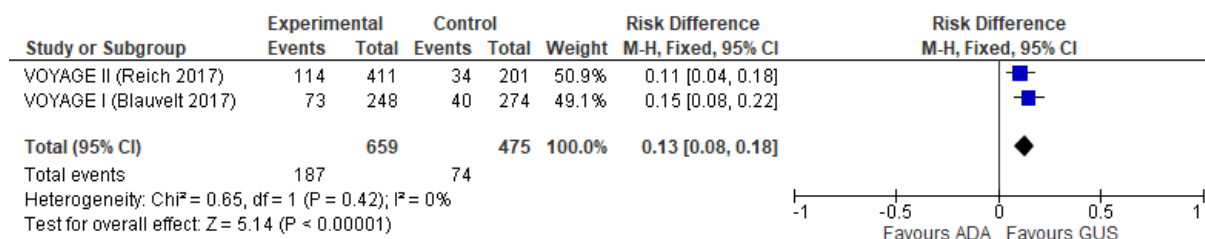
**Rysunek 96.**

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



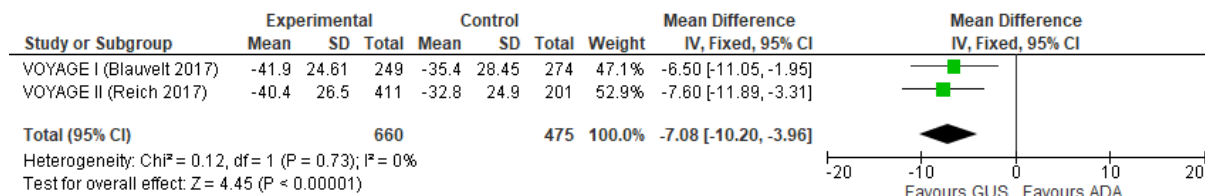
**Rysunek 97.**

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



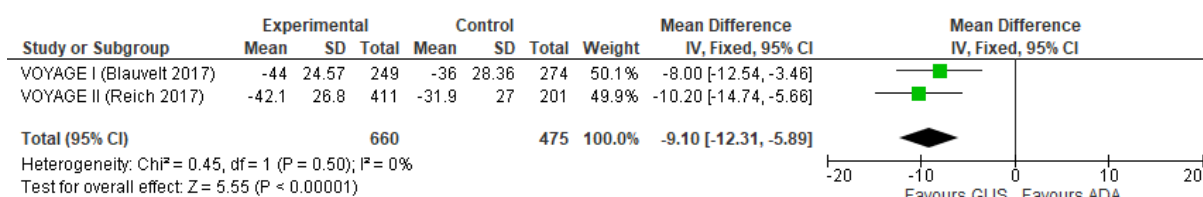
**Rysunek 98.**

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



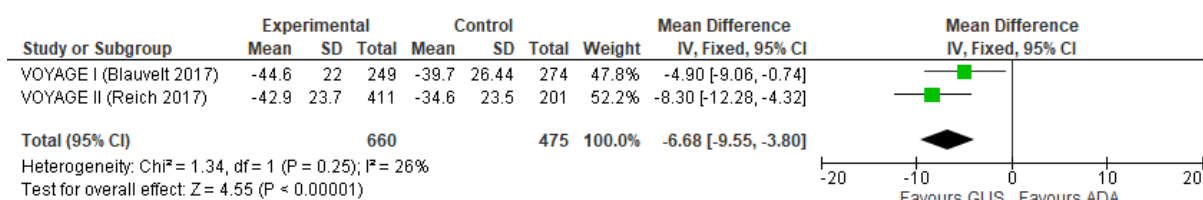
**Rysunek 99.**

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



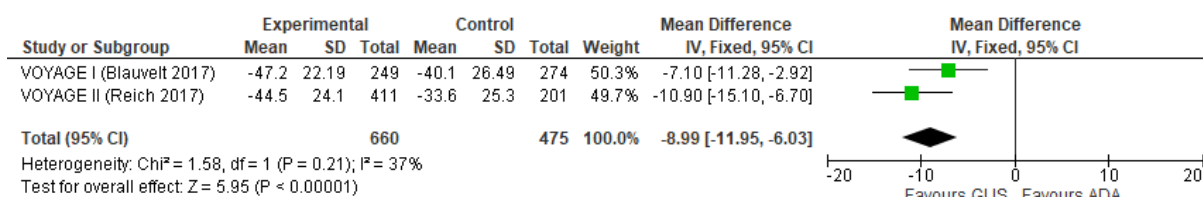
**Rysunek 100.**

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



**Rysunek 101.**

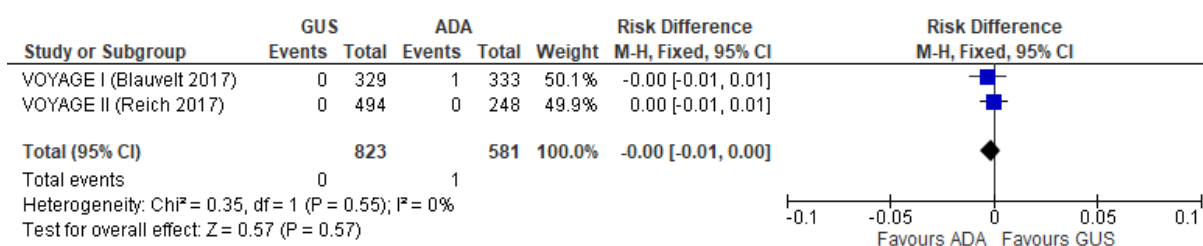
**Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem**



## 16.1.2. Ocena bezpieczeństwa GUS względem ADA

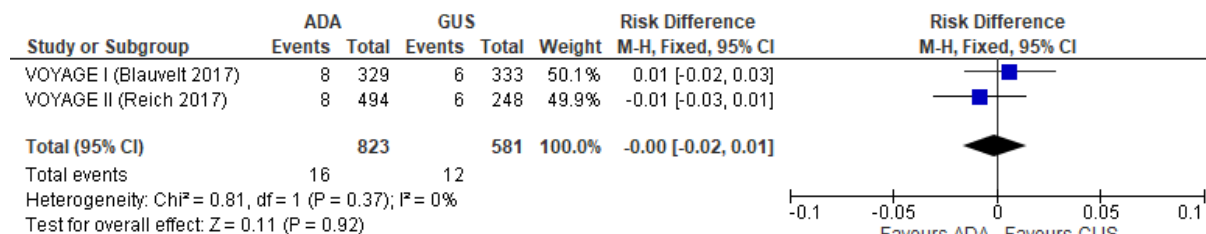
**Rysunek 102.**

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



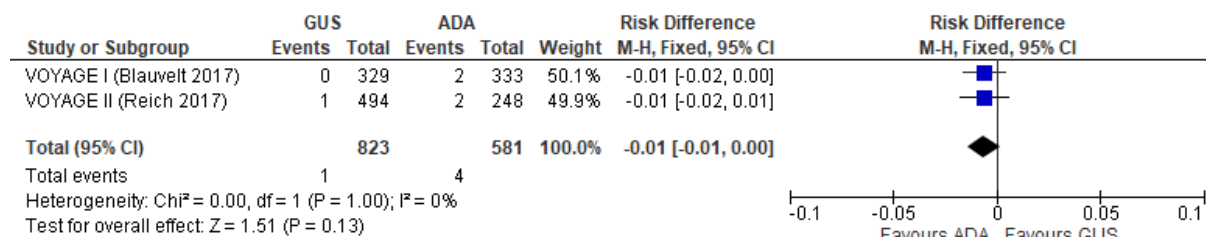
**Rysunek 103.**

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



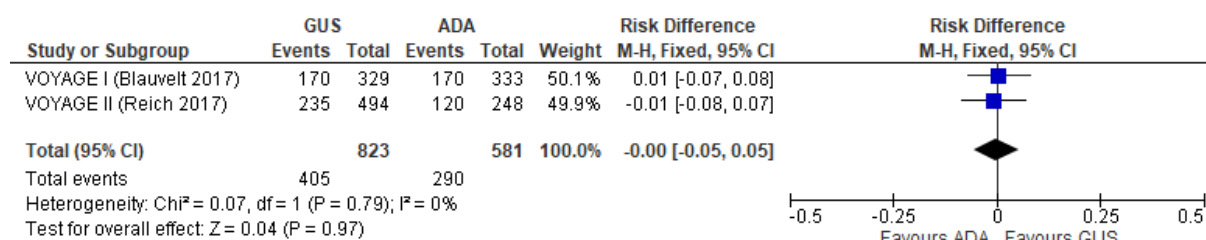
**Rysunek 104.**

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



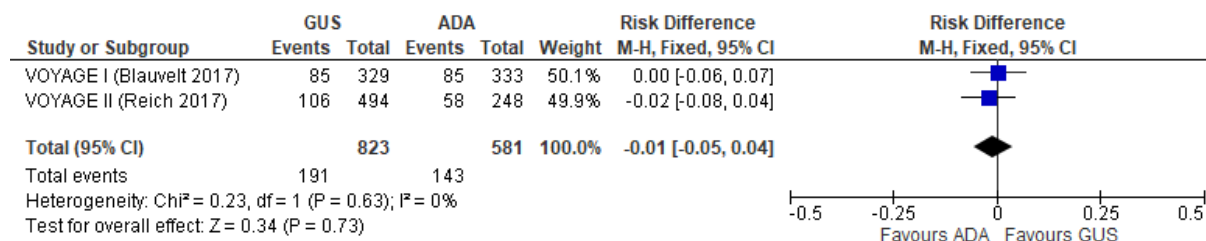
**Rysunek 105.**

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



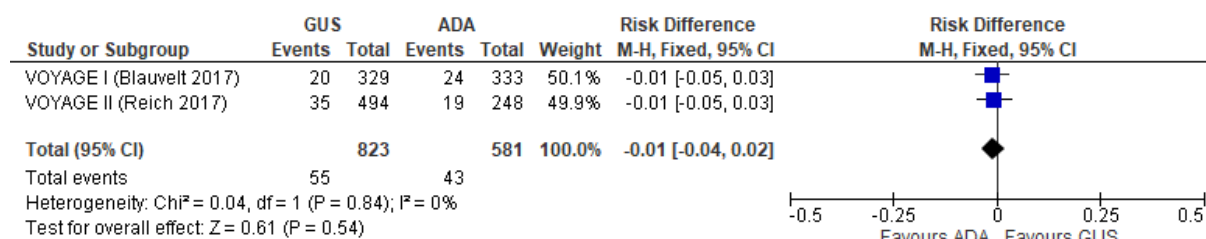
**Rysunek 106.**

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



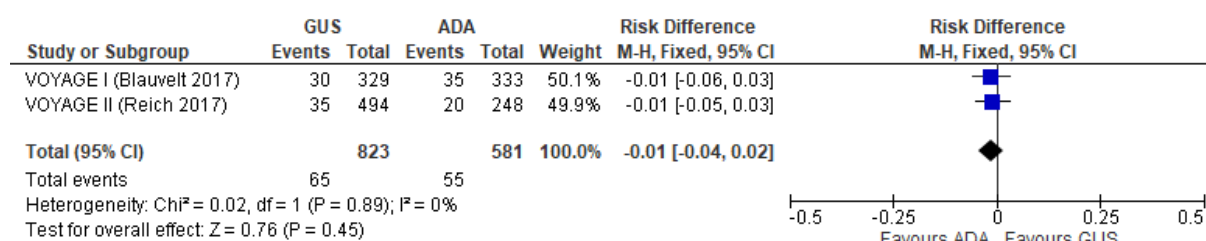
**Rysunek 107.**

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



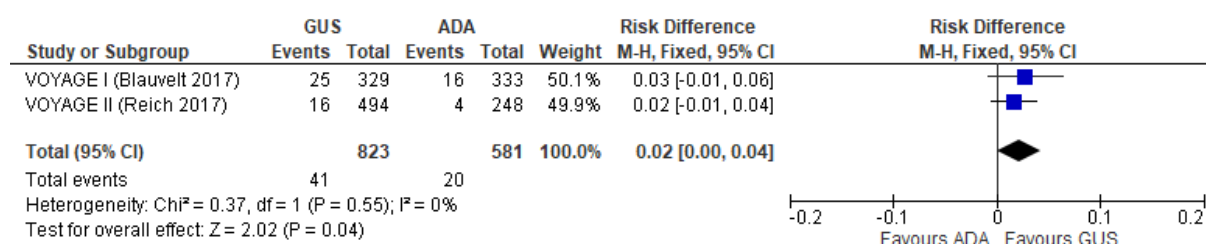
**Rysunek 108.**

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



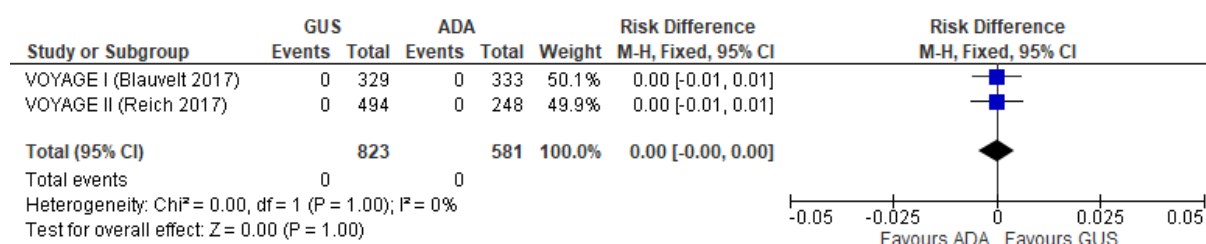
**Rysunek 109.**

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



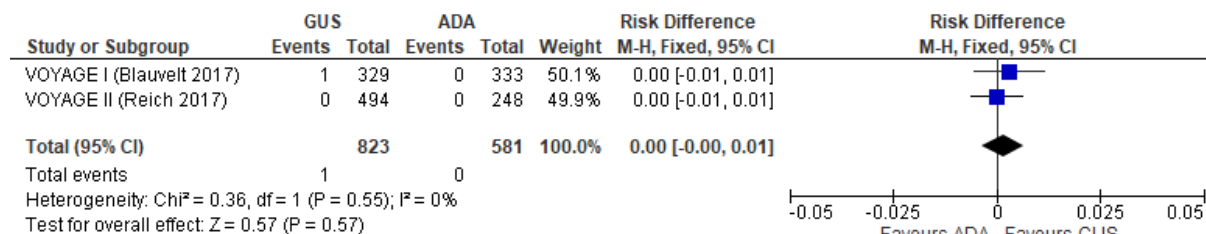
**Rysunek 110.**

**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**



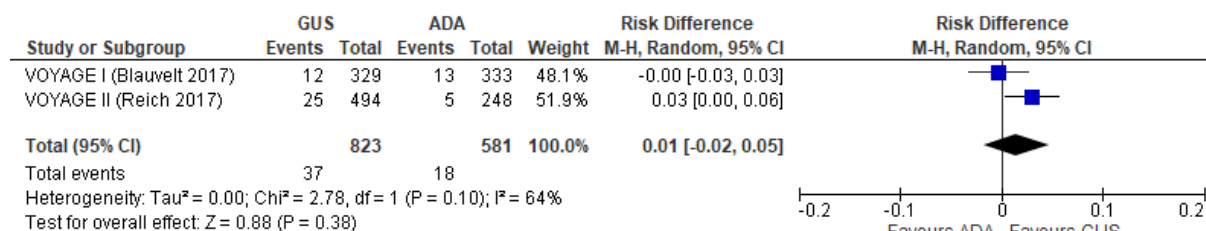
**Rysunek 111.**

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



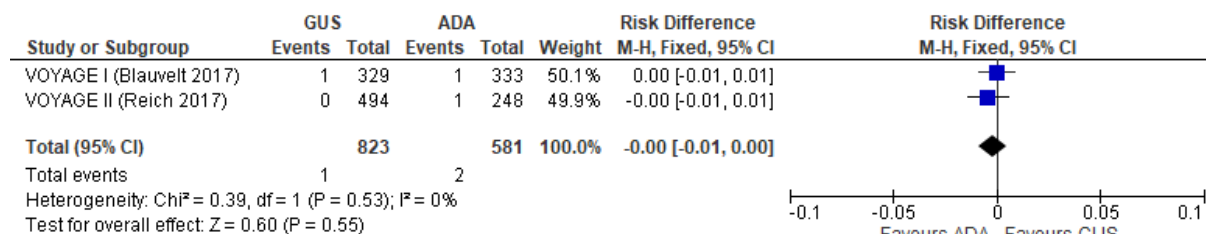
**Rysunek 112.**

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



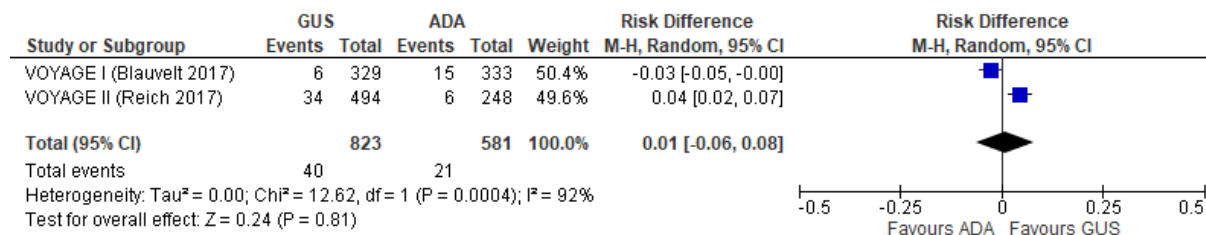
**Rysunek 113.**

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



**Rysunek 114.**

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



## 16.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 57

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>							
<i>A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Guselkumab (TREMFA) in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis</i>	NCT04914429	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Janssen Research & Development, LLC	Badanie RCT, równoległe, podwójnie zaślepione, porównanie GUS vs PLC	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji guselkumabu w leczeniu chińskich uczestników z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	25 sierpnia 2021 r.	29 grudnia 2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2022 r.



## 16.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 58.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(Guselkumab OR "cnto 1959" OR "cnto1959" OR Tremfya)	421	419	893 <sup>^</sup>
#2	psoriasis	58 542	8 875	72 082
#3	#1 AND #2	368	312 <sup>^^</sup>	685
	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	404

<sup>^</sup> dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^</sup> w tym w bazie CENTRAL 308, Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 1, Clinical Answers 1

Data wyszukiwania: 19.04.2022 r

## 16.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 59.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	guselkumab	87
	Tremfya	51
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(guselkumab OR Tremfya)	2
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(guselkumab OR Tremfya)	2
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	guselkumab	33
	Tremfya	27
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(guselkumab OR Tremfya) AND psoriasis	42
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(guselkumab OR Tremfya) AND psoriasis	24

Baza	Strategia	Wynik
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	guselkumab	0
	Tremfya	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 13.05.2022 r.

## 16.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 60**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Armstrong 2021</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Systematyczny przegląd literatury przeprowadzono 4 grudnia 2017 r. i został zaktualizowany 17 września 2018 r., 4 grudnia 2019 r. oraz 1 lipca 2020 r.  Poniższe bazy danych przeszukano przez platformę Ovid, w tym: Embase (od 1980 r. do 26. tyg. 2020 r.), MEDLINE® (od 1946 do 30 czerwca 2020 r.), MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations (od 1946 r. do 30 czerwca 2020 r.), MEDLINE Epub Ahead of Print (od 1946 r. do 30 czerwca 2020 r.), The Cochrane Library: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (maj 2020 r.) i The Cochrane Database of	Ocena porównująca krótkoterminową i długoterminową skuteczność terapii biologicznej vs doustnej w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej.	W przeglądzie uwzględniono 71 badań RCT.  Wyniki z krótkiego okresu obserwacji wykazały istotnie wyższe wyniki PASI 90 wśród chorych przyjmujących IKS (72,9%, SUCRA 0,951) oraz RIS (72,5%, SUCRA 0,940), w stosunku do analizowanych komparatorów (w tym GUS (65,0%, SUCRA 0,795), SEK (65,0%, SUCRA 0,794), INF (56,8%, SUCRA 0,702), CERT (400 mg: 49,6%, SUCRA 0,607; 200 mg: 42,2%, SUCRA 0,389), UST (90 mg: 47,9%, SUCRA 0,568; na podstawie masy ciała: 45,7%, SUCRA 0,505; 45 mg: 44,6%, SUCRA 0,460), ADA (43,0%, SUCRA 0,410), TIL (200 mg: 39,7%, SUCRA 0,327; 100 mg: 37,2%, SUCRA 0,268), ETA (18,0%, SUCRA 0,171). Ponadto IKS i RIS osiągnęły najkorzystniejsze wyniki PASI 100 (IKS 41,4%, RIS 40,8%).  Podczas długoterminowej obserwacji RIS osiągnął najwyższy wskaźnik PASI 90 (85,3%, SUCRA: 0,998), w porównaniu do GUS (78,1%, SUCRA 0,760), IKS (72,1%; SUCRA 0,577), SEK (67,0%; SUCRA 0,450), UST (na podstawie masy ciała: 55,0%; SUCRA 0,252), ADA (51,6%; SUCRA 0,176) i ETA (37,9%; SUCRA 0,001). Najlepszy wynik wskaźnika PASI 100 zaobserwowano w przypadku RIS (65,4%).  IKS i RIS charakteryzowały się najwyższą skutecznością krótkoterminową, przy czym RIS dodatkowo odznaczał się najkorzystniejszymi wynikami podczas długoterminowego stosowania.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Systematic Reviews (26 czerwca 2020) oraz DARE (1. kwartał 2016 r.).		
Armstrong 2022	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Embase, Medline i Cochrane. Przeprowadzono dodatkowe przeszukanie referencyjncji włączonych badań, materiałów konferencyjnych, wcześniejszych zgłoszeń dotyczących oceny technologii medycznych oraz rejestrów badań klinicznych. Data przeszukania baz: do 02.05.2021 r. Przegląd został pierwotnie przeprowadzony 04.12.2017 r. i zaktualizowany 17.09.2018 r., 19.02.2021 r. oraz 02.05.2021 r.	Porównanie długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych i eksperymentalnych metod leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na podstawie metaanaliz sieciowych danych z badań klinicznych oraz charakterystyka ich profili korzyści do ryzyka w długim okresie obserwacji.	W przeglądzie uwzględniono 14 badań RCT, na podstawie których przeprowadzono NMA dla PASI 75, 90 i 100 oraz bezpieczeństwa w czasie 48-56 tyg. Mediana <i>posterior</i> odpowiedzi PASI (odpowiednio PASI 90 oraz PASI 100) była najwyższa dla ryzankizumabu (84,9% i 65,4%), BIM 320 mg Q4W (81,3% i 59,9%) oraz BIM Q4W→Q8W (79,4% i 57,3%) a następnie guselkumabu (77,3% i 54,4%), iksekizumabu (72,0% i 47,8%), sekukinumabu (66,2% i 41,3%), ustekinumabu (55,1% i 30,5%), adalimumabu (50,8% i 26,9%) oraz etanerceptu (37,4% i 16,9%). Również wartości SUCRA były najwyższe dla ryzankizumabu (98,5%), BIM Q4W (83,8%) oraz b BIM Q4W→Q8W (72,7%). Natomiast najniższe dla etanerceptu (0,1%), adalimumabu (13,1%) i ustekinumabu (20,1%). Nie wykazano istotnych różnic między odsetkami odpowiedzi PASI dla ryzankizumabu i BIM 320 mg Q4W oraz BIM Q4W→Q8W. BIM Q4W charakteryzował się istotnie wyższym wskaźnikiem odpowiedzi PASI niż iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab, adalimumab i etanercept. BIM Q4W→Q8W, brodalumab i guselkumab miały istotnie wyższe wskaźniki odpowiedzi PASI niż sekukinumab, ustekinumab, adalimumab i etanercept. W porównaniu z innymi terapiami w NMA, BIM był najniżej w rankingu pod względem występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Stwierdzono, że częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w przypadku BIM była znacznie wyższa niż w przypadku dwóch inhibitorów IL-23 (ryzankizumab i guselkumab).
Blauvelt 2022	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny)	Systematyczny przegląd literatury został przeprowadzony w latach 1990-2018 i został	Porównanie korzyści klinicznych po 1 roku	W przeglądzie uwzględniono 18 badań RCT. Największe korzyści kliniczne dla PASI 100 w czasie 52 tygodni zaobserwowano dla IKS [0,436 (0,405,0,467)], RIS [0,423 (0,397, 0,449)].

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>wiarygodności badań)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości</p>	<p>zaktualizowany uwzględniając dane do 30 września 2020r. Przeszukiwano bazy danych Embase, PubMed i Cochrane Library.</p>	<p>leczenia dla leków biologicznych:</p> <p>IL-17 (iksekizumabu, sekukinumabu), IL-12/23 (ustekinumabu), IL-23 (guselkumabu, ryzankizumabu) oraz TNF (adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, infliksymabu) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.</p> <p>Uwzględniono także porównanie dla brodalumabu.</p>	<p>W przypadku PASI 90 największe korzyści kliniczne stwierdzono dla RIS [0,671 (0,645, 0,697)] oraz IKS [0,642 (0,610, 0,673)]. Na uwagę zasługuje fakt, że IKS wykazywał znaczące korzyści w porównaniu z SEK zarówno dla PASI 90 [0,578 (0,559, 0,597)], jak i PASI 100 [0,324 (0,303, 0,344)].</p> <p>Wśród inhibitorów IL-23 RIS wykazywał większe korzyści kliniczne w porównaniu z GUS zarówno dla PASI 90 jak i PASI 100 [0,358 (0,330, 0,386) i 0,614 (0,587, 0,641)]. IKS wykazywał większe korzyści dla PASI 100 w porównaniu z GUS, podczas gdy RIS wykazywał większe korzyści PASI 90 i PASI 100 w porównaniu z SEK.</p> <p>Skumulowane korzyści wyrażone jako liczba dni, w których uzyskano odpowiedź PASI 100 w czasie 52 tygodni były największe w przypadku IKS [158,7 (147,4, 170,0) dni], a następnie RIS [154,0 (144,9, 163,4) dni] z zakresem 31,7 (23,7, 39,7) do 130,7 (120,5, 140,9) dni dla pozostałych leków biologicznych w tej analizie.</p> <p>Liczba dni, w których uzyskano odpowiedź PASI 90 była największa w przypadku RIS [249,3 (239,5, 259,2) dni], a następnie IKS [238,8 (227,1, 250,8) dni] z zakresem wynoszącym od 107,4 (93,9, 120,8) do 228,6 (218,4, 238,8) dni dla pozostałych leków biologicznych w analizie.</p> <p>W przypadku PASI 100, korzyść względna (RB)<sup>32</sup> dla IKS była o 3% wyższa niż dla RIS (lecz nieistotna statystycznie) oraz istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z GUS (22%) i SEK (35%). W przypadku PASI 90 RB dla RIS była o 4% wyższa niż dla IKS (lecz nieistotna statystycznie) oraz istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z GUS (9%) i SEK (16%).</p> <p>Wszystkie oceniane inhibitory IL-17 i IL-23 wykazały istotnie większą względną skumulowaną korzyść kliniczną zarówno dla PASI 100 jak i PASI 90 po 52 tygodniach w porównaniu z inhibitorami TNF i UST.</p>

<sup>32</sup> Korzyści względne obliczono jako względne ryzyko między lekami dla osiągnięcia PASI 100 lub PASI 90 w oparciu o średnią (SE) dla znormalizowanego AUC.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<p><i>Johnson 2021</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, data przeszukania baz: od stycznia 2010 r. do lipca 2020 r.</p>	<p>Porównanie szybkości działania różnych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz określenie potencjalnych mechanizmów, odpowiedzialnych za osiągnięcie szybszej odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 17 badań RCT. Uśredniając dane uzyskane z badań RCT, czas w tygodniach, do osiągnięcia PASI 75<sub>50</sub>, uporządkowany w kolejności od najszybciej do najwolniej działającego leku biologicznego, był następujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 tyg. – IKS 80 mg Q2 W,</li> <li>• 5 tyg. – SEK 300 mg,</li> <li>• 5,5 tyg. – INF 5mg/kg,</li> <li>• 6 tyg. – RIS 150 mg,</li> <li>• 6,25 tyg. – GUS 100 mg,</li> <li>• 7,25 tyg. – ADA 40 mg,</li> <li>• 7,4 tyg. – UST 45/90 mg,</li> <li>• 7,5 tyg. – CER 400 mg,</li> <li>• 9 tyg. – TIL 100 mg,</li> <li>• 12,5 tyg. – ETA 50 mg.</li> </ul> <p>Uśredniając dane uzyskane z badań RCT, czas w tygodniach, do osiągnięcia PASI 90<sub>50</sub> uporządkowany w kolejności od najszybciej do najwolniej działającego leku biologicznego, był następujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,25 tyg. – IKS 80 mg Q2 W,</li> <li>• 9 tyg. – RIS 150 mg,</li> <li>• 9,17 tyg. – SEK 300 mg,</li> <li>• 10,25 tyg. – GUS 100 mg,</li> <li>• 15 tyg. – INF 5 mg/kg,</li> <li>• 15,5 tyg. – CER 400 mg,</li> <li>• 17,5 tyg. – ADA 40 mg,</li> <li>• 17,5 tyg. – UST 45/90 mg.</li> </ul> <p>Dla terapii TIL 100 mg dane były niedostępne, natomiast terapia ETA 50 mg nie spowodowała osiągnięcia odpowiedzi PASI 90<sub>50</sub>.</p> <p>Inhibitory IL-17, w szczególności IKS charakteryzują się szybszym tempem odpowiedzi na leczenie w porównaniu z innymi klasami leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy. Szybkie ustępowanie zmian chorobowych jest ważną cechą leków stosowanych w łuszczycy, co może potencjalnie znacznie poprawić jakość życia chorych dotkniętych tą chorobą. Inhibitory IL-17 mogą być odpowiednim rozwiązaniem dla chorych,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				szczególnie z ciężką postacią choroby. Chociaż szybkość działania leku jest czynnikiem, który warto wziąć pod uwagę przy wyborze terapii, należy rozważyć również skuteczność leku, utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo terapii oraz liczbę koniecznych wstrzyknięć.
Leonardi 2022	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Za pomocą platformy OvidSP przeszukano publikacje opublikowane między 1 stycznia 1990 roku a 21 sierpnia 2020 roku. Parametry wyszukiwania zostały tak dobrane, aby zidentyfikować publikacje, w których przedstawiono dane z RCT fazy 3 leków biologicznych dopuszczonych do leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Postępowano zgodnie z wytycznymi <i>The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>	Celem badania jest przedstawienie kompleksowej długoterminowej analizy NMA opartej na wskaźniku NNT w celu porównania skuteczności 11 leków biologicznych zatwierdzonych przez FDA do leczenia łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego	W przeglądzie uwzględniono 42 badania RCT. Krótkoterminowa skuteczność oraz jakość życia wyrażona w NNT: Krótkoterminowa skuteczność i jakość życia wyrażone we wskaźniku NNT dla PASI 90 i PASI 100 w tyg. 4. i 8. była najwyższa dla IKS. W tygodniu 12 najniższe NNT zarówno dla PASI 90 jak i PASI 100 stwierdzono w przypadku IKS (1,44, 95% CrI 1,39, 1,49 oraz 2,61, 95% CrI 2,45, 2,79). W tygodniu 16 najniższe NNT dla PASI 90 stwierdzono w przypadku IKS (1,38, 95% CrI 1,30, 1,47), przy czym rozkład gęstości pokrywał się z rozkładem gęstości w przypadku RIS (1,40, 95% CrI 1,34, 1. 46). Najniższe NNT dla PASI 100 miał również IKS (2,25, 95% CrI 2,04,2,50). W tygodniu 12 najniższe NNT dla DLQI miał IKS (1,75, CrI 1,63, 1,87), a następnie SEK (1,88, CrI 1,76, 2,01). Długoterminowa skuteczność wyrażona w NNT: Po 48/52 tygodniach najniższą wartość NNT dla PASI 90 stwierdzono dla RIS (1,27, 95% CrI 1,21, 1,34), którego rozkład gęstości pokrywał się z rozkładem gęstości GUS (1,32, 95% CrI 1,26, 1,39) oraz IKS (1,42, 95% CrI 1,33, 1,52). Najniższe NNT dla PASI 100 uzyskano w przypadku RIS (1,77, 95% CrI 1,64, 1,90), przy czym rozkład gęstości pokrywał się z rozkładem gęstości oraz IKS (1,90, 95% CrI 1,74, 2,07). IKS miał najniższe NNT dla odpowiedzi PASI we wczesnych etapach leczenia i wartości te nie różniły się istotnie od wyników dla RIS i GUS po 48/52 tygodniach leczenia.
Sbidian 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA;	Medline (przez Ovid), Embase (przez Ovid), Cochrane Central	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa niebiologicznych środków ogólnoustrojowych (acytretyna, cyklosporyna,	W przeglądzie uwzględniono 130 badań RCT. Inhibitory IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab i bimekizumab) były bardziej skuteczne niż placebo w indukowaniu odpowiedzi PASI 90 (RR: 30,68, 95% CI: 22,96; 41,00). Nie wykazano istotnej różnicy między

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	<p>Skala AMSTAR 2: wysokiej jakości</p>	<p>Register of Controlled Trials.</p> <p>Data przeszukania baz: od września 2019 r. co miesiąc do 08.09.2020 r.</p> <p>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform oraz ClinicalTrials.gov.</p> <p>Data przeszukania baz: do 25.09.2020 r.</p> <p>Poszukiwano oświadczeń o wycofaniu lub errat związanych z włączonymi badaniami w Medline i Embase w dniu 11.11.2020 r.</p> <p>Przeszukano również przeglądy dotyczące rejestracji eków dostępne w FDA i EMA (do 08.09.2020 r.).</p> <p>Dodatkowo przeszukano bibliografie włączonych badań i odpowiednich przeglądów systematycznych pod kątem dalszych odniesień do odpowiednich badań oraz poszukiwano informacji na temat danych z</p>	<p>estry kwasu fumarowego, metotreksat), małych cząsteczek (apremilast, tofacytynib, BMS-986165), inhibitorów TNF-alfa (etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab), inhibitorów IL12/23 (ustekinumab), inhibitorów IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, bimekizumab) i inhibitorów IL23 (guselkumab, tyldrakizumab, ryzankizumab, mirikizumab) u chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przy użyciu NMA oraz dostarczenie oraz w celu sporządzenia rankingu tych metod leczenia według ich skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Celem drugorzędnym było utrzymanie aktualności dowodów przy użyciu podejścia opartego na „żywym przeglądzie systematycznym”.</p>	<p>infliksymabem, iksekizumabem, bimekizumabem i ryzankizumabem pod względem częstości osiągnięcia PASI 90.</p> <p>Wartości SUCRA wskazywały że, infliksymab miał większą szansę na indukowanie odpowiedzi PASI 90 (vs PLC RR: 50,29, 95% CI: 20,96; 120,67; SUCRA=93,6 dowody wysokiej jakości), a następnie iksekizumab (vs PLC RR: 32,48, 95% CI: 27,13; 38,87; SUCRA=90,5 dowody wysokiej jakości), ryzankizumab (vs PLC RR: 28,76, 95% CI: 23,96; 34,54; SUCRA=84,6; dowody wysokiej jakości), bimekizumab (vs PLC RR: 58,64, 95% CI: 3,72; 923,86; SUCRA=81,4; dowody wysokiej jakości), sekukinumab (vs PLC RR: 25,79, 95% CI: 21,61; 30,78; SUCRA=76,2; dowody wysokiej jakości), guselkumab (vs PLC RR: 25,52, 95% CI: 21,25; 30,64; SUCRA=75; dowody wysokiej jakości), następnie brodalumab (vs PLC RR: 23,55, 95% CI: 19,48; 28,48; SUCRA=68,4 dowody umiarkowanej jakości). Heterogeniczność uznano za niską.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych różnic między estrami kwasu fumarowego, etanerceptem, adalimumabem, certolizumabem, ustekinumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, brodalumabem, bimekizumabem, guselkumabem, tyldrakizumabem, ryzankizumabem, mirikizumabem, apremilastem, tofacytynibem, doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) oraz PLC w liczbie chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>Metotreksat wykazywał najwyższy wynik SUCRA pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (vs PLC RR: 0,33, 95% CI: 0,07; 1,59; SUCRA= 83,8; dowody o niskiej jakości), a następnie bimekizumab (vs PLC RR: 0,20, 95 %CI: 0,01 do 3,20; SUCRA=83; dowody o umiarkowanej jakości), ryzankizumab (vs PLC RR: 0,71, 95% CI: 0,45; 1,13; SUCRA=68,1; dowody o umiarkowanej jakości), mirikizumab (vs PLC RR: 0,65 95% CI: 0,17; 2,51; SUCRA=62,5; dowody umiarkowanej jakości) oraz doustny inhibitor kinazy tyrozynowej 2 (vs PLC RR: 0,61, 95% CI: 0,06; 5,79; SUCRA=59,7; dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Biorąc pod uwagę łącznie skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumab i bimekizumab mogą być najlepszymi terapiami. Niemniej wyniki dla bimekizumabu należy przyjmować z ostrożnością, ponieważ dla tego leku dostępne było tylko jedno badanie.</p>



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		nieopublikowanych dotąd badań.		
Shear 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA ; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Embase, Medline, Cochrane oraz listy referencyjne włączonych badań, materiały konferencyjne, raporty podkomisji ds. oceny technologii medycznych i rejstry badań klinicznych. Przegląd został pierwotnie przeprowadzony 04.12.2017 r. i zaktualizowany 17.09.2018 r., 04.12.2019 r. oraz 01.07.2020 r.	Ocena porównawcza krótkoterminowego oraz długoterminowego profilu bezpieczeństwa zatwierdzonych przez FDA lub EMA leków biologicznych i doustnych dla chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego lub fototerapii oraz cena profilu korzyści- ryzyka tych leków.	Liczba badań włączonych ogółem =52 Ocena krótkoterminowego profilu bezpieczeństwa: a) AE Najniższe ryzyko wystąpienia AE wiązało się z terapią tyltrakizumabem (46,0% (95% CrI: 39,2%; 52,9%) dla dawki 200 mg co 12 tyg. i 46,3% (95% CrI: 39,5%; 53,2%) dla dawki 100 mg co 12 tyg.); certolizumabem (46,2% (95% CrI: 37,0%; 55,5%) dla dawki 200 mg co 2 tyg. i 52,2% (95% CrI: 43,3%; 61,1%) dla dawki 400 mg co 2 tyg.), etanerceptem (49,1% (95% CrI: 35,5%; 62,9%)), ryzankizumabem (52,4% (95% CrI: 47,3%; 57,4%)) i guselkumabem (55,8% (95% CrI: 50,9%; 60,3%)). Tyltrakizumab (w dawce 100 mg co 12 tyg. i 200 mg co 12 tyg.), certolizumab (w dawce 200 mg co 12 tyg.) i ryzankizumab wiązały się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia AE w porównaniu z infliksymabem, iksekizumabem, sekukinumabem. Najniższe ryzyko związane z wystąpieniem AE prowadzących do przerwania leczenia dotyczyło ryzankizumabu (0,5% (0,2%; 3,1%)), guselkumabu (1,5% (95% CrI: 0,7%; 3,1%)), ustekinumabu (1,6% (95% CrI: 0,7%; 3,4%)), etanerceptu (1,7% (95% CrI: 0,6%; 4,8%)) i adalimumabu (1,7% (95% CrI: 0,8%; 3,6%)). Terapia ryzankizumabem wiązała się z najniższym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z ustekinumabem, adalimumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, certolizumabem i placebo. b) SAE Najniższe ryzyko wystąpienia SAE wiązało się z terapią certolizumabem (200 mg co 2 tyg.; 0,8% (95%CrI: 0,2%; 3,0%)), ryzankizumabem (1,2% (95% CrI: 0,6%; 2,4%)) i etanerceptem (1,6% (95% CrI: 0,3%; 7,5%)). Ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa: a) AE oraz SAE

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Ryzankizumab wiązał się z najniższą częstością występowania jakichkolwiek AE (67,5% (95% CrI: 57,8%; 75,6%)), jakichkolwiek SAE (4,4% (95% CrI: 2,4%; 8,1%)) i AE prowadzących do przerwania leczenia (1,0% (95% CrI: 0,2%; 4,1%)). Ryzankizumab wiązał się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek AE w porównaniu z ustekinumabem i sekukinumabem.
<i>Wang 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości.	MEDLINE, Embase oraz baza ACP Journal Club. Data przeszukania: od daty powstania bazy do 26.08.2020 r.	Przegląd danych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności przerwanej terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy.	Badania oceniające leczenie ciągłe wykazały wyższą skuteczność leczenia w stosunku do dawkowania leku w razie potrzeby (w przypadku INF, ETA i SEK). Ponadto większość randomizowanych badań dotyczących odstawienia ETA, ADA, IKS, BRO, GUS, RIS i TIL wykazało nasilenie łuszczycy po przerwaniu leczenia, jednakże nie miało to wpływu na długoterminowe wskaźniki oczyszczenia skóry u chorych ponownie leczonych w porównaniu z chorymi leczonymi w sposób ciągły. Chociaż u większości chorych następuje nawrót choroby po odstawieniu leków biologicznych, w przypadku leczenia TIL lub RIS nawrót ten może nie wystąpić przez wiele miesięcy. Nie odnotowano żadnych istotnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku przerwania i wznowienia leczenia biologicznego, z wyjątkiem zwiększonego ryzyka poważnych reakcji na wlew obserwowanych w jednym badaniu dotyczącym INF (przypadki nie były liczne). Obecnie dowody sugerują, że przerwanie leczenia biologicznego, jeśli jest to wymagane, jest możliwe dla większości chorych. Jednakże dane te są ograniczone ze względu na brak badań. Tymczasowe przerwanie leczenia biologicznego (potencjalnie z wyjątkiem INF) wydaje się być bezpieczne, większość leków wykazuje skuteczność po ponownym podaniu.
<i>Wright 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA ; Skala AMSTAR 2: niskiej jakości.	Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process i Cochrane Library. Data ostatniego przeszukania: 19 lutego 2020 r. Przegląd przeprowadzono pierwotnie 13.03.2019 r.	Ocena jakości metodologicznej dostępnych NMA dotyczących łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz porównania ich metod i wyników.	Liczba badań włączonych ogółem = 25 Na podstawie dostępnych wyników PASI 90 podczas indukcji większość aktualnych NMA wykazało podobne wnioski. Inhibitory IL-17 (IKS, SEK), inhibitory IL-23 (GUS i RIS) oraz INF były najbardziej skutecznymi terapiami w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Ponadto wskazano, iż terapie te wykazują korzystniejsze efekty w porównaniu do adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu oraz ustekinumabu. Wszystkie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>analizy wykazały, że terapie biologiczne są znacznie bardziej skuteczne niż placebo.</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przeanalizowane w siedmiu NMA, jednakże były one często niejednoznaczne i niespójne we włączonych analizach i różniły się pod względem analizowanych punktów końcowych. Dlatego też, dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.</p> <p>Inhibitory IL-17 (IKS, SEK), inhibitory IL-23 (GUS i RIS) oraz INF były najbardziej skutecznymi terapiami w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Istnieje wiele rodzajów analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pomimo różnic metodologicznych i różnic w źródłach finansowania metaanalizy wykazały zasadniczo podobne wyniki i wnioski. Ta spójność podkreśla wiarygodność NMA w praktyce klinicznej, podkreślając, że nowsze leki biologiczne są bardziej skuteczne niż starsze metody leczenia. Obserwowano jednak pewne istotne różnice w wynikach włączonych NMA, prawdopodobnie wynikające z zastosowanych metod i przyjętych założeń.</p>
Yang 2020	Cook: 5/5, Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Elektroniczne bazy danych, w tym. PubMed, Web of Science, Cochrane Library, EMBASE i Google Scholar przeszukiwano w okresie od 1 stycznia 2000 do 1 stycznia 2020.	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej.	<p>W przeglądzie uwzględniono 7 badań RCT.</p> <p>Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych:</p> <p>Istotne statystycznie były różnice w wynikach dla PASI 75 (OR = 61:37, 95% CI = 31:15 do 120,91), IGA 0/1 (OR = 65:75, 95% CI = 45:54 do 94,95) i DLQI 0/1 (OR = 29:64, 95% CI = 18:80 do 46,73) pomiędzy grupami otrzymującymi GUS PLC.</p> <p>Istotne statystycznie były również różnice w wynikach dla PASI 75 (OR = 3:08, 95% CI = 2:35 do 4.06), IGA 0/1 (OR = 2:79, 95% CI = 2:17 do 3,59), i DLQI 0/1 (OR = 1:86, 95% CI = 1:50 do 2,31) pomiędzy grupami otrzymującymi GUS i ADA.</p> <p>Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych:</p> <p>Istotne statystycznie były różnice w wynikach dla PASI 90 (OR = 55:3, 95% CI = 24:74 do 123,61) i PASI 100 (OR = 36:37, 95% CI = 12:46 do 106,21) pomiędzy grupami otrzymującymi GUS i PLC.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Istotnie statystycznie były również różnice w wynikach dla PASI 90 (OR = 2:66, 95% CI = 2:14 do 3,31) i PASI 100 (OR = 2:28, 95% CI = 1:63 do 3,17) pomiędzy grupami leczonymi GUS i ADA.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania GUS:</p> <p>GUS był dobrze tolerowany, a częstość występowania AEs (OR = 1:05, 95% CI = 0:86 do 1,29) i SAEs (OR = 1:03, 95% CI = 0:47 do 2,27) była podobna jak w przypadku PLC. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku z występowaniem zakażeń (OR = 1:11, 95% CI = 0:87 do 1,43) i ciężkich zakażeń (OR = 0:70, 95% CI = 0:09 do 5,42) w porównaniu z grupą PLC.</p> <p>W porównaniu z grupą ADA częstość występowania AEs (OR = 0:97, 95% CI = 0:79 do 1,19), SAEs (OR = 0:91, 95% CI = 0:44 do 1,87), zakażeń (OR = 1:00, 95% CI = 0:78 do 1,27) oraz ciężkich zakażeń (OR = 0:35, 95% CI = 0:07 do 1,74) w grupie GUS nie różniły się istotnie.</p>
Yang 2021	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB;</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, data przeszukania bazy: do października 2020 r.</p>	<p>Przegląd dotyczący zastosowania inhibitorów IL-23 w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 7 badań RCT.</p> <p>Autorzy badania omówili wyniki zidentyfikowanych dla każdego leku (UST, GUS, TIL, RIS) badań oddzielnie. Dla GUS zostały włączone badania: X-PLORE, VOYAGE 1/2, ECLIPSE, Ohtsuki 2018, NAVIGATE, ORION.</p> <p>W badaniu VOYAGE 1/2, GUS wykazał przewagę nad ADA zarówno pod względem pierwszorzędowego (IGA 0/1) jak i drugorzędowego punktu końcowego (PASI 90). Skuteczność GUS została potwierdzona również w badaniu Ohtsuki 2018 – IGA 0/1 oraz PASI 90 zostały osiągnięte w 16. tyg. leczenia GUS. Z kolei w badaniu X-PLORE nie wykazano zależności między wzrostem dawki GUS i zwiększoną częstością występowania AE między tyg. 0 i 16. Dodatkowo, odsetek chorych, u których wystąpiło o najmniej jedno AE wyniósł odpowiednio 52% w grupie PLC, 50% w grupie GUS oraz 56% w grupie ADA. W badaniu VOYAGE 1/2 stwierdzono również długoterminowe bezpieczeństwo stosowania GUS (4 letni okres obserwacji).</p> <p>Ograniczone dane wskazują, że leczenie UST u chorych oraz GUS u jednego chorego z czynnym lub utajonym WZW B lub WZW C jest bezpieczne i skuteczne oraz nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem reaktywacji choroby. U chorych z HIV nie zaobserwowano różnic w</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>skuteczności w kilku przypadkach leczenia UST i jednym przypadku leczenia GUS.</p> <p>Inhibitory interleukiny-23 (ustekinumab, ustekinumab, guselkumab, tyldrakizumab i ryzankizumab) stały się bezpiecznymi i skutecznymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej. Selektywne inhibitory interleukiny-23 wymagają rzadszego dawkowania niż inhibitory interleukiny-17 i mogą charakteryzować się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa bez zwiększonego ryzyka kandydozy lub zapalnej choroby jelit. Terapia IL-23 wyznaczyła nowy standard leczenia łuszczycy ze względu na wyższą skuteczność oraz zwiększone bezpieczeństwo terapii.</p>



Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Populacja										
		Armstron g 2021	Armstron g 2022	Blauvelt 2022	Johnso n 2021	Leonard i 2022	Sbidian 2021	Shear 2021	Wang 2021	Wright 2021	Yang 2020	Yang 2021
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	b/d	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	b/d	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Populacja										
		Armstrong 2021	Armstrong 2022	Blauvelt 2022	Johnson 2021	Leonardi 2022	Sbidian 2021	Shear 2021	Wang 2021	Wright 2021	Yang 2020	Yang 2021
1 1.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK	n/d
1 2.	<u>Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	NIE	TAK	NIE	n/d	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	n/d
1 3.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE



Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Populacja										
		Armstrong 2021	Armstrong 2022	Blauvelt 2022	Johnson 2021	Leonardi 2022	Sbidian 2021	Shear 2021	Wang 2021	Wright 2021	Yang 2020	Yang 2021
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	n/d	TAK	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

\*\*odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

- 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

- 
- przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
  - przeгляд 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 przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
-

## 16.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 16.7.1. Badania randomizowane

#### 16.7.1.1. VOYAGE 1

VOYAGE 1
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak; randomizacja blokowa, przydział do grup GUS, PLC, ADA w stosunku 2:1:2; centralna randomizacja została zaimplementowana przy użyciu wirtualnego interaktywnego systemu odpowiedzi (<i>Perceptive Informatics, East Windsor, NJ</i>); stratyfikacja względem ośrodka badawczego;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> 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><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 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"> <li>• do 16. tyg. badania utracono łącznie 24 (2,9%) spośród 837 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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);</li> <li>• 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);</li> <li>• 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);</li> </ul> </li> <li>• 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"> <li>• 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);</li> <li>• 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%) chorego z powodu zajęcia w ciąży);</li> <li>• 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).</li> </ul> </li> <li>• Do 100 tyg. z badania utracono łącznie 25 (3,0%) spośród 837 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> <li>• 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</li> </ul> </li> </ul>

**VOYAGE 1**

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.): po 1 (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  $\geq 18$ . r.ż.,
- umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej ( $\geq 3$  pkt. w skali IGA,  $\geq 12$  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, łuszczycy 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 czasie 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 $\alpha$  (w czasie ostatnich 3 mies.) lub terapii skierowanej na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (w czasie ostatnich 6 mies.) lub jakiegokolwiek systemowej terapii immunosupresyjnej (np. metotreksat) lub fototerapii (w czasie 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)
	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)	

VOYAGE 1				
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		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)
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 <sup>2</sup> ]		30,2 (6,24)	29,6 (6,35)	29,4 (7,15)

VOYAGE 1					
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			
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4. i 12. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b></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 <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 75 – pierwszorzędowy punkt końcowy;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 50;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 90;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 100;</li> <li>• zmiana nasilenia choroby w skali IGA;</li> <li>• zmiana nasilenia choroby w skali ss-IGA;</li> <li>• zmiana nasilenia choroby w skali f-PGA;</li> <li>• zmiana nasilenia choroby w skali hf-PGA;</li> </ul>					

### VOYAGE 1

- 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 chorych bez początkowego pomiaru PSSD pochodzące z suplementu do publikacji *Papp 2018*
- dane dotyczące rozkładu odpowiedzi PASI w przedziałach (np. PASI <50%, PASI ≥50, ale <75) (publikacja *Blauvelt 2017*, fig. 4)
- wyniki dla grupy PLC, która w 16 tygodniu rozpoczęła przyjmowanie GUS (wyniki dla przedziału czasowego od 16 do 48 tyg.)

### 16.7.1.2. VOYAGE 2

### VOYAGE 2

#### METODYKA

#### **Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w publikacji przedstawiono wyniki do 48. tyg. badania)**

**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;

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**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. *passive needle guard*) 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;

**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):

- do 16. tyg. badania utracono łącznie 44 (4,4%) spośród 992 chorych włączonych do badania, w tym:
  - 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);

### VOYAGE 2

- 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 podtrzymujące) lub otrzymywać PLC (odstąpienie leczenia). Chorzy otrzymujący od 28. tyg. PLC, po utracie  $\geq 50\%$  odpowiedzi PASI ocenianej w 28. tyg., byli ponownie leczeni za pomocą GUS;
  - 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;
  - chorzy przydzieleni do grupy GUS lub PLC w 0. tyg., u których nie stwierdzono odpowiedzi PASI 90 w 28. tyg. kontynuowali leczenie GUS;
  - chorzy przydzieleni do grupy ADA w 0. tyg., u których stwierdzono odpowiedź PASI 90 w 28. tyg. rozpoczynali leczenie PLC. Chorzy ci, po utracie  $\geq 50\%$  odpowiedzi PASI ocenianej w 28. tyg., rozpoczynali leczenie za pomocą GUS;
  - chorzy przydzieleni do grupy ADA w 0. tyg., u których nie stwierdzono odpowiedzi PASI 90 w 28. tyg. rozpoczynali leczenie GUS;

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



VOYAGE 2				
<p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i> (przed testowaniem hipotezy <i>superiority</i>, trzy punkty końcowe (liczba chorych z wynikiem 0/1 w skali IGA, PASI 90 oraz 75 w 16 tyg.) testowano także dla założenia <i>non-inferiority</i> GUS vs ADA).</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math>. r.ż.,</li> <li>umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej (<math>\geq 3</math> pkt. w skali IGA, <math>\geq 12</math> pkt. w skali PASI, <math>\geq 10\%</math> BSA) przez co najmniej 6 mies.,</li> <li>chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. erythrodermia, łuszczycza grudkowa lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami (np. beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego lub litem)</li> <li>stwierdzone w wywiadzie lub obecne objawy ciężkiego, postępującego lub niekontrolowanego stanu chorobowego lub nowotworu, z wyjątkiem NMSC w czasie ostatnich 5 lat;</li> <li>stwierdzone w wywiadzie utajone lub czynne zakażenie lub obecne czynne zakażenie ziarniniakowe (w tym gruźlica);</li> <li>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;</li> <li>chorzy po przeszczepieniu narządów lub po ciężkim zakażeniu wirusem <i>Zoster</i>;</li> <li>wcześniejsze stosowanie GUS, ADA lub innej terapii anty-TNF<math>\alpha</math> (w czasie ostatnich 3 mies.) lub terapii skierowanej na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (w czasie ostatnich 6 mies.) lub jakiegokolwiek systemowej terapii immunosupresyjnej (np. metotreksat) lub fototerapii (w czasie ostatnich 4 tyg.).</li> </ul>				
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 <sup>2</sup> ]		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)
Wynik w skali IGA (0-4 pkt.), n (%)	Łagodna (2 pkt.)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	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
	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

VOYAGE 2				
Wynik w skali f-PGA (0-4 pkt.), n (%)	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				
<p><b>Interwencja badana:</b> <u>GUS</u> w dawce 100 mg w 0., 4., 12. i 20. tyg.</p> <p>W przypadku chorych, u których po 28. tyg. badania rozpoczęto podawanie <u>GUS</u> (chorzy zakwalifikowani w 0. tyg. do grup PLC/ADA lub chorzy, którzy utracili <math>\geq 50\%</math> odpowiedzi PASI ocenianej w 28. tyg.), terapię rozpoczynano od podawania leku w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg. (licząc od rozpoczęcia terapii <u>GUS</u>), a następnie lek podawano co 8 tyg.</p> <p>U chorych, którzy kontynuowali terapię <u>GUS</u> także po 28. tyg. badania stosowano dawki 100 mg podawane co 8 tyg.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b></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>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 75 – pierwszorzędowy punkt końcowy;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 50;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 90;</li> </ul>				

### VOYAGE 2

- 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;
- jakość życia oceniana w skali HADS;
- jakość życia oceniana w skali WLQ;
- 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

### 16.7.1.3. VOYAGE 1 i VOYAGE 2 – charakterystyka populacji łącznie<sup>33</sup>

#### VOYAGE 1 i VOYAGE 2

##### METODYKA<sup>34</sup>

#### **Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III**

**Opis metody randomizacji:** łącznie 1 829 chorych zostało na początku badania zrandomizowanych do grupy otrzymującej GUS w dawce 100 mg co 8 tygodni, PLC lub ADA. Chorzy otrzymujący PLC przeszli na GUS w 16. tyg. Chorzy otrzymujący ADA przeszli na GUS w 52. tyg. badania VOYAGE 1, a randomizacja z wycofaniem leczenia oraz ponowne leczenie nastąpiło w 28.–76. tyg. badania VOYAGE 2;

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** podwójnie zaślepiena część badania trwała do 52 tyg. w badaniu VOYAGE 1 oraz do 76. tyg. w badaniu VOYAGE 2, następnie wszyscy chorzy otrzymywali GUS w sposób otwarty do 252. tygodnia.;

**Opis utraty chorych z badania:**

#### **VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)**

Ogółem 152 (19,6%) z 774 chorych w badaniu VOYAGE 1 i 222 (23,4%) z 949 chorych w badaniu VOYAGE 2 przerwało stosowanie badanego leku w czasie od początku badania (w przypadku chorych pierwotnie przydzielonych do grupy GUS) oraz od czasu stosowania GUS (dla chorych pierwotnie przydzielonych PLC lub ADA) do 252. tyg. badania.

W badaniu VOYAGE 1 1,4% chorych z grupy GUS i 0,7% z grupy ADA→GUS przerwało leczenie z powodu niskiej skuteczności leczenia. W badaniu VOYAGE 2 1,0% chorych z grupy GUS i 1,8% z grupy ADA→GUS przerwało leczenie z powodu niskiej skuteczności leczenia oraz 0,4% chorych z grupy GUS i 0,5% chorych z grupy ADA→GUS z powodu zaostrzenia łuszczycy.

<sup>33</sup> opracowane na podstawie publikacji Reich 2021 i Blauvelt 2021, zawierających wyniki badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat

<sup>34</sup> Metodologię badań opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym opisu badań pierwotnych włączonych do analizy

## VOYAGE 1 i VOYAGE 2

### **VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)**

#### VOYAGE 1 (do 16. tyg.)

- z grupy GUS 7 (2,1%) z 329 chorych: 4 (1,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,6%) z powodu nieprzestrzegania leczenia, 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji;
- z grupy ADA 10 (3,0%) z 334 chorych: 4 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji, nieprzestrzegania leczenia oraz naruszenia protokołu;
- z grupy PLC 9 (5,2%) z 174 chorych: po 2 (1,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu oraz braku zmiany leczenia<sup>35</sup> oraz 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji;

#### VOYAGE 1 (16.-48. tyg.)

- z grupy GUS 27 (5,5%) z 487 chorych: 8 (1,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 3 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia i nieprzestrzegania leczenia, 2 (0,4%) z innych powodów oraz 1 (0,2%) z powodu naruszenia protokołu;
- z grupy ADA 44 (13,6%) z 324 chorych: 11 (3,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 10 (3,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 3 (0,9%) z powodu nieprzestrzegania leczenia i innych powodów, po 1 (0,3%) z powodu ciąży oraz braku zmiany leczenia<sup>36</sup>;

#### VOYAGE 1 (48-252. tyg.)

- z grupy GUS 80 (17,4%) z 460 chorych: 27 (5,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 18 (3,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (2,4%) z innych powodów, 10 (2,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 7 (1,5%) z powodu ciąży, 4 (0,9%) z powodu braku skuteczności, 3 (0,7%) z powodu zgonu;
- z grupy ADA→GUS 38 (13,6%) z 280 chorych: 12 (4,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (3,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (1,4%) z innych powodów, 3 (1,1%) z powodu ciąży, 2 (0,7%) z powodu braku skuteczności, 1 (0,4%) z powodu zgonu;

#### VOYAGE 2 (do 16. tyg.)

- z grupy GUS 18 (3,6%)<sup>37</sup> z 496 chorych: 9 (1,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 3 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu, po 1 (0,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, nieprzestrzegania leczenia i innych powodów;
- z grupy ADA 11 (4,4%) z 248 chorych: 4 (1,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (0,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji i nieprzestrzegania leczenia, 1 (0,4%) z powodu naruszenia protokołu;
- z grupy PLC 15 (6,0%) z 248 chorych: 7 (2,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu;

#### VOYAGE 2 (16.-28. tyg.)

- z grupy GUS 14 (2,0%) z 711 chorych: 6 (0,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (0,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,1%) z powodu naruszenia protokołu i innych powodów;
- z grupy ADA 9 (3,8%) z 237 chorych: po 2 (0,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji i wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,4%) z powodu naruszenia protokołu;

#### VOYAGE 2 (28.-72. tyg.)

- z grupy GUS 41 (5,9%) z 697 chorych: po 10 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji, 9 (1,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (0,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (0,4%) z innych powodów, po 2 (0,3%) z powodu ciąży i naruszenia protokołu, 1 (0,1%) z powodu nieprzestrzegania leczenia;

<sup>35</sup> 2 chorych z grupy PLC nie zmieniło leczenia w 16. tygodniu (po 1 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz nieprzestrzegania leczenia)

<sup>36</sup> 1 chory z grupy ADA nie zmienił leczenia w 52. tygodniu z powodu zdarzeń niepożądanych

<sup>37</sup> Z włączeniem chorych zrandomizowanych ale nie poddanych leczeniu

**VOYAGE 1 i VOYAGE 2**

- z grupy ADA 17 (7,5%)<sup>38</sup> z 228 chorych: 5 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 4 (1,8%) z powodu braku skuteczności leczenia i wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,4%) z powodu nieprzestrzegania leczenia i naruszenia protokołu;

**VOYAGE 2 (72.-264. tyg.)**

- z grupy GUS 102 (15,5%) z 656 chorych: 30 (4,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 26 (4,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 21 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 (2,9%) z innych powodów, 3 (0,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,3%) z powodu ciąży, 1 (0,2%) z powodu zgonu;
- z grupy ADA→GUS 38 (18,0%) 211 chorych: 12 (5,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 10 (4,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (3,8%) z innych powodów, 5 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,5%) z powodu zgonu;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak;

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** Janssen Research & Development;

**Liczba ośrodków:** 101 (w badaniu VOYAGE 1) oraz 115 (w badaniu VOYAGE 2);

**Okres obserwacji:** 252 tygodni (wyniki skuteczności) oraz 264 tygodni (wyniki bezpieczeństwa);

**Analiza statystyczna:** PASI i IGA w obu badaniach analizowano u wszystkich chorych leczonych GUS stosując metodę TFR (ang. *treatment failure rules*).

W VOYAGE 1 analizy wrażliwości dla PASI i IGA przeprowadzono z wykorzystaniem 3 metod imputacji danych. Dane dla bezpieczeństwa z VOYAGE 1 i VOYAGE 2 skumulowano razem. Wyniki przedstawiono jako częstość występowania zdarzeń/100 PY.

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

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority* (trzy punkty końcowe testowano także dla założenia *non-inferiority* GUS vs ADA).

**POPULACJA<sup>39</sup>**
**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- rozpoznanie łuszczycy plackowatej  $\geq 6$  miesięcy;
- wynik PASI  $\geq 12$ , wynik IGA  $\geq 3$  i BSA  $\geq 10\%$ ;
- kandydaci do terapii układowej lub fototerapii;

**Kryteria wykluczenia:**

- b/d.

**Dane demograficzne**

Parametr	GUS	ADA	PLC	Ogółem
Liczba chorych	825	582	422	1829
Mężczyźni, n (%)	589 (71,4)	419 (72,0)	292 (69,2)	1300 (71,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	43,8 (12,4)	43,0 (12,3)	43,9 (12,6)	43,6 (12,4)
Rasa biała, n (%)	670 (81,2)	477 (82,0)	351 (83,2)	1498 (81,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29,7 (6,4)	29,7 (6,5)	29,3 (6,7)	29,6 (6,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	89,3 (20,5)	89,2 (21,5)	88,4 (21,9)	89,1 (21,2)
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]	17,9 (12,1)	17,3 (11,4)	17,8 (12,1)	17,7 (11,9)

<sup>38</sup> Z włączeniem 9 chorych, którzy zmienili leczenie na GUS

<sup>39</sup> Kryteria włączenia i wykluczenia opisano szczegółowo w charakterystykach badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2

VOYAGE 1 i VOYAGE 2					
BSA, średnia (SD) [%]		28,4 (16,7)	28,8 (16,7)	27,1 (16,3)	28,2 (16,6)
Wynik IGA (0-4), n (%)	Umiarkowane nasilenie (3)	632 (76,6)	436 (74,9)	322 (76,3)	1390 (76,0)
	Ciężkie nasilenie (4)	192 (23,3)	143 (24,6)	100 (23,7)	435 (23,8)
Wynik PASI (0-72), średnia (SD)		22,0 (9,1)	22,1 (9,0)	21,1 (8,3)	21,8 (8,9)
ŁZS, n (%)		153 (18,5)	106 (18,2)	76 (18,0)	335 (18,3)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Fototerapia*	481 (58,4)	315 (54,2)	223 (52,8)	1019 (55,8)
	Terapia układowa**	541 (65,6)	374 (64,3)	241 (57,1)	1156 (63,2)
	Leczenie biologiczne***	172 (20,8)	119 (20,4)	88 (20,9)	379 (20,7)
DLQI (0-30), średnia (SD)		14,4 (7,2)/N=817	14,6 (7,1)/N=575	14,3 (7,2)/N=418	14,5 (7,2)/N=1810
PSSD (0-100), średnia (SD)	Objawy podmiotowe	54,2 (25,6)/N=660	53,8 (25,9)/N=475	54,5 (24,1)/N=327	54,2 (25,3)/N=1462
	Objawy przedmiotowe	56,5 (22,1)/N=660	57,8 (21,6)/N=475	58,1 (20,5)/N=327	57,3 (21,6)/N=1462
SF-36 (0-100), średnia (SD)^	Komponent zdrowia fizycznego	47,5 (9,2)/N=494	48,9 (8,5)/N=246	47,3 (9,5)/N=248	47,8 (9,1)/N=988
	Komponent zdrowia psychicznego	44,3 (11,5)/N=494	43,9 (11,5)/N=246	45,0 (11,3)/N=248	44,4 (11,5)/N=988
HADS (0-21)^	HADS-A, średnia (SD)	6,9 (4,1)/N=495	6,9 (4,5)/N=246	6,5 (4,1)/N=248	6,8 (4,2)/N=989
	Wynik HADS-A ≥8, n (%)	192 (38,8)/N=495	104 (42,3)/N=246	86 (34,7)/N=248	382 (38,6)/N=989
	HADS-D, średnia (SD)	5,3 (4,2)/N=495	5,3 (4,3)/N=246	5,1 (4,3)/N=248	5,3 (4,2)/N=989
	Wynik HADS-D ≥8, n (%)	134 (27,1)/N=495	74 (30,1)/N=246	66 (26,6)/N=248	274 (27,7)/N=989
WLQ (0-100), średnia (SD)^	Obciążenie fizyczne	17,9 (21,7)/N=352	15,8 (19,8)/N=172	17,9 (21,2)/N=180	17,4 (21,1)/N=704
	Zarządzanie czasem	18,3 (22,4)/N=336	20,5 (24,1)/N=163	20,5 (23,6)/N=168	19,4 (23,1)/N=667
	Wymagania umysłowe i interpersonalne	15,1 (18,5)/N=346	14,9 (18,1)/N=168	15,5 (19,8)/N=176	15,1 (18,7)/N=690
	Wydajność pracy	15,5 (21,6)/N=346	14,2 (19,3)/N=170	16,8 (22,1)/N=178	15,5 (21,2)/N=694
INTERWENCJA					
<p><b>Interwencja badana:</b> w otwartym przedłużeniu badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 wszyscy chorzy przyjmowali GUS;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> n/d;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>					

VOYAGE 1 i VOYAGE 2
PUNKTY KOŃCOWE
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>  <u>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź PASI 100 do 252. tygodnia;</li> <li>• Odpowiedź PASI 90 do 252. tygodnia;</li> <li>• Zmiana wyniku PASI w 252. tygodniu;</li> <li>• Wynik IGA 0/1 do 252. tygodnia;</li> <li>• Wynik IGA 0 do 252. tygodnia;</li> <li>• Wynik DLQI 0/1 do 252. tygodnia;</li> <li>• Wynik PSSD do 252. tygodnia;</li> <li>• Wynik SF-36 do 252. tygodnia;</li> <li>• Wynik HADS-A do 252. tygodnia;</li> <li>• Wynik HADS-D do 252. tygodnia;</li> <li>• Zmiana wyniku WLQ w 252. tygodniu;</li> </ul> <p><u>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil bezpieczeństwa do 252. tygodnia;</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</b>  <u>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki dotyczące bezpieczeństwa;</li> </ul> <p><u>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak.</li> </ul>

\* obejmuje UVB i PUV; brak danych dla 1 chorego w każdej grupie leczenia

\*\*obejmuje PUVA, metotreksat, cyklosporynę, acytretynę, apremilast i tofacytynib

\*\*\*obejmuje etanercept, infliksymab, alefacept, efalizumab, ustekinumab, briakinumab, sekukinumab, iksekizumab i brodalumab

## 16.7.2. Badania obserwacyjne

### 16.7.2.1. Bardazzi 2022

Badanie Bradazzi 2022
METODYKA
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe;</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu o umiarkowanym do ciężkiego, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę GUS w ośrodkach objętych badaniem pomiędzy październikiem 2018 r. a grudniem 2020 r. i byli objęci co najmniej 12 tyg. okresem obserwacji;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 12 (8,5%) chorych (9 chorych z powodu pierwotnej lub wtórnej nieskuteczności leczenia oraz 3 chorych z powodu wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych wymagających krótkookresowego leczenia) Autorzy podali również informację, że w 24., 36., 48. i 60 tyg. do badania włączono odpowiednio 80, 45, 31 i 21 chorych. Zaznaczono, iż redukcja liczby chorych w czasie nie wynikała z przerwania leczenia GUS, ale z niejednorodnego okresu obserwacji dla wszystkich chorych;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> nie (badanie nie było sponsorowane);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 5 ośrodków we Włoszech;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 60 tygodni, dane zbierane były w 0., 12., 24., 36., 48. i 60. tyg. leczenia;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>. Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnią <math>\pm</math> odchylenie standardowe (SD) lub medianą (zakres międzykwartylowy [IQR]). Zmienne katagoryczne przedstawiono jako odsetki wyrażone w procentach. Zmienność PASI i NAPSII oceniano za pomocą testu T-Studenta dla prób zależnych. Ponadto przeprowadzono analizę wielokrotnej regresji logistycznej, aby ocenić wpływ zmiennych niezależnych na skuteczność GUS. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania R;</p>

Badanie Bradazzi 2022		
Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
<b>Kryteria włączenia:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math>. r.ż.;</li> <li>• łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;</li> <li>• terapia GUS w wywiadzie (otrzymanie co najmniej jednej dawki 100 mg GUS s.c. i co najmniej 12 tyg. okres obserwacji);</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	
Liczba chorych	141	
Mężczyźni, n (%)	82 (58,2)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	54,51 (13,87)	
Wiek w momencie postawienia diagnozy, średnia (SD) [lata]	32 (15,51)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	20,77 (11,86)	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	28,90 (6,09)	
Typ łuszczycy/obszar ciała zajętego zmianami łuszczycowymi, n (%)	Typowe obszary	131 (92,9)
	Głowa	24 (17,0)
	Paznokcie	21 (14,9)
	Dłoniowo-podeszwowa	25 (17,7)
	Odwrócona	10 (7,1)
ŁZS, n (%)		41 (29,1)
Choroby współistniejące, n (%)	Otyłość (BMI $\geq 30$ )	22 (15,6)
	Dyslipidemia	39 (27,7)
	Zespół metaboliczny	27 (19,1)
	Nadciśnienie	52 (36,9)
	Ostra choroba niedokrwienna serca	10 (7,1)
	Przewlekła choroba niedokrwienna serca	4 (2,8)
	Inne choroby układu sercowo-naczyniowego	3 (2,1)
	Cukrzyca	11 (7,8)
	Zespół lękowo-depresyjny	7 (5,0)
	Zaburzenia snu	7 (5,0)
	Choroby neurologiczne	8 (5,7)
	Choroby płuc	3 (2,1)
	Choroby przewodu pokarmowego	5 (3,5*)
	Choroby nerek	3 (2,1)



Badanie Bradazzi 2022		
	Choroby wątroby	5 (3,5*)
	Choroby endokrynologiczne	7 (5,0)
	Choroby reumatologiczne	5 (3,5*)
	Choroby zakaźne	7 (5,0)
	Gruźlica utajona	8 (5,7)
	Nowotwory w wywiadzie**	3 (2,1)
Liczba chorób współistniejących, n (%)	0	32 (22,7)
	1-2	72 (51,1)
	≥3	37 (26,2)
Palenie papierosów w wywiadzie, n (%)		54 (38,3)
Terapia układowa w wywiadzie, n (%)	Fototerapia	74 (52,5)
	Metotreksat	102 (72,3)
	Retinoidy	43 (30,5)
	Cyklosporyna	102 (72,3)
	Estry kwasu fumarowego	6 (4,3)
Terapia biologiczna/małymi cząsteczkami w wywiadzie, n (%)	Ogółem	120 (85,1)
	Anty-TNF-α	89 (63,1)
	Anty-IL-12/23	55 (39,0)
	Anty-IL-17	81 (57,4)
	Apremilast	9 (6,4)
Liczba wcześniejszych terapii biologicznych, n (%)	0	21 (14,9)
	1	34 (24,1)
	≥2	86 (61,0)
Wynik w skali PASI, mediana (IQR)		13 (10; 15)
Wynik w skali NAPSI, mediana (IQR)		32 (25; 40)
INTERWENCJA		
<b>Interwencja badana:</b> Guselkumab s.c. w dawce 100 mg w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie dawka podtrzymująca co 8 tyg.		
PUNKTY KOŃCOWE		
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>odpowiedź na leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ oceniana w skali PASI;</li> <li>○ oceniana w skali NAPSI;</li> </ul> </li> <li>• <b>profil bezpieczeństwa</b></li> </ul>		

\*autorzy badania podali wartość 3,6% (przyczyna rozbieżności nie jest znana);

\*\*z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry

## 16.7.2.2. Del Alcázar 2021

Badanie Del Alcázar 2021
METODYKA
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy rozpoczęli leczenie GUS w ośrodkach objętych badaniem między 1 lutym 2019 r. a 30 czerwca 2020 r.;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> Z badania utracono łącznie 94 (27,4%) z 343 chorych, w tym:</p> <p>W tygodniach 0.-16.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8 (2,3%) z 343 chorych: 4 (1,2%) chorych<sup>40</sup> z powodu zdarzeń niepożądanych i 4 (1,2%) chorych<sup>41</sup> z innych powodów;</li> </ul> <p>W tygodniach 16.-24.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 (3,0%) z 335 chorych: 5 (1,5%) chorych<sup>42</sup> z powodu zdarzeń niepożądanych i 5 (1,5%) chorych<sup>43</sup> z innych powodów;</li> <li>76 (22,7%) 335 chorych z powodu braku dostępnych danych: dla 36 (10,7%) chorych z powodu pandemii COVID-19 oraz dla 40 (11,9%) innych chorych (nie podano powodu utraty tych chorych).</li> </ul> <p>Za chorych, którzy nie wycofali się z badania uznano chorych, którzy ukończyli co najmniej 16 tyg. leczenia GUS;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 35 ośrodków w Hiszpanii;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 tygodnie;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> do porównania zmiennych jakościowych użyto testu chi-kwadrat Pearsona. W przypadku zmiennych ilościowych zastosowano test t-Studenta (w przypadku rozkładu normalnego). Aby porównać tę samą zmienną w czasie w różnych punktach czasowych, stosowano testy statystyczne do porównań parami, a wyniki wyrażano jako różnicę średniej i 95% przedziału ufności (różnica; 95% CI). Charakterystykę kliniczną związaną z osiągnięciem PASI-90 i PASI ≤2 analizowano przy użyciu modeli prostej i wielokrotnej regresji logistycznej oraz metody <i>forward</i>. Wyniki wyrażono jako ilorazy szans (OR) i 95% CI. Poziom istotności statystycznej przyjęto na poziomie <math>p &lt; 0,05</math>. W przypadku brakujących danych zastosowano metodę obserwacyjną. Przeprowadzono również zmodyfikowaną analizę imputacji NRI danych. Chorych nie odpowiadających na leczenie zdefiniowano jako każdego chorego, u którego przerwano leczenie z powodu czynników związanych z leczeniem (brak skuteczności, zdarzenia niepożądane) lub z innych powodów (tj. decyzja chorego);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18. r.ż.;</li> <li>łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;</li> <li>terapia GUS (ukończenie co najmniej 16. tyg. okresu leczenia).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul>

<sup>40</sup> 2 przypadki bólu głowy, 1 przypadek bólu stawów, 1 przypadek zapalenia płuc związanego z COVID-19

<sup>41</sup> 2 przypadki wycofania się z badania chorych w wyniku strachu związanego z COVID-19, 2 przypadki braku przestrzegania zaleconego leczenia

<sup>42</sup> 1 przypadek zespołu grypopodobnego, 1 przypadek zakażenia dróg oddechowych, 1 przypadek zapalenia płuc związanego z COVID-19, 1 przypadek zawału mięśnia sercowego oraz 1 przypadek bólu stawów

<sup>43</sup> 3 przypadki pierwotnego niepowodzenia leczenia, 2 przypadki braku skuteczności leczenia objawów stawowych

<b>Badanie Del Alcázar 2021</b>		
<b>Dane demograficzne</b>		
<b>Parametr</b>		<b>Grupa badana (GUS)</b>
Liczba chorych		343
Mężczyźni, n (%)		198 (57,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		48,3 (14,1)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		85,5 (20,7)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		169,5 (10,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		22,4 (12,0)/N=338
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		11,1 (7,3)
Wynik w skali BSA, średnia (SD)		13,7(13,8)/N=316
Wynik w skali PGA, średnia (SD)		3,2 (0,8)/N=202
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		11,9 (7,3)/N=226
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		29,7 (6,5)/N=331
BMI, n (%)	Waga w normie/nadwaga (< 30,0)	192 (58,0)/N=331
	Otyłość (≥ 30)	139 (42,0)/N=331
Choroby współistniejące, n (%)	ŁZS	55 (16,0)
	Nadciśnienie	105 (30,6)
	Dyslipidemia	126 (36,7)
	Cukrzyca	51 (14,9)
	Incydenty sercowo-naczyniowe	22 (6,4)
	NAFLD	70 (20,4)
	Choroby jelit	7 (2,0) <sup>44</sup>
	Wirusowe zapalenie wątroby	15 (4,4)
	HIV	2 (0,6)
	Nowotwór w wywiadzie	18 (5,2)
Terapia ogólnoustrojowa w wywiadzie, n (%)	Zaburzenia psychiczne	51 (14,9)
	Metotreksat	261 (76,1)
	Cyklosporyna	187 (54,5)
	Acytretyna	129 (37,6)
	Fototerapia	191 (55,7)
Terapia ogólnoustrojowa w wywiadzie (przed GUS), średnia (SD)	Apremilast	28 (8,2)
		1,7 (0,9)
Liczba terapii biologicznych w wywiadzie, n (%)	0	28 (8,2)
	1	105 (30,6)
	2	80 (23,3)

<sup>44</sup>W publikacji podano 2,2%, przyczyna rozbieżności nieznana

<b>Badanie Del Alcázar 2021</b>		
	3	54 (15,7)
	≥ 4	76 (22,2)
Liczba terapii biologicznych w wywiadzie (przed GUS), średnia (SD)		2,4 (1,7)
Terapia biologiczna w wywiadzie, n (%)	ADA	184 (53,6)
	ETA	134 (39,1)
	INF	63 (18,4)
	CER	6 (1,7)
	UST	186 (54,2)
	SEK	128 (37,3)
	IKS	75 (21,9)
	BRO*	6 (1,7)
	EFA*	16 (4,7)
<b>INTERWENCJA</b>		
<b>Interwencja badana:</b> Guselkumab w dawce 100 mg. Chorzy otrzymywali GUS 100 mg w 0. i 4. tyg. leczenia, a następnie dawkę podtrzymującą co 8. tyg.**.		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>odpowiedź na leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ oceniana w skali PASI;</li> </ul> </li> <li>• <b>aktywność choroby:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmiana nasilenia choroby w skali PGA;</li> <li>○ zmiana nasilenia choroby w skali BSA;</li> </ul> </li> <li>• <b>ocena jakości życia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ oceniana w skali DLQI.</li> </ul> </li> <li>• <b>profil bezpieczeństwa</b></li> </ul>		

\*Leki biologiczne nieuwzględnione w programie B.47. dot. leczenia łuszczycy.

\*\*Z wyjątkiem 35 (10,2%) spośród 343 chorych, którzy nie otrzymali dawki indukcyjnej.

### 16.7.2.3. Hung 2021

<b>Badanie Hung 2021</b>
<b>METODYKA</b>
<b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, jednoramienne, wieloośrodkowe</b> <b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono chorych powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem przewlekłej łuszczycy plackowatej objętych lub nieobjętych refundacją leczenia; <b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych); <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d; <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego; <b>Sponsor:</b> Chang Gung Memorial Hospital (projekt CMRPG1G0121) oraz częściowo przez dotacje z Narodowego Szpitala Uniwersyteckiego Tajwanu, Oddział Hsin-Chu (110-HCH045); <b>Liczba ośrodków:</b> 4 ośrodki dermatologiczne w Tajwanie;

Badanie Hung 2021		
<p><b>Okres obserwacji:</b> badanie przeprowadzono od czerwca 2018 r. do listopada 2020 r.; okres obserwacji wyniósł 36 tygodni.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji logistycznej w celu zbadania czynników związanych z odpowiedzią PASI 75. Do oceny związku między zmiennymi zależnymi dla odpowiedzi PASI 75 w tygodniach 4., 12., 20., 28. i 36. zastosowano stopniową analizę wielowymiarowej regresji logistycznej. Ponadto przeprowadzono analizę jednowymiarowej regresji logistycznej w celu określenia wpływu wcześniej stosowanych leków (inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, IL-12/23 i IL-17) na odpowiedź PASI 75. Wyniki przedstawiono jako iloraz szans (OR) i 95% przedziały ufności (CI). We wszystkich przypadkach za istotną statystycznie uznano wartość <math>p &lt; 0,05</math> (dwustronną);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku powyżej 18 lat, objęci lub nieobjęci refundacją leczenia<sup>45</sup>, z rozpoznaniem przewlekłej łuszczycy plackowatej;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> b/d</p>		
Dane demograficzne <sup>46</sup>		
Parametr	GUS	
Liczba chorych	135	
Liczba chorych objętych refundacją leczenia, n (%)	121 (89,6)	
Mężczyźni, n (%)	105 (77,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	46,46 (13,32)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	79,37 (16,81)	
BMI, średnia (SD)	27,95 (5,18)	
Palenie tytoniu, n (%)	58 (42,9)	
Spożywanie alkoholu, n (%)	48 (35,6)	
PASI na początku badania, średnia (SD)	16,23 (7,87)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	17,41 (9,52)	
Występowanie łuszczycy w rodzinie, n (%)	38 (28,1)	
ŁZS, n (%)	50 (37,0)	
Choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie tętnicze	47 (34,8)
	Cukrzyca	24 (17,8)
	Choroba sercowo-naczyniowa	8 (5,9)
Wcześniejsze leczenie łuszczycy		

<sup>45</sup> zgodnie z kryteriami refundacyjnymi Biura Narodowego Ubezpieczenia Zdrowotnego dotyczącymi leków biologicznych w leczeniu łuszczycy na Tajwanie, guselkumab był refundowany od kwietnia 2018 r. u chorych z łuszczycą, którzy osiągnęli PASI 10 przez co najmniej 6 miesięcy i wykazywali niewystarczającą odpowiedź, przeciwwskazania lub nietolerancję na 3 miesięczne leczenie skojarzone co najmniej 2 z 3 tradycyjnych leków ogólnoustrojowych, które obejmują cyklosporynę (2,5-5 mg/kg/dobę), metotreksat (15 mg/tydzień) i acytretynę (0,3-1 mg/kg/dobę) wraz z fototerapią (psoralen ultrafiolet A lub ultrafiolet wąskopasmowy B) co najmniej 2 razy w tygodniu

<sup>46</sup> Rozbieżności w wartościach % wynikają z przyjętego w publikacji zaokrąglenia

Badanie Hung 2021	
Tradycyjne leczenie systemowe*, n (%)	121 (89,6)
Fototerapia, n (%)	126 (93,3)
Liczba zastosowanych wcześniejszych terapii biologicznych**, średnia (SD)	1,17 (1,18)
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie**, n (%)	40 (29,6)
Jedno leczenia biologiczne, n (%)	62 (45,9)
Ekspozycja tylko na inhibitory TNF-alfa**, n (%)	3 (2,2)
Ekspozycja tylko na inhibitory IL-12/23**, n (%)	49 (36,3)
Ekspozycja tylko na inhibitory IL-17**, n (%)	8 (5,9)
≥2 terapie biologiczne, n (%)	33 (24,4)
Inhibitor TNF-alfa**, n (%)	28 (20,7)
Inhibitor IL-12/23**, n (%)	78 (57,8)
Inhibitor IL-17**, n (%)	33 (24,4)
Inhibitor IL-23 <sup>b**</sup> , n (%)	1 (0,7)
INTERWENCJA	
<b>Interwencja badana:</b> GUS podawano podskórnie w standardowej dawce 100 mg w 0. i 4. tyg., a następnie co 8 tyg.; <b>Interwencja kontrolna:</b> n/d; <b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.	
PUNKTY KOŃCOWE	
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>odpowiedź na leczenie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ oceniana w skali PASI;</li> </ul> </li> </ul> Dodatkowo, ocena: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników klinicznych wpływających na odpowiedź PASI 75;</li> <li>• skuteczności guselkumabu w zależności od różnic w skuteczności wcześniej stosowanej terapii biologicznej.</li> </ul> <b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki analizy jednowymiarowej predyktorów odpowiedzi PASI 75 po 4. tygodniu obserwacji;</li> <li>• wyniki wskaźników odpowiedzi PASI 75 po 4. tygodniu obserwacji, przedstawione w analizie wieloczynnikowej chorych z różną liczbą wcześniej stosowanych leków biologicznych w porównaniu z chorymi nieleczonymi wcześniej lekami biologicznymi oraz osobami o różnej masie ciała;</li> </ul>	

\*tradycyjne leki ogólnoustrojowe w badaniu obejmują metotreksat, cyklosporynę i acytretynę;

\*\*leki biologiczne objęte badaniem: inhibitor TNF-alfa (etanercept i adalimumab), inhibitor IL-12/23 (ustekinumab), inhibitor IL-17 (sekukinumab i iksekizumab) oraz inhibitor IL-23 (ryzankizumab)

#### 16.7.2.4. Penso 2021

Badanie Penso 2021
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie obserwacyjne, kohortowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączono chorych z łuszczycą zarejestrowanych w SNDS w okresie od 1 stycznia 2008 r. do 31 maja 2019 r., zakończenie obserwacji nastąpiło 31 stycznia 2020 r.<sup>47</sup></p> <p><b>Ocena w skali NOS (wersja dla badań kliniczno-kontrolnych):</b></p> <p><b>Dobór próby:</b> ***</p> <p><b>Porównywalność:</b> **</p> <p><b>Ekspozycja:</b> ***</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> n/d<sup>48</sup>;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> od 1 stycznia 2009 r. do 31 lipca 2019 r. Zakończenie obserwacji nastąpiło 31 stycznia 2020 r.<sup>49</sup>; Mediana okresu obserwacji wyniosła 52 tygodnie (IQR: 30; 104)</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> w celu zidentyfikowania czynników związanych z wystąpieniem pierwszego ciężkiego zakażenia oraz oszacowania skorygowanego HR (95%CI) u chorych, którzy po raz pierwszy zastosowali leczenie biologiczne/biopodobne lub celowane syntetyczne leki przeciwłuszczycowe w leczeniu łuszczycy, zastosowano wieloczynnikowe modele regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Założenie regresji proporcjonalnych hazardów Coxa zostało formalnie przetestowane przy użyciu reszt Schoenfelda. Zastosowano metodę ważenia odwrotnego prawdopodobieństwa leczenia, aby zredukować potencjalny błąd wynikający z przydziału leczenia. Wagi oparto na wyniku skłonności. Wszystkie testy były dwustronne. Poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli (<math>\geq 18</math> lat) z łuszczycą zarejestrowani w SNDS w okresie od 1 stycznia 2008 r. do 31 maja 2019 r.;</li> <li>• co najmniej 2 recepty na miejscowe pochodne witaminy D w okresie dwóch lat (kod ATC: D05AX; zalecane leczenie pierwszego rzutu łuszczycy we Francji);</li> <li>• chorzy, którzy zrealizowali co najmniej jedną receptę na leki biologiczne (biologiczny/biopodobny lek przeciwłuszczycowy) lub apremilast (docelowy syntetyczny lek przeciwłuszczycowy);</li> <li>• nowi użytkownicy biologicznych/biopodobnych lub celowanych syntetycznych środków przeciwłuszczycowych (brak recepty na lek biologiczny lub apremilast w roku przed datą indeksu);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z zakażeniem HIV, rakiem w wywiadzie, przeszczepienie w wywiadzie lub ciężkie zakażenie w czasie 2 lat przed datą indeksu.</li> </ul>

<sup>47</sup> Za datę włączenia do grupy badanej (data indeksowania) przyjęto datę pierwszego przyjęcia biologicznych/biopodobnych leków przeciwłuszczycowych lub apremilastu w okresie od 1 stycznia 2009 r. do 31 lipca 2019 r.

<sup>48</sup> ogólnokrajowe badanie kohortowe z Francji, zawiera dane administracyjne dotyczące zdrowia uzyskane z *the French National Health Data System (Système National des Données de Santé [SNDS])* obejmujących około 65 milionów osób (98,8% populacji Francji), które połączone są z krajową bazą danych o wypisach ze szpitali (*Programme demédicalisation des systèmes d'information [PMSI]*) za pomocą niepowtarzalnego anonimowego identyfikatora

<sup>49</sup> chorzy byli obserwowani do momentu wystąpienia głównego zdarzenia (ciężkie zakażenie) lub dat cenzury: zgon z jakiegokolwiek przyczyny (data zgonu), zmiana na inny biologiczny/biopodobny lub celowany syntetyczny lek przeciwłuszczycowy, data zakończenia ekspozycji, utrata z okresu obserwacji (zdefiniowana jako brak refundacji leczenia przez 12 kolejnych miesięcy) lub data zakończenia badania (31 stycznia 2020 r.), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Badanie Penso 2021											
Dane demograficzne (dane demograficzne nieuwzględnione w tej tabeli znajdują się w podrozdziale 16.7.2.5)											
Parametr	Inhibitor TNF-alfa				IL-12/23	IL-17			IL-23	PDE4i	Ogółem
	ADA	ETA	INF	CERT	UST	SEK	IKS	BRO	GUS	APR	
Liczba chorych, n (%)	15 925 (36,0)	9 661 (21,8)	3 002 (6,8)	1 030 (2,3)	6 658 (15,1)	3 145 (7,1)	768 (1,7)	180 (0,4)	526 (1,2)	3 344 (7,6)	44 239 (100,0)
OBS (IQR) [mies.]	13 (7; 26)	12 (7; 25)	12 (10; 13)	9 (6; 19)	17 (10; 31)	13 (7; 25)	11 (6; 19)	7 (4; 11)	6 (3; 9)	7 (4; 14)	12 (7; 24)
Charakterystyka socjodemograficzna											
Wiek, średnia (SD) [lata]	46,8 (13,5)	50 (13,6)	49,1 (14,4)	47,6 (13,2)	47,1 (13,3)	49,4 (13,3)	48 (13,7)	48,2 (14,4)	47,8 (12,7)	52,7 (14,7)	48,4 (13,8)
Mężczyźni, n (%)	8 112 (50,9)	4 711 (48,8)	1 496 (49,8)	305 (29,6)	3 807 (57,2)	1 682 (53,5)	453 (59,0)	110 (61,1)	325 (61,8)	1 865 (55,8)	22 866 (51,7)
Kobiety, n (%)	7 813 (49,1)	4 950 (51,2)	1 506 (50,2)	725 (70,4)	2 851 (42,8)	1 463 (46,5)	315 (41,0)	70 (38,9)	201 (38,2)	1 479 (44,2)	21 373 (48,3)
Ubezpieczenie zdrowotne *	1 390 (8,7)	755 (7,8)	341 (11,3)	89 (8,6)	634 (9,5)	270 (8,6)	80 (10,4)	14 (7,8)	57 (10,8)	232 (6,9)	3 862 (8,7)
INTERWENCJA											
<p><b>Interwencja badana:</b> leczenie obejmowało biologiczne/biopodobne środki przeciwłuszczycowe: etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab (inhibitory TNF-alfa), ustekinumab (inhibitor IL-12/23), sekukizumab, iksekizumab i brodalumab (inhibitor IL-17), guselkumab (inhibitor IL-23); oraz ukierunkowany syntetyczny środek przeciwłuszczycowy apremilast. Ryzankizumab (inhibitor IL-23) nie otrzymał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu łuszczycy we Francji do stycznia 2020 r., z tego powodu nie został poddany ocenie. Leki zidentyfikowano za pomocą kodów ATC.</p> <p>Ekspozycja na leczenie została zdefiniowana jako czas od inicjacji do zaprzestania stosowania. Przerwanie leczenia zostało zdefiniowane jako okres co najmniej 90 dni bez zrealizowania recepty na te same biologiczne/biopodobne lub celowane syntetyczne leki przeciwłuszczycowe po okresie objętym poprzednią refundacją. Koniec 90-dniowego okresu został zdefiniowany jako data zaprzestania stosowania leku.</p> <p>Okres obowiązywania recepty wynosił 28 dni dla wszystkich biologicznych/biopodobnych lub celowanych syntetycznych leków przeciwłuszczycowych z wyjątkiem infliksymabu i guselkumabu (56 dni) oraz ustekinumabu (84 dni).</p> <p>W analizie uwzględniono tylko pierwszą sekwencję terapeutyczną. Terapię skojarzoną w leczeniu łuszczycy zdefiniowano jako połączenie biologicznego/biopodobnego lub celowanego syntetycznego środka przeciwłuszczycowego ze środkiem niebiologicznym (metotreksat, cyklosporyna lub acytrytyna). Ekspozycja na kombinację leków została zdefiniowana jako okres krótszy niż 30 dni między przepisaniem biologicznego/biopodobnego lub celowanego syntetycznego środka przeciwłuszczycowego i niebiologicznego środka przeciwłuszczycowego a zrealizowaniem kolejnej recepty na oba leki w czasie kolejnych 90 dni.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chory mogli stosować NLPZ lub ogólnoustrojowe kortykosteroidy.</p>											
PUNKTY KOŃCOWE											
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie ryzyka poważnych infekcji analizą czasu do zdarzenia przy użyciu modeli Cox, współczynnika ryzyka (wHR) i 95% CI;</li> <li>• ryzyko poważnych infekcji wśród nowych użytkowników leków biologicznych, przy zastosowaniu komparatora w postaci etanerceptu;</li> </ul>											

\* brak danych dla 74 chorych



#### **16.7.2.5. Charakterystyka demograficzna**

W badaniu *Penso 2021* opisano charakterystykę demograficzną badanej populacji.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane demograficzne dotyczące chorych włączonych do niniejszego badania.

---

**Tabela 62.**  
**Dane demograficzne – badanie Penso 2021<sup>50</sup>**

Parametry	Inhibitory TNF-alfa				IL-12/23	IL-17			IL-23	PDE4i	Ogółem
	ADA	ETA	INF	CERT	UST	SEK	IKS	BRO	GUS	APR	
<b>Współistniejące choroby zapalne</b>											
ŁZS	1 736 (10,9)	1 541 (16,0)	632 (21,1)	179 (17,4)	524 (7,9)	388 (12,3)	45 (5,9)	5 (2,8)	10 (1,9)	42 (1,3)	5 102 (11,5)
Choroba zapalna jelit	2 170 (13,6)	23 (0,2)	1 122 (37,4)	38 (3,7)	319 (4,8)	8 (0,3)	1 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,6)	5 (0,2)	3 689 (8,3)
<b>Choroby współistniejące</b>											
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	481 (3,0)	437 (4,5)	133 (4,4)	25 (2,4)	224 (3,4)	111 (3,5)	35 (4,6)	6 (3,3)	27 (5,1)	173 (5,2)	1 652 (3,7)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	62 (0,4)	56 (0,6)	22 (0,7)	6 (0,6)	27 (0,4)	20 (0,6)	11 (1,4)	2 (1,1)	4 (0,8)	20 (0,6)	230 (0,5)
Choroba nerek	895 (5,6)	362 (3,8)	411 (13,7)	67 (6,5)	355 (5,3)	156 (5,0)	51 (6,6)	13 (7,2)	29 (5,5)	96 (2,9)	2 435 (5,5)
Choroba wątroby	192 (1,2)	212 (2,2)	55 (1,8)	10 (1,0)	138 (2,1)	40 (1,3)	9 (1,2)	5 (2,8)	12 (2,3)	55 (1,6)	728 (1,7)
Cukrzyca	1 063 (6,7)	824 (8,5)	244 (8,1)	59 (5,7)	502 (7,5)	278 (8,8)	64 (8,3)	17 (9,4)	48 (9,1)	339 (10,1)	3 438 (7,8)
Choroba układu oddechowego	198 (1,2)	168 (1,7)	53 (1,8)	21 (2,0)	86 (1,3)	57 (1,8)	14 (1,8)	4 (2,2)	10 (1,9)	44 (1,3)	655 (1,5)
Toczeń	29 (0,2)	29 (0,3)	11 (0,4)	8 (0,8)	26 (0,4)	6 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,4)	2 (0,1)	114 (0,3)
Zapalenie naczyń	12 (0,1)	9 (0,1)	3 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	31 (0,1)

<sup>50</sup> dane są prezentowane w postaci n (%), o ile nie zaznaczono inaczej

Parametry	Inhibitory TNF-alfa				IL-12/23	IL-17			IL-23	PDE4i	Ogółem
	ADA	ETA	INF	CERT	UST	SEK	IKS	BRO	GUS	APR	
Zapalenie skórno-mięśniowe	4 (0,03)	1 (0,01)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,03)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,02)
<b>Leczenie wspomagające na początku badania <sup>b</sup></b>											
Konwencjonalne	2 049 (12,9)	1 790 (18,5)	502 (16,7)	277 (26,9)	499 (7,5)	317 (10,1)	50 (6,5)	7 (3,9)	8 (1,5)	187 (5,6)	5 686 (12,9)
Metotreksat	1 957 (12,3)	1725 (17,9)	488 (16,3)	272 (26,4)	434 (6,5)	302 (9,6)	37 (4,8)	5 (2,8)	6 (1,1)	141 (4,2)	5 367 (12,1)
Cyklosporyna	35 (0,2)	14 (0,1)	2 (0,1)	0 (0,0)	27 (0,4)	4 (0,1)	5 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	90 (0,2)
Acytretyna	49 (0,3)	42 (0,4)	11 (0,4)	4 (0,4)	37 (0,6)	12 (0,4)	8 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	31 (0,9)	195 (0,4)
Fototerapia	9 (0,1)	11 (0,1)	2 (0,1)	1 (0,1)	5 (0,1)	1 (0,03)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (0,5)	44 (0,1)
Prednizon	1 058 (6,6)	763 (7,9)	212 (7,1)	115 (11,2)	112 (1,7)	87 (2,8)	12 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,2)	47 (1,4)	2 409 (5,4)
NLPZ	1 444 (9,1)	1 219 (12,6)	121 (4,0)	180 (17,5)	264 (4,0)	214 (6,8)	27 (3,5)	4 (2,2)	8 (1,5)	102 (3,1)	3 583 (8,1)
Żadne z powyższych	12 084 (75,9)	6 617 (68,5)	2 274 (75,7)	569 (55,2)	5 873 (88,2)	2 606 (82,9)	687 (89,5)	167 (92,8)	509 (96,8)	3 059 (91,5)	34 445 (77,9)
<b>Leczenie wspomagające w czasie obserwacji <sup>b</sup></b>											
Konwencjonalne	2 663 (16,7)	2 180 (22,6)	662 (22,1)	315 (30,6)	648 (9,7)	386 (12,3)	58 (7,6)	7 (3,9)	11 (2,1)	225 (6,7)	7 155 (16,2)
Metotreksat	2 524 (15,8)	2 075 (21,5)	645 (21,5)	310 (30,1)	553 (8,3)	366 (11,6)	44 (5,7)	5 (2,8)	7 (1,3)	167 (5)	6 696 (15,1)
Cyklosporyna	40 (0,3)	15 (0,2)	2 (0,1)	1 (0,1)	34 (0,5)	4 (0,1)	5 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	104 (0,2)
Acytretyna	96 (0,6)	85 (0,9)	16 (0,5)	5 (0,5)	64 (1,0)	17 (0,5)	9 (1,2)	0 (0,0)	3 (0,6)	39 (1,2)	334 (0,8)
Fototerapia	17 (0,1)	15 (0,2)	6 (0,2)	1 (0,1)	6 (0,1)	1 (0,03)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (0,7)	68 (0,2)
Prednizon	2 481 (15,6)	1 611 (16,7)	438 (14,6)	239 (23,2)	506 (7,6)	288 (9,2)	38 (4,9)	3 (1,7)	6 (1,1)	139 (4,2)	5 749 (13)

Parametry	Inhibitory TNF-alfa				IL-12/23	IL-17			IL-23	PDE4i	Ogółem
	ADA	ETA	INF	CERT	UST	SEK	IKS	BRO	GUS	APR	
NLPZ	3 864 (24,3)	2 994 (31)	440 (14,7)	401 (38,9)	1 217 (18,3)	658 (20,9)	89 (11,6)	17 (9,4)	25 (4,8)	378 (11,3)	10 083 (22,8)
Żadne z powyższych	9 017 (56,6)	4 805 (49,7)	1 803 (60,0)	366 (35,5)	4 760 (71,5)	2 081 (66,2)	607 (79,0)	153 (85,0)	486 (92,4)	2 720 (81,3)	26 798 (60,6)
<b>Wcześniejsze leczenie w czasie ostatnich 2 lat</b>											
Konwencjonalne <sup>c</sup>	8 423 (52,9)	5 734 (59,4)	962 (32,0)	542 (52,6)	4 623 (69,4)	1 765 (56,1)	492 (64,1)	116 (64,4)	331 (62,9)	1 467 (43,9)	24 455 (55,3)
Metotreksat	7 395 (46,4)	5 077 (52,6)	877 (29,2)	528 (51,3)	3 758 (56,4)	1 452 (46,2)	396 (51,6)	85 (47,2)	269 (51,1)	796 (23,8)	20 633 (46,6)
Cyklosporyna	752 (4,7)	421 (4,4)	49 (1,6)	16 (1,6)	740 (11,1)	174 (5,5)	65 (8,5)	19 (10,6)	42 (8,0)	51 (1,5)	2 329 (5,3)
Acytretyna	1 488 (9,3)	982 (10,2)	103 (3,4)	13 (1,3)	1 052 (15,8)	350 (11,1)	113 (14,7)	32 (17,8)	74 (14,1)	780 (23,3)	4 981 (11,3)
Prednizon <sup>d</sup>	4 058 (25,5)	2 587 (26,8)	740 (24,7)	457 (44,4)	887 (13,3)	544 (17,3)	103 (13,4)	22 (12,2)	60 (11,4)	355 (10,6)	9 813 (22,2)
NLPZ	7 232 (45,4)	5 448 (56,4)	863 (28,7)	720 (69,9)	1 944 (29,2)	1 297 (41,2)	237 (30,9)	38 (21,1)	128 (24,3)	947 (28,3)	18 854 (42,6)
Żadne z powyższych	3 024 (19,0)	1 371 (14,2)	1 211 (40,3)	85 (8,3)	1 238 (18,6)	708 (22,5)	159 (20,7)	44 (24,4)	131 (24,9)	1 256 (37,6)	9 227 (20,9)

<sup>b</sup> leczenie wspomagające definiuje się jako okres krótszy niż 30 dni między przepisaniem 2 biologicznych/biopodobnych lub celowanych syntetycznych środków przeciwluszczycowych, innym lekiem konwencjonalnym lub NLPZ lub prednizonem, a realizacją innej recepty na oba leki w czasie następnym 90 dni

<sup>c</sup> co najmniej 1 recepta

<sup>d</sup> co najmniej 3 recepty

### 16.7.2.6. PERSIST

<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>		
<b>METODYKA</b>		
<p><b>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono 303 chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym przypisano guselkumab w okresie od stycznia 2018 r. do maja 2019 r.;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 8/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono łącznie 24 (7,9%) z 303 chorych (przed zakończeniem 28. tygodnia badania), w tym: 6 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> Janssen-Cilag GmbH;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 56 ośrodków w Niemczech;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Pierwsza wizyta początkowa chorego została udokumentowana w dniu 25.01.2018 r., a ostatni chory osiągnął 28. tydzień obserwacji w dniu 23.05.2019 r. Dane dla 296 chorych były dostępne w 4. tygodniu, dla 286 chorych w 16. tygodniu i dla 270 chorych w 28. tygodniu badania; maksymalny okres obserwacji w badaniu wyniósł 52 tygodnie;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> zdecydowano o włączeniu do badania grupy liczącej <math>\geq 300</math> chorych (podobnie jak w części dotyczącej UST badania PERSIST). W części badania dotyczącej UST w celu uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego (którego wystąpienie przewiduje się u 50-60% chorych) u <math>\geq 100</math> chorych do badania włączono łącznie 240 chorych. Przy założeniu 20% odsetka rezygnacji, badanie wymagało rekrutacji co najmniej 300 chorych.</p> <p>Przeprowadzono dokładny test Fishera aby ocenić czy osiągnany wynik PSSD= 0 różni się między chorymi, którzy osiągnęli wyniki DLQI <math>\leq 1</math> w porównaniu z DLQI <math>&gt; 1</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
<b>POPULACJA</b>		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• rozpoznana łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego trwająca przez okres <math>\geq 2</math> lat;</li> <li>• wszyscy chorzy otrzymujący guselkumab przepisany na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną i zgodnie z zatwierdzonym ChPL;</li> <li>• wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy, którzy otrzymywali jednocześnie inne leki biologiczne;</li> <li>• chorzy z przeciwwskazaniami wymienionymi w charakterystyce produktu leczniczego guselkumabu.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>		
Parametr	GUS	
Liczba chorych	303	
Wiek, średnia (SD) [lata]	49,7 (13,8)	
Mężczyźni, n (%)	193 (63,7)	
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD) [lata]	28,7 (14,6)	
Czas trwania łuszczycy, średnia (SD) [lata]	21,0 (14,0)	
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29,7 (6,3)/N=252	
Powód zmiany leku na guselkumab, n (%)	Niewystarczająca skuteczność/utrata skuteczności	239 (78,9)
	Nietolerancja	47 (15,5)
	Przeciwwskazania	4 (1,3)

<b>PERSIST (Gerdes 2021)</b>		
	Inne	13 (4,3)
Wskaźnik PASI, średnia (95% CI)		16,4 (15,2; 17,6)
Wskaźnik BSA, średnia (95% CI) [%]		27,5 (25,2; 29,8)/N=302
Wskaźnik DLQI, średnia (95% CI)		13,7 (12,8; 14,5)/N=299
PSSD, średnia (SD)	Objawy	51,9 (25,9)/N=294
	Oznaki	60,8 (22,4)/N=294
ŁZS, n (%)		84 (27,7)
Wynik PGA ≥ 1 dla skóry głowy, n (%)		239 (79,1)/N=302
Wynik PGA ≥ 1 dla obszarów dłoniowo-podeszwowych, n (%)		104 (34,4)/N=302
Wynik PGA ≥ 1 dla obszaru odbytowo-płciowego, n (%)		153 (51,0)/N=300
Wynik ukierunkowanego NAPSI ≥1, n (%)		136 (45,8)/N=297
Wcześniejsze leczenie łuszczycy, n (%)	Konwencjonalna leczenie systemowe ogółem	234 (77,2)
	Estry kwasu fumarowego	158 (52,1)
	Metotreksat	151 (49,8)
	Cyklosporyna	39 (12,9)
	Acytretyna	12 (4,0)
	Inne	19 (6,3)
	Leki biologiczne ogółem	155 (51,2)
	Secukinumab	66 (21,8)
	Adalimumab	65 (21,5)
	Ustekinumab	48 (15,8)
	Etanercept	34 (11,2)
	Iksekizumab	16 (5,3)
	Infliksymab	14 (4,6)
	Brodalumab	13 (4,3)
	Inne	14 (4,6)
	Leczenie miejscowe	93 (30,7)
	Fototerapia	73 (24,1)
Wcześniejsze terapie biologiczne, n (%)	0	148 (48,8)
	1	80 (26,4)
	2	43 (14,2)
	≥3	32 (10,6)
<b>INTERWENCJA</b>		

**PERSIST (Gerdes 2021)**

**Interwencja badana:** guselkumab podawany na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, w dawkowaniu zgodnym z rutynową praktyką kliniczną oraz zgodnie z zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego;

**Interwencja kontrolna:** n/d;

**Leczenie wspomagające:** jednoczesne stosowanie leków na łuszczycę (z wyjątkiem terapii biologicznych) było dozwolone.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- **odpowiedź na leczenie:**
  - oceniana w skali PASI;
- **aktywność choroby:**
  - zmiana nasilenia choroby w skali PGA;
- **ocena jakości życia:**
  - oceniana w skali DLQI;
  - oceniana w skali PSSD.
- **profil bezpieczeństwa**

## 16.8. Charakterystyka analizy MAIC na podstawie publikacji *Van Sanden 2020*

W badaniu przeprowadzono analizę MAIC, wykorzystując dane dotyczące poszczególnych chorych dla GUS oraz TIL (100 i 200 mg), pochodzące odpowiednio z badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* oraz *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2*.

Przeprowadzono dopasowanie chorych na podstawie metody *propensity score*, tak aby charakterystyka wyjściowa chorych leczonych GUS odpowiadała charakterystyce chorych leczonych TIL.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy wybrano PASI 90, będący pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach *VOYAGE 1* i *2*. Oceniono również wyniki dla PASI 75 oraz PASI 100. Ze względu na dostępność danych, PASI 90 i 100 porównywano tylko w tygodniach 12. i 28. Do przeprowadzenia porównania uwzględniającego brakujące dane (wynikające z przerwania leczenia przez chorych) zastosowano metodę imputacji braku odpowiedzi (NRI). Parametry OR z 95% przedziałami ufności (CI) zostały obliczone dla określonych przedziałów czasowych.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki chorych przed dopasowaniem.

**Tabela 63.**

**Dane demograficzne populacji przed dopasowaniem z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 oraz reSURFACE-1 i reSURFACE-2**

<i>Van Sanden 2020</i>				
Dane demograficzne		TIL 100 mg	TIL 200 mg	GUS
Liczba chorych		616	622	825
Wcześniejsza terapia biologiczna, %		18	17	21
Rasa, %	Biała	80	79	81
	Azjatycka	13	16	15
	Inna lub mieszana	7	5	2
Mężczyźni, %		69	72	71
PASI, średnia		20,3	20,3	22
Masa ciała, średnia [kg]		89	88,7	89,3
DLQI, średnia		14,4	13,2	14,4
BSA, średnia		31,9	31,4	28,4

## 16.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 64.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Al-Salama 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Al-Salama Z.T., Scott L.J., Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis, Am J Clin Dermatol 2018, Dec;19(6):907-918.
<i>Ameen 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania obserwacyjnego dotyczące porównania GUS vs RIS dotyczące 30 chorych (po 15 w grupie)	Ameen A., Comparison between risankizumab and guselkumab in rapidity of reporting significant clinical improvement and quality of life (as early as week 4) in severe bionative psoriasis patients, Journal of the American Academy of Dermatology 2021, 85(3), AB100
<i>Armstrong 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący patofizjologii, objawów klinicznych i leczenia łuszczycy plackowatej	Armstrong A.W., Read C., Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review, JAMA 2020, May 19;323(19):1945-1960
<i>Baker 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Baker K.F., Isaacs J.D., Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? Ann Rheum Dis 2018, Feb;77(2):175-187



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bellinato 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Bellinato F., Gisondi P., Girolomoni G. i in., Latest Advances for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis with Biologics and Oral Small Molecules, <i>Biologics</i> 2021, 15:247-253
<i>Benhadou 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odnoszący się do badania retrospektywnego, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo GUS w okresie 16 tyg. u 112 chorych	Benhadou F., Ghislain P.D., Guiot F. i in., Real-life effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis: a Belgian retrospective multicentre study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020, Dec;34(12):e837-e839
<i>BioCAPTURE (Van Muijen 2022)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie rejestrowe, w którym wyniki dla GUS przedstawiono dla 44 epizodów leczenia w populacji 68 chorych, u których mediana wartości początkowej PASI wynosiła 8,5 (IQR: 8,8), podczas gdy w przypadku komparatorów takich jak ETA i ADA mediany wynosiły odpowiednio 12,0 i 10,1. Ponadto wskazano, że z analizy wykluczono leki takie jak INF, TIL, RIS, BRO, CERT ze względu na liczbę epizodów leczenia wynoszącą poniżej 50 (jednocześnie prezentując wyniki dla GUS na podstawie 44 epizodów)	Van Muijen M.E., Thomas S.E., Groenewoud H.M.M. i in., Direct Comparison of Real-world Effectiveness of Biologics for Psoriasis using Absolute and Relative Psoriasis Area and Severity Index Scores in a Prospective Multicentre Cohort, <i>Acta Derm Venereol</i> 2022, Mar 31
<i>Blauvelt 2022b</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania GUS względem IKS dla N=1414 chorych OBS, GUS vs IKS, N=1414	Blauvelt A., Burge R., Gallo G. i in., A Retrospective Cohort Analysis of Treatment Patterns Over 1 Year in Patients with Psoriasis Treated with Ixekizumab or Guselkumab, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022, Mar;12(3):701-714
<i>Bonifati 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym brało udział 12 chorych po niepowodzeniu 1 lub 2 cykli leczenia z zastosowaniem IL-17	Bonifati C., Morrone A., Cristaudo A. i in., Effectiveness of anti-interleukin 23 biologic drugs in psoriasis patients who failed anti-interleukin 17 regimens. A real-life experience, <i>Dermatol Ther</i> 2021, Jan;34(1):e14584
<i>CADTH 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Rekomendacja CADTH dla guselkumabu wydana w 2018 roku	Clinical Review Report: Guselkumab (Tremfya): (Janssen Inc.): Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2018, Mar. PMID: 30480924.
<i>Campa 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Campa M., Mansouri B., Warren R. i in., A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, Dermatology and Therapy 2016
<i>Carrascosa 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Carrascosa J.M., Jacobs I., Petersel D. i in., Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future, Dermatol Ther (Heidelb) 2018, Jun;8(2):173-194
<i>Chan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Chan T.C., Hawkes J.E., Krueger J.G., Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment, Ther Adv Chronic Dis 2018, May;9(5):111-119
<i>Chan 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, przeprowadzone z udziałem 68 chorych w okresie obserwacji wynoszącym 20 tyg. w populacji chińskiej	Chan Y., Tong B.S.B, Ngan P.Y. i in., Effectiveness of IL-23 Inhibitor Guselkumab in Real-World Chinese Patients with Psoriasis During a 20-Week Period, Psoriasis (Auckl) 2021, Jun 1;11:53-58
<i>Chaplin 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne na podstawie rekomendacji NICE dla GUS	Chaplin S., Guselkumab for the treatment of plaque psoriasis, Prescriber 2018, 29(6), 32-34.
<i>Chiricozzi 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	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 2016, 26 (7) (pp 757-766)
<i>Chiricozzi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Chiricozzi A., Costanzo A., Fagnoli M.C. i in., Guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, Eur J Dermatol 2021, Feb 1;31(1):3-16
<i>COMPASS (Diels 2020)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące porównania GUS względem UST na podstawie danych IPD	Diels J., Thilakarathne P., Cameron C. i in., Adjusted treatment comparisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis, Br J Dermatol, 2020, Aug;183(2):276-284
<i>Conforti 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd dotyczący leczenia chorych na łuszczycę ze współistniejącym WZJG	Conforti C., Dianzani C., Zalaudek I. i in., Spotlight on the treatment armamentarium of concomitant psoriasis and inflammatory bowel disease: a systematic review, J Dermatolog Treat 2020, Oct 22:1-8
<i>Crowley 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Crowley J.J., Warren R.B., Cather J.C., Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, Sep;33(9):1676-1684
<i>Dapavo 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym dokonano porównania GUS względem SEK, IKS, BRO i ADA, u	Dapavo P., Siliquini N., Mastorino L. i in., Efficacy, safety, and drug survival of IL-23, IL-17, and TNF-alpha inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		łącznie 263 chorych (w każdej z grup liczna chorych wynosiła poniżej 100)	study, J Dermatolog Treat 2021, Aug 13:1-6
<i>De Brito 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	de Brito M., Yiu Z.Z.N., Cardiovascular Safety of Biologics Targeting Interleukin (IL)-12 and/or IL-23: What Does the Evidence Say? Am J Clin Dermatol 2021, Sep;22(5):587-601
<i>Dong 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Dong J., Goldenberg G., New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors, Cutis 2017, 99 (2) (pp 123-127)
<i>ECLIPSE (Blauvelt 2021)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane dotyczące porównania GUS względem SEK	Blauvelt A., Armstrong A.W., Langley R.G. i in., Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the ECLIPSE study, J Dermatolog Treat 2021, Aug 4:1-8
<i>ECLIPSE (Reich 2019)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane dotyczące porównania GUS względem SEK	Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G. i in., Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial, Lancet 2019, Sep 7;394(10201):831-839
<i>FINGUS (Mälkönen 2022)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło 181 chorych, u których mediana wyniku w skali PASI na początku badania wyniosła 7,0 (IQR: 5,0-10,2)	Mälkönen T., Nuutinen P., Hallinen T. i in., Guselkumab Treatment Outcomes and Persistence in a Nationwide Real-world Cohort of Patients with Plaque Psoriasis, Acta Derm Venereol 2022, Jan 18;102:adv00631
<i>Fitzgerald 2022</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania GUS względem SEK i IKS (N=461 vs 619 vs 375), w którym dokonano charakterystyki chorych leczonych analizowanymi lekami	Fitzgerald T., Near A.M., Kim H. i in., Characteristics of New Biologic Users Among the Moderate-to-Severe Psoriasis Population-Retrospective Cohort Study Leveraging the Modernizing Medicine Data Services Database, Dermatol Ther (Heidelb) 2022, Mar;12(3):741-752.
<i>Fotiadou 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E. i in., Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives. Psoriasis: targets and therapy 2018, 8, 1.
<i>Fougerousse 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odnoszący się do badania retrospektywnego, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo GUS w okresie 16 tyg. u 194 chorych	Fougerousse A.C., Ghislain P.D., Reguiat Z. i in., Effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis under real-life conditions: a retrospective multicenter study, J Eur Acad Dermatol Venereol 2020, Oct;34(10):e644-e646
<i>Galluzzo 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło 52 chorych	Galluzzo M., Tofani L., Lombardo P. i in., Use of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			1 Year Real-Life Study, J Clin Med 2020, Jul 9;9(7):2170
<i>Ghislain 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odwołujący się do badania obserwacyjnego, w którym uczestniczyło 308 chorych w czasie 88 tyg.	Ghislain P.D., Failla V., Lambert J. i in., Effectiveness and tolerability of guselkumab in patients with psoriasis: A longitudinal Belgian retrospective multicenter study, JAAD Int. 2021, Jun 1;4:15-17
<i>Gisoni 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Gisoni P., Geat D., Pizzolato M. i in., State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis, Curr Opin Pharmacol 2019, Jun;46:90-99
<i>Gooderham 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Gooderham M.J., Papp K.A., Lynde C.W., Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders, J Eur Acad Dermatol Venereol 2018, Jul;32(7):1111-1119
<i>Gottlieb 2020</i>	Niewłaściwy komparator	Porównanie pośrednie (w tym MAIC) dla GUS vs IKS	Gottlieb A.B., Saure D., Wilhelm S. i in.; Indirect comparisons of ixekizumab versus three interleukin-23 p19 inhibitors in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis - efficacy findings up to week 12, J Dermatolog Treat 2022, Feb;33(1):54-61
<i>GUIDE (Eyerich 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania RCT, będącego badaniem trwającym. Nie opublikowano wyników	Eyerich K., Weisenseel P., Pinter A. in., IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE), BMJ Open 2021, Sep 13;11(9):e049822
<i>Hadeler 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Hadeler E., Mosca M., Hong J. i in., Advancements in biologic therapy for psoriasis: the IL-23 inhibitors, Current Dermatology Reports 2021, 10(1), 6-15.
<i>Hampton 2021</i>	Niewłaściwy komparator	Analiza MAIC dotycząca porównania GUS względem brodalumabu na podstawie badań przeprowadzonych u chorych uprzednio leczonych UST	Hampton P., Borg E., Hansen J.B. i in., Efficacy of Brodalumab and Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who are Inadequate Responders to Ustekinumab: A Matching Adjusted Indirect Comparison, Psoriasis (Auckl) 2021, Nov 3;11:123-131
<i>Hawkes 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące szlaku zapalnego IL23/T17	Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C. i in., Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis, J Immunol 2018, Sep 15;201(6):1605-1613
<i>IXORA-R (Blauvelt 2019)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane dotyczące porównania GUS względem IKS	Blauvelt A., Papp K., Gottlieb A. i in., IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial, Br J Dermatol 2020, Jun;182(6):1348-1358
<i>IXORA-R (Blauvelt 2021)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane dotyczące porównania GUS względem IKS	Blauvelt A., Leonardi C., Elewski B. i in., IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial, Br J Dermatol 2021, Jun;184(6):1047-1058
<i>Iznardo 2021</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące GUS, IKS i SEK opisane w ramach listu edytorskiego	Iznardo H., Vilarrasa E., López-Ferrer A. i in., Real-world drug survival of guselkumab, ixekizumab and secukinumab for psoriasis, Br J Dermatol 2021, Sep;185(3):660-662
<i>Jardin 2019_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny odnoszący się do porównania pośredniego GUS względem TIL	Du Jardin K. G., Hurtado P., Lange M. i in., PDG4 TILDRAKIZUMAB VERSUS GUSELKUMAB: A BUCHER INDIRECT COMPARISON, Value in Health 2019, 22, S597.
<i>Kotb 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca komentarz do wyników dla GUS uzyskanych dla okresu obserwacji wynoszącego do 5 lat na podstawie badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2	Kotb I., Evidence for the long-term efficacy and safety of guselkumab, Br J Dermatol 2021, Dec;185(6):1087-1088
<i>Lee 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Lee E.B., Amin M., Bhutani T., Emerging therapies in psoriasis: a systematic review, Cutis 2018, Mar;101(3S):5-9
<i>Lee 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja stanowiąca komentarz do badań dla GUS	Lee E.B., Wu J.J., Safety of long-term interleukin-23 inhibition in patients with psoriasis, Br J Dermatol 2019, May;180(5):977-978
<i>Lee 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odwołujący się do badania obserwacyjnego dotyczącego 12 chorych leczonych GUS oraz 19 chorych leczonych IKS	Lee E.B., Reynolds K.A., Pithadia D.J. i in., Drug survival of guselkumab for psoriasis in a real-world setting: a single-center retrospective chart review, J Dermatolog Treat 2020, Jun;31(4):342-343
<i>Li 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja opisujące badanie przedkliniczne dla IB112	Li L., Wu Z., Wu M. i in., a selective anti-IL23p19 monoclonal antibody, displays high efficacy in IL-23-induced psoriasiform dermatitis, Int Immunopharmacol 2020, Dec;89(Pt B):107008
<i>Light 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Light J.G., Su J.J., Feldman S.R., Clinical Utility of Guselkumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol 2021, Jan 15;14:55-63

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lopez-Sanchez 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	López-Sánchez C., Puig L., Guselkumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Immunotherapy</i> 2020, Apr;12(6):355-371
<i>Lytvyn 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odwołujący się do badania retrospektywnego, w którym uczestniczyło 264 chorych. Celem badania była ocena czasu przeżycia na jednym leku dla GUS	Lytvyn Y., Zaaroura H., Mufti A. i in., Drug survival of guselkumab in patients with plaque psoriasis: A 2 year retrospective, multicenter study, <i>JAAD Int</i> 2021, Jul 8;4:49-51
<i>Magdaleno-Tapia 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odwołujący się do badania obserwacyjnego, w którym uczestniczyło 32 chorych, u których dokonano zmiany leczenia z UST na GUS	Magdaleno-Tapia J., Santos-Alarcón S., Serra-Torres M.C. i in.; Switch from ustekinumab to guselkumab in patients with psoriasis in real clinical practice using the "minimal disease activity" parameter, <i>Dermatol Ther</i> 2022, Mar 24:e15470
<i>Malara 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 44 chorych	Malara G., Trifirò C., Bartolotta A. i in., Real-world effectiveness and safety of Guselkumab for the treatment of psoriasis: a 6-month prospective study in a series of psoriatic patients, <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2021, Jan;25(1):406-412
<i>Maliyar 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 89 chorych, z których 89% było leczonych GUS w dawce zgodnej z ChPL a pozostałych 11 chorych miało zwiększoną częstość podania leku w celu uzyskania lepszych wyników	Maliyar K., O'Toole A., Gooderham M.J., Long-Term Single Center Experience in Treating Plaque Psoriasis With Guselkumab, <i>J Cutan Med Surg</i> 2020, Nov/Dec;24(6):588-595
<i>Mease 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Mease P.J., Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis, <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 2015, 27 (2) (pp 127-133)
<i>Medina-Catalán 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 35 chorych	Medina-Catalán D., Riera P., Pagès-Puigdemont N. i in., A cohort study of guselkumab in the treatment of psoriasis refractory to previous biologic therapies: effectiveness, safety and adherence, <i>Int J Clin Pharm</i> 2022, Apr 5
<i>Megna 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Megna M., Balato A., Raimondo A. i in., Guselkumab for the treatment of psoriasis, <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2018, Mar 3:1-10
<i>Megna 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 23 chorych	Megna M., Fabbrocini G., Cinelli E. i in., Guselkumab in moderate to severe psoriasis in routine clinical care: an Italian 44-week real-life experience, <i>J</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Dermatolog Treat 2022, Mar;33(2):1074-1078
<i>Megna 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, jednoramienne, w którym uwzględniono wyniki 44 chorych poddanych terapii GUS w okresie 52 tyg.	Megna M., Potestio L., Ruggiero A. i in., Guselkumab is efficacious and safe in psoriasis patients who failed anti-IL17: a 52-week real-life study, J Dermatolog Treat 2022, Feb 7:1-5
<i>Michelucci 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 46 chorych	Michelucci A., Manzo Margiotta F., Panduri S. i in., A real-life experience as a proof of Guselkumab effectiveness and safety in patients with moderate to severe psoriasis, Dermatol Ther 2022, Apr;35(4):e15339
<i>Mikhaylov 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Mikhaylov D., Hashim P.W., Nektalova T., i in., Systemic Psoriasis Therapies and Comorbid Disease in Patients with Psoriasis: A Review of Potential Risks and Benefits, J Clin Aesthet Dermatol 2019, Jun;12(6):46-54
<i>NAVIGATE (Langley 2018)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie, które dotyczyło porównania GUS względem ustekinumabu (UST) u chorych uprzednio leczonych UST	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
<i>Nawas 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	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 2017, 22 (2) (pp 8-10)
<i>Nemoto 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT dotyczące oceny wzrastającej dawki GUS w porównaniu z PLC. W grupach zrandomizowanych do GUS w różnych dawkach było po 5 chorych	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 2018, Mar;178(3):689-696
<i>NIHR 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	NIHR HSRIC, Guselkumab for moderate to severe psoriasis (Structured abstract), Health Technology Assessment Database 2016
<i>Nogueira 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Nogueira M., Torres T., Guselkumab for the treatment of psoriasis - evidence to date, Drugs Context 2019, 8:212594
<i>Ohtsuki 2018</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania GUS względem PLC u chorych z Japonii	Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H. i in., Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study, J Dermatol 2018, Sep;45(9):1053-1062

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ORION (Ferris 2020)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania GUS względem PLC	Ferris L.K., Ott E., Jiang J. i in., Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study, <i>J Dermatolog Treat</i> 2020, Mar;31(2):152-159
<i>Paton 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Paton D.M., Guselkumab: human monoclonal antibody against interleukin-23 for moderate to severe psoriasis, <i>Drugs Today (Barc)</i> 2018, Mar;54(3):199-207
<i>Puig 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Puig L., The role of IL 23 in the treatment of psoriasis, <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2017, Jun;13(6):525-534
<i>Puig 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc wyników badań <i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2</i> przeprowadzona dla porównania subpopulacji osób deklarujących się jako Latynosi względem osób nie będących Latynosami	Puig L., Wu J.J., Gooderham M.J., i in., Consistent response to guselkumab treatment between Hispanic and non-Hispanic patients with psoriasis: an analysis from <i>VOYAGE 1</i> and <i>VOYAGE 2</i> , <i>J Dermatolog Treat</i> 2021, Aug;32(5):484-491
<i>Puig 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie zawierające odniesienia do metaanaliz i porównań pośrednich leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy, mające na celu omówienie stosowanych w nich metod analitycznych	Puig L., Meta-analysis and Indirect Comparisons: on Methods, Paradigms, and Biologic Treatments for Psoriasis, <i>Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)</i> 2021, Mar;112(3):203-215
<i>Radi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Radi G., Campanati A., Diotallevi F. i in., Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Psoriasis, <i>Curr Pharm Biotechnol</i> 2021, 22(1):7-31
<i>Reddy 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski	Reddy R., Pannu S., Fiumara K., i in., Efficacy of in-class interleukin-23 inhibitor switching: risankizumab following guselkumab failure in moderate-to-severe psoriasis treatment, <i>Br J Dermatol</i> 2021, Mar;184(3):559-561
<i>Reid 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Reid C., Cordingley L., Warren R.B. i in., Progress to Date in Advancing Stratified Medicine in Psoriasis, <i>Am J Clin Dermatol</i> 2020, Oct;21(5):619-626
<i>Rivera 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski dotyczący wyników badania <i>ECLIPSE</i> uzyskanych w podgrupie chorych z Hiszpanii	Rivera R., Martorell A., López A., i in., Maintenance of response following discontinuation of guselkumab and secukinumab in Spanish patients who participated in the <i>ECLIPSE</i> study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021, Jan;35(1):e65-e67
<i>Rodriguez Fernandez-Freire 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski	Rodriguez Fernandez-Freire L., Galán-Gutierrez M., Armario-Hita J.C., i in., Guselkumab: Short-term effectiveness



Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			and safety in real clinical practice, <i>Dermatol Ther</i> 2020, May;33(3):e13344
<i>Ruggiero 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym brało udział 13 chorych po niepowodzeniu leczenia UST	Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., i in., Efficacy and safety of guselkumab in psoriasis patients who failed ustekinumab and/or anti-interleukin-17 treatment: A real-life 52-week retrospective study, <i>Dermatol Ther</i> 2021, Jan;34(1):e14673
<i>Ruggiero 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odwołujący się do wcześniejszych wyników badania retrospektywnego, opisanego w publikacji <i>Ruggiero 2021</i>	Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., i in., Guselkumab and risankizumab for psoriasis: a 44-week indirect real-life comparison, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021, Oct;85(4):1028-1030
<i>Ruggiero 2021c</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne dotyczące porównania GUS względem RIS u 68 chorych	Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., i in., Real world practice indirect comparison between guselkumab and risankizumab: Results from an Italian retrospective study, <i>Dermatol Ther</i> 2022, Jan;35(1):e15214
<i>Ruggiero 2021d</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym porównywano GUS względem RIS i TIL u łącznie 34 chorych (20 w grupie GUS, 8 w grupie RIS i 6 w grupie TIL)	Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., i in., Anti-interleukin-23 for psoriasis in elderly patients: guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in real-world practice, <i>Clin Exp Dermatol</i> , 2022 Mar;47(3):561-567
<i>Ruiz-Villaverde 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 87 chorych	Ruiz-Villaverde R., Rodriguez-Fernandez-Freire L., Armario-Hita J.C., Guselkumab: Mid-term effectiveness, drug survival, and safety in real clinical practice, <i>Dermatol Ther</i> 2021, Mar;34(2):e14798
<i>Ruiz-Villaverde 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyło 87 chorych analizowanych w podziale na tych, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz tych, którzy wykazali się wyjątkowo wysoką odpowiedzią na leczenie	Ruiz-Villaverde R., Rodriguez-Fernandez-Freire L., Armario-Hita J.C., Super responders to guselkumab treatment in moderate-to-severe psoriasis: a real clinical practice pilot series, <i>Int J Dermatol</i> 2021, Nov 3
<i>Sbidian 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, dla którego opublikowano zaktualizowaną wersję ( <i>Sbidian 2021</i> )	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2017, 12:CD011535
<i>Sbidian 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, dla którego opublikowano zaktualizowaną wersję ( <i>Sbidian 2021</i> )	Sbidian E., Chaimani A., Afach S. i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020, Jan 9;1(1):CD011535
<i>Schadler 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Schadler E.D., Ortel B., Mehlis S.L., Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis, <i>Dis Mon</i> 2019, Mar;65(3):51-90

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Schwensen 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odnoszący się do badania obserwacyjnego, w którym uczestniczyło 50 chorych w czasie maks. 18 m-cy	Schwensen J.F.B., Nielsen V.W., Nissen C.V. i in., Effectiveness and safety of guselkumab in 50 patients with moderate to severe plaque psoriasis who had previously been treated with other biologics: a retrospective real-world evidence study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021, May;35(5):e341-e343
<i>Seidl 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 74 chorych	Seidl U., Pinter A., Wilsmann-Theis D., i in., Absolute Psoriasis Area and Severity Index as a valuable marker to determine initial treatment response in psoriasis patients treated with guselkumab in routine clinical care, <i>Dermatol Ther</i> 2022, Jan;35(1):e15193
<i>Snast 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym uczestniczyło 34 chorych	Snast I., Sherman S., Holzman R. i in., Real-life experience of guselkumab in patients with psoriasis, <i>Dermatol Ther</i> 2020, Nov;33(6):e13964
<i>Sofen 2014</i>	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	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, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2014, Apr;133(4):1032-40
<i>Tausend 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	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, <i>Journal of Cutaneous Medicine and Surgery</i> 2014, 18 (3) (pp 156-169)
<i>Tokuyama 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Tokuyama M., Mabuchi T., New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis, <i>Int J Mol Sci</i> 2020, Oct 11;21(20):7488
<i>Tonini 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Tonini A., Gualtieri B., Panduri S., i in., A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents, <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2018, Feb;18(2):135-148
<i>Torres 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące czasu przetrwania na jednym leku (ang. <i>drug survival analysis</i> ). Badanie nie zawiera wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w PICOS	Torres T., Puig L., Vender R., i in., Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study, <i>Am J Clin Dermatol</i> 2021, Jul;22(4):567-579

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Tsai 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Tsai Y.C., Tsai T.F., A review of clinical trials of biologic agents and small molecules for psoriasis in Asian subjects, <i>G Ital Dermatol Venereol</i> 2016, Aug;151(4):412-31
<i>VOYAGE 1 (Costanzo 2021)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny odnoszący się do wyników badania <i>VOYAGE 1</i> , w którym przeanalizowano charakterystyki początkowe chorych w zależności od uzyskiwanych w czasie 252 tygodni efektów zdrowotnych	Costanzo A., Conrad C., Gramiccia T. i in., Maintenance of complete skin clearance throughout 3 years of continuous guselkumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis: A post hoc analysis of 5-year data from the <i>VOYAGE 1</i> trial, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021, 85(3), AB108
<i>VOYAGE 1 (Griffiths 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>VOYAGE 1</i> zawierająca wyniki dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 100 tyg. W analizie wykorzystano źródła zawierające wyniki do 252 tygodni	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 <i>VOYAGE 1</i> Trial Through Two Years, <i>J Drugs Dermatol</i> 2018, Aug 1;17(8):826-832, PMID: 30124721.
<i>VOYAGE 1 (Griffiths 2019)_poster</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>VOYAGE 1</i> zawierająca wyniki dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 156 tyg. W analizie wykorzystano źródła zawierające wyniki do 252 tygodni	Griffiths C., Papp K., Song M. i in., Maintenance of Response With Guselkumab for up to 3 Years' Treatment in the Phase 3 <i>VOYAGE 1</i> Trial of Patients With Plaque Psoriasis, <i>SKIN The Journal of Cutaneous Medicine</i> 2018, 2, S90.
<i>VOYAGE 1 (Griffiths 2021a)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>VOYAGE 1</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 252 tygodnie. Wyniki uzyskane w skali PSSD przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej	Griffiths C. E., Blauvelt A., Han C. i in., Achieving and maintaining long-term optimal improvements in patient-reported symptoms, signs, and quality of life among patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: 5-year data from <i>VOYAGE 1</i> , <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021, 85(3), AB127.
<i>VOYAGE 1 (Li 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca analizy ekonomicznej dotyczącej utraty produktywności w pracy i związanych z tym pośrednich kosztów	Li N., Teeple A., Muser E., i in., Work/study productivity gain and associated indirect cost savings with guselkumab compared with adalimumab in moderate-to-severe psoriasis: results from the <i>VOYAGE 1</i> study, <i>J Dermatolog Treat</i> 2022, Feb;33(1):278-283
<i>VOYAGE 1 (Puig 2021)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania <i>VOYAGE 1</i> dla okresu obserwacji wynoszącego 252 tygodnie. Wyniki uzyskane w skali PASI przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej	Puig L., Strober B., Tsai T. F. i in., Improvement in absolute psoriasis area and severity index through 5 years of continuous treatment with guselkumab in the <i>VOYAGE 1</i> trial, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021, 85(3), AB154.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Mease 2021)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający długookresowe wyniki badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2, które przedstawiono w analizie na podstawie publikacji pełnotekstowych	Mease P., Foley P., Reich K. i in.; Targeted Safety Analyses of Guselkumab (TREMIFYA®): Long-term Results from Randomized Clinical Trials in Patients with Active Psoriatic Arthritis and Moderate to Severe Psoriasis [abstract], Arthritis Rheumatol 2021; 73 (suppl 10)
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Gordon 2019)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja odnosząca się do wyników uzyskanych w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2, w której przedstawiono wyniki oceny korelacji odpowiedzi PASI z punktami końcowymi raportowanymi przez chorych, w czasie 16 tyg. bez odniesienia do przydziału chorych do grup GUS i ADA	Gordon K. B., Han C., Li S. i in., Correlation of Physician-Assessed Psoriasis Area and Severity Index scores with patient-reported Psoriasis Symptoms and Signs Diary scores among patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies, Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2019, 4(3), 147-152.
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2019)	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 przeprowadzona dla porównania subpopulacji Azjatów względem osób innych niż Azjaci	Reich K., Song M., Li S. i in., Consistent responses with guselkumab treatment in Asian and non-Asian patients with psoriasis: An analysis from VOYAGE 1 and VOYAGE 2, J Dermatol 2019, Dec;46(12):1141-1152
VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2020)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca skumulowane wyniki badań VOYAGE 1 i 2 w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata (156 tyg.). W analizie przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (5 lat). Autorzy publikacji zawierającej wyniki dla 5 lat, VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021), wskazali, że wyniki były spójne z tymi w krótszym okresie obserwacji i odwołali się do niniejszej publikacji	Reich K., Griffiths C.E.M., Gordon K.B. i in., Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials, J Am Acad Dermatol 2020, Apr;82(4):936-945
VOYAGE 2 (Armstrong 2021b)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania VOYAGE 2 dla okresu obserwacji wynoszącego 252 tygodnie. Wyniki uzyskane w skali PSSD przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej	Armstrong A. W., Gordon K. B., Spelman L. i in., Maintaining long-term improvements in patient-reported symptoms, signs, and quality of life among patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with guselkumab: VOYAGE 2, 5-year data. Journal of the American Academy of Dermatology 2021, 85(3), AB167.
VOYAGE 2 (Reich 2020)	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki badania VOYAGE 2 dla 4 lat (204 tyg.). W analizie uwzględniono wyniki w dłuższym okresie	Reich K., Armstrong A.W., Foley P. i in., Maintenance of Response Through up to 4 Years of Continuous Guselkumab Treatment of Psoriasis in the VOYAGE 2

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		obserwacji, tj. dla 5 lat (252 tyg.)	Phase 3 Study, Am J Clin Dermatol 2020, Dec;21(6):881-890
<i>VOYAGE 2 (Reich 2021_poster)</i>	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny, w którym nie przedstawiono danych innych niż w publikacji pełnotekstowej <i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)</i> , na podstawie której przedstawiono wyniki skuteczności GUS w czasie 5 lat w ramach niniejszej analizy	Reich K., Gordon K. B., Foley P. i in., Sustained improvement in general health-related quality of life and work productivity in patients with moderate to severe psoriasis treated with guselkumab: 5-year data from clinical trial VOYAGE 2, American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience (AAD VMX) 2021; April 23–25, 85(3), AB174.
<i>Wan 2020</i>	Niewłaściwy komparator	Omówienie badania <i>ECLIPSE</i> dotyczącego porównania GUS względem SEK	Wan M.T., Takeshita J., Guselkumab vs. secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal, Br J Dermatol 2021, Feb;184(2):259-260
<i>Wechter 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Wechter T., Cline A., Feldman S.R., Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab, Ther Clin Risk Manag 2018, Aug 22;14:1489-1497
<i>X-PLORE (Gordon 2015)</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, dotyczące porównania GUS względem ADA i PLC, w którym dawkowanie GUS było niezgodne z ChPL (brak dawki w 4. tygodniu)	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
<i>Xu 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja oparta na danych z bazy danych osób ubezpieczonych, na podstawie których dokonano analizy przestrzegania przez nich zasad leczenia podczas stosowania leczenia biologicznego (ang. adherence) oraz jej trwałości. Badanie nie zawiera wyników dla punktów końcowych zdefiniowanych w PICOS	Xu C., Teeple A., Wu B. in., Drug Adherence and Persistence of Patients with Moderate to Severe Psoriasis Treated with Biologic Medications in a US Commercially Insured Population, Dermatology 2021, Oct 28:1-10
<i>Yang 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	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
<i>Yiu 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Yiu Z.Z.N., Warren R.B., Guselkumab for psoriasis: A critical appraisal of Phase III studies, Immunotherapy 2018, 10 (1) (pp 67-75)
<i>Yiu 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja stanowiąca komentarz do badań dla GUS	Yiu Z.Z.N., Repurposing existing trial data to infer relative efficacy of biologics: guselkumab vs. ustekinumab for psoriasis, Br J Dermatol 2020, Aug;183(2):202-203

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Youn 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badań <i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2</i> uzyskanych w subpopulacji chorych z Korei	Youn S.W., Yu D.Y., Kim T.Y. i in., Efficacy and safety of guselkumab compared with placebo and adalimumab in Korean patients with moderate-to-severe psoriasis: post-hoc analysis from the phase III, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled <i>VOYAGE 1/2</i> trials, <i>J Dermatolog Treat</i> 2022, Feb;33(1):535-541
<i>Zhu 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski dotyczący omówienia wyników badań <i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2</i> w zakresie immunogenności GUS	Zhu Y., Marini J.C., Song M. i in., Immunogenicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, <i>J Invest Dermatol</i> 2019, Aug;139(8):1830-1834.e6
<i>Zhuang 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, fazy I, w którym zdrowi uczestnicy oraz chorzy na łuszczycę otrzymali pojedynczą dawkę leku. Poniżej 10 chorych w każdej z grup	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, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2016, Nov;72(11):1303-1310
<i>Zhuang 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 53 chorych z populacji chińskiej	Zhuang J.Y., Li J.S., Zhong Y.Q. i in., Evaluation of short-term (16-week) effectiveness and safety of guselkumab in patients with psoriasis: A prospective real-life study on the Chinese population, <i>Dermatol Ther</i> 2021, Sep;34(5):e15054

## 16.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 65.  
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 66.  
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
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
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

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 obniżyć 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



**Tabela 67.**  
**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?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 68.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 69.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
		..... (max. ****)

2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 70.**
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>		<b>Suma</b>
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	..... (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	..... (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 71.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
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. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
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. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacja) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 72.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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



## 16.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 75.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdział 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 4.- 6. oraz 8 - 9
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.6.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 3.4., 16.3., 16.4.
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., 16.9.
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 / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 16.7.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 16.7.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 16.7.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 16.7.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 16.7.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 16.7.

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 16.7.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 16.7.
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 4. – 10.
9.	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. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 11.



## 17. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	31
<b>Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy bezpośrednio porównujących GUS względem ADA .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabela 3. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....</b>	<b>49</b>
Tabela 5. Ocena homogeniczności badań <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i> .....	65
<b>Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i> wg zaleceń Cochrane .....</b>	<b>71</b>
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	74
<b>Tabela 8. 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 na początku badania.....</b>	<b>82</b>
<b>Tabela 9. 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 na początku badania.....</b>	<b>85</b>
<b>Tabela 10. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali IGA.....</b>	<b>88</b>
<b>Tabela 11. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali ss-IGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 12. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali f-PGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem .....</b>	<b>96</b>
<b>Tabela 13. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali hf-PGA w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem .....</b>	<b>98</b>

<b>Tabela 14. Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 15. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali NAPI w czasie 24 tygodni leczenia w populacji ogółem .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 16. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem .....</b>	<b>101</b>
<b>Tabela 17. 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 .....</b>	<b>102</b>
<b>Tabela 18 Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku w poszczególnych domenach skali DLQI w czasie 24 tygodni leczenia z 3 lub 6 punktów do 0 punktów .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabela 19. Odsetek chorych, którzy w 24*. tygodniu uzyskali wynik 0/1 w skali DLQI na podstawie odpowiedzi w skali PASI, punktacji IGA oraz PSSD .....</b>	<b>107</b>
<b>Tabela 20. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PSSD w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia .....</b>	<b>109</b>
<b>Tabela 21. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSSD w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia .....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 22. Wynik w skali SF-36w czasie 16 oraz 24 tygodni leczenia w populacji ogółem.....</b>	<b>115</b>
<b>Tabela 23. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali HADS w czasie 16 i 24 tygodni leczenia .....</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 24. Ocena nasilenia poziomu lęku i depresji na podstawie skali HADS w czasie 16 i 24 tygodni leczenia .....</b>	<b>117</b>
<b>Tabela 25. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w poszczególnych domenach skali WLQ w czasie 24 tygodni leczenia.....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 26. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>121</b>

---

<b>Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 29. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 30. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>139</b>
<b>Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>140</b>
<b>Tabela 32. Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem TIL.....</b>	<b>145</b>
<b>Tabela 33. Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem ADA .....</b>	<b>150</b>
<b>Tabela 34. Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem INF .....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 35. Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem ETA.....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 36. Wyniki z opublikowanych NMA dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem CERT .....</b>	<b>156</b>
<b>Tabela 37. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>181</b>
<b>Tabela 38. Ocena bezpieczeństwa GUS w czasie 264 tygodni na podstawie badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2.....</b>	<b>184</b>
<b>Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>187</b>
<b>Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych GUS na 100 pacjentolat w czasie 264 tygodni w podziale na kolejne lata leczenia na podstawie badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2.....</b>	<b>189</b>
<b>Tabela 41. Zmiana wyniku PASI względem wartości początkowej w czasie leczenia GUS</b>	<b>206</b>
<b>Tabela 42. Częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 90 i PASI 100 w 28. tygodniu obserwacji, podgrupa chorych z lub bez ŁZS .....</b>	<b>208</b>

---

Tabela 43. Wyniki analizy dwuwariantowej i wielowariantowej czynników związanych z PASI 90 i PASI ≤ 2 w 24 tygodniu obserwacji (wpływ na odpowiedź PASI 90 i PASI ≤ 2) .....	228
Tabela 44. Odpowiedź na leczenie GUS w czasie 24 tygodni w zależności od wcześniejszej terapii biologicznej.....	228
<b>Tabela 45. Analiza jednoczynnikowa predyktorów odpowiedzi PASI 75 na podstawie badania <i>Hung 2021</i> .....</b>	<b>232</b>
<b>Tabela 46. Związek różnych klas wcześniej stosowanych leków biologicznych z odpowiedzią PASI 75.....</b>	<b>235</b>
<b>Tabela 47. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 28 tygodni .....</b>	<b>237</b>
<b>Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia w czasie 28 tygodni .....</b>	<b>238</b>
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni.....	240
Tabela 50. Częstość występowania zgonów oraz ciężkich zakażeń w zależności od zastosowanego leczenia biologicznego .....	242
Tabela 51. Analiza ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń wśród chorych rozpoczynających leczenie biologiczne z wykorzystaniem wyników dwóch modeli statystycznych .....	244
<b>Tabela 52. Analiza ryzyka ciężkich zakażeń podczas stosowania leków biologicznych na podstawie wyników modelu IPTW Coxa – analiza w podgrupach .....</b>	<b>244</b>
<b>Tabela 53. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem .....</b>	<b>250</b>
<b>Tabela 54. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem .....</b>	<b>258</b>
<b>Tabela 55. Lista istotnych potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji.....</b>	<b>262</b>

<b>Tabela 56. Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych guselkumabem, adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol i tyldrakizumabem w ramach badań klinicznych oraz zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek....</b>	<b>272</b>
Tabela 57 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla guselkumabu w populacji docelowej .....	320
<b>Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>321</b>
Tabela 59. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	321
<b>Tabela 60 Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ....</b>	<b>323</b>
<b>Tabela 61 Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....</b>	<b>334</b>
<b>Tabela 62. Dane demograficzne – badanie <i>Penso 2021</i>.....</b>	<b>362</b>
Tabela 63. Dane demograficzne populacji przed dopasowaniem z badań <i>VOYAGE 1</i> i <i>VOYAGE 2</i> oraz <i>reSURFACE-1</i> i <i>reSURFACE-2</i> .....	368
Tabela 64. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	368
Tabela 65. Kryteria Cook.....	383
Tabela 66. Skala AMSTAR 2.....	383
Tabela 67. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	385
Tabela 68. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	385
Tabela 69. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	385
Tabela 70. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	386
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	388

---

Tabela 72. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	389
Tabela 73. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	390
Tabela 74. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	390
Tabela 75. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	391

---

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	35
Rysunek 2. Schemat badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 .....	38
<b>Rysunek 3 Liczba chorych, u których odnotowano redukcję wyniku w skali DLQI o co najmniej 4, 5 lub 6 punktów w skali DLQI względem wartości początkowych w czasie 24 tygodni .....</b>	<b>104</b>
<b>Rysunek 4. Średnia zmiana wyniku WLQ względem wartości początkowych w badaniu VOYAGE 2 w czasie 24 tygodni.....</b>	<b>119</b>
Rysunek 5. Schemat badania VOYAGE 2 .....	132
Rysunek 6. Częstość utrzymania odpowiedzi PASI 90 wśród chorych ponownie zrandomizowanych w 28. tygodniu, wyniki dla 28.-72. tygodnia.....	134
Rysunek 7. Mediana PASI 90, wyniki dla 28.-72. tygodnia.....	135
Rysunek 8. Częstość ponownego osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 wśród chorych ponownie leczonych GUS, wyniki dla 28.-72. tygodnia.....	136
Rysunek 9. Częstość występowania wyniku IGA=0/1, wyniki dla 28.-72. tygodnia .....	137
Rysunek 10. Porównanie częstości występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 28. tygodnia terapii u chorych leczonych GUS oraz TIL 100 mg ..	147
Rysunek 11 Porównanie częstości występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 28. tygodnia terapii u chorych leczonych GUS oraz TIL 200 mg ..	147
Rysunek 12 Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75, 90 i 100 dla porównania GUS i TIL 100 mg w czasie 12. i 28. tygodni .....	148
Rysunek 13 Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75, 90 i 100 dla porównania GUS i TIL 200 mg w czasie 12. i 28. tygodni .....	149
<b>Rysunek 14. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 204 tygodnia .....</b>	<b>158</b>

---

<b>Rysunek 15. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia .....</b>	<b>160</b>
<b>Rysunek 16. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych .....</b>	<b>160</b>
<b>Rysunek 17. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia .....</b>	<b>161</b>
<b>Rysunek 18. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia .....</b>	<b>162</b>
<b>Rysunek 19. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych .....</b>	<b>162</b>
<b>Rysunek 20. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia .....</b>	<b>163</b>
<b>Rysunek 21. Liczba chorych, u których odnotowano osiągnięcie bezwzględnych wyników oceny w skali PASI w badaniu VOYAGE 1, wyniki w 252 tygodniu .....</b>	<b>164</b>
<b>Rysunek 22. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia.....</b>	<b>165</b>
<b>Rysunek 23. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych .....</b>	<b>165</b>
<b>Rysunek 24. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia.....</b>	<b>166</b>
<b>Rysunek 25. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia.....</b>	<b>167</b>

---



---

<b>Rysunek 26. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych .....</b>	<b>168</b>
<b>Rysunek 27. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia.....</b>	<b>168</b>
<b>Rysunek 28. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź DLQI 0/1 w badaniu VOYAGE 1, wyniki od 100. do 252. tygodnia .....</b>	<b>169</b>
<b>Rysunek 29. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź DLQI 0/1 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia .....</b>	<b>170</b>
<b>Rysunek 30. Liczba chorych z wynikiem w skali objawów podmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki od 100. do 252. tygodnia...171</b>	
<b>Rysunek 31. Liczba chorych z wynikiem w skali objawów przedmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia...172</b>	
<b>Rysunek 32. Liczba chorych z wynikiem w skali objawów przedmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 1, wyniki od 100. do 252. tygodnia...173</b>	
<b>Rysunek 33. Liczba chorych z wynikiem w skali objawów przedmiotowych PSSD wynoszący 0 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia...174</b>	
<b>Rysunek 34. Liczba chorych, u których odnotowano <math>\geq 5</math> pkt. poprawę w SF-36 (komponent zdrowia fizycznego) w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia .....</b>	<b>175</b>
<b>Rysunek 35. Liczba chorych, u których odnotowano <math>\geq 5</math> pkt. poprawę w SF-36 w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia .....</b>	<b>176</b>
<b>Rysunek 36. Liczba chorych, u których odnotowano wynik w skali HADS-A <math>&lt; 8</math> (brak lęku) w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia .....</b>	<b>177</b>
<b>Rysunek 37. Liczba chorych, u których odnotowano wynik w skali HADS-A <math>&lt; 8</math> (brak depresji) w badaniu VOYAGE 2, wyniki od 100. do 252. tygodnia .....</b>	<b>178</b>

---

<b>Rysunek 38. Średnia zmiana wyniku WLQ względem wartości początkowych w badaniu VOYAGE 2 w czasie 252 tygodni.....</b>	<b>179</b>
Rysunek 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na 100 pacjentolat na rok*, wyniki do 264 tygodnia .....	190
Rysunek 40. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, dane dla 52.-160. tygodnia.....	192
Rysunek 41. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, dane dla 48.-144. tygodnia .....	193
Rysunek 42. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90, dane dla 48.-144. tygodnia .....	195
Rysunek 43. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, dane dla 96 tygodni .....	196
Rysunek 44. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90, dane dla 96 tygodni .....	197
Rysunek 45. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90, dane dla 98 tygodni.....	198
Rysunek 46. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 100 mg, dane dla 28.-244. tygodnia.....	199
Rysunek 47. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 200 mg, dane dla 28.-244. tygodnia.....	200
Rysunek 48. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie ETA→TIL 200 mg, dane dla 28.-244. tygodnia .....	201
Rysunek 49. Odsetek chorych leczonych guselkumabem, którzy uzyskali bezwzględny wynik PASI ≤5, PASI ≤3 lub PASI ≤1 w czasie 26 tygodni .....	206
Rysunek 50. Częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedź PASI 75, PASI 90 lub PASI 100 w 28. tygodniu, wyniki dla populacji ogólnej oraz podgrup chorych* .....	207
Rysunek 51. Częstość występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 28 tygodni, wyniki dla populacji ogólnej oraz w podgrupach chorych z BMI <25 i BMI >30 .....	209

<b>Rysunek 52. Częstość występowania wyniku PGA (0-4) dla specyficznych zajętych przez łuszczycę obszarów ciała chorych, wyniki do 28. tygodnia*</b> .....	211
<b>Rysunek 53. Częstość osiągnięcia przez chorych ustalonych średnich wyników DLQI w czasie 28 tygodni*</b> .....	212
<b>Rysunek 54. Średni wynik kwestionariusza DLQI (95% CI), wyniki dla początku badania oraz 16. i 28. tygodnia*</b> .....	213
<b>Rysunek 55. Częstość występowania określonych średnich wyników DLQI dla specyficznych zajętych przez łuszczycę obszarów ciała chorych, wyniki do 28. tygodnia*</b> .....	214
<b>Rysunek 56. Średni wynik PSSD (95% CI), wyniki dla początku badania i w 28. tygodnia</b> .....	215
<b>Rysunek 57. Średni wyniki PSSD dla domen „świad”, „ból” i „złuszczenie”, wyniki dla początku badania i 28. tygodnia*</b> .....	216
<b>Rysunek 58. Częstość osiągnięcia przez chorych DLQI ≤1 lub &gt;1 (chorzy z wynikiem PSSD=0 dla poszczególnych domen), wyniki w 28. tygodniu*</b> .....	217
<b>Rysunek 59. Średnia zmiana wyniku w skali PASI w czasie 60 tygodni</b> .....	219
<b>Rysunek 60. Częstość występowania wyniku PASI ≤3 w czasie 60 tygodni</b> .....	220
<b>Rysunek 61. Częstość występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w czasie 60 tygodni*</b> .....	220
<b>Rysunek 62. Średnia zmiana wyniku w skali NAPSİ w czasie 60 tygodni</b> .....	222
<b>Rysunek 63. Średnia poprawa wyniku w skali PASI w 16. i 24. tyg. leczenia</b> .....	224
<b>Rysunek 64. Odsetek chorych z PASI ≤ 4 lub PASI ≤ 2 w 16. i 24. tyg. leczenia</b> .....	225
<b>Rysunek 65. Odsetek chorych z PASI ≤ 4 lub PASI ≤ 2 w 16. i 24. tyg. leczenia – wyniki analizy z wykorzystaniem NRI</b> .....	225
<b>Rysunek 66. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 i PASI 100 w 16. i 24. tyg. leczenia</b> .....	226

---

<b>Rysunek 67. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 i PASI 100 w 16. i 24. tyg. leczenia – wyniki analizy z wykorzystaniem NRI .....</b>	<b>227</b>
<b>Rysunek 68. Średnia poprawa wyniku w skali BSA, PGA oraz DLQI w 16. i 24. tyg. leczenia .....</b>	<b>229</b>
<b>Rysunek 69. Średnia poprawa wyniku w skali DLQI w 16. i 24. tyg. leczenia.....</b>	<b>230</b>
<b>Rysunek 70. Skuteczność guselkumabu u chorych z łuszczycą w zakresie uzyskania odpowiedzi PASI 75 i 90 w czasie 36 tygodni leczenia .....</b>	<b>231</b>
<b>Rysunek 71. Odpowiedź w skali PASI 75 po analizie wieloczynnikowej w czasie 36 tygodni w zależności od liczby wcześniejszych terapii biologicznych oraz masy ciała chorych. ....</b>	<b>234</b>
Rysunek 72. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 po 16 tygodniach leczenia .....	309
Rysunek 73. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 po 24 tygodniach leczenia .....	309
Rysunek 74. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 po 16 tygodniach leczenia .....	309
Rysunek 75. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 po 24 tygodniach leczenia .....	310
Rysunek 76. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 po 16 tygodniach leczenia .....	310
Rysunek 77. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 po 24 tygodniach leczenia .....	310
Rysunek 78. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia .....	310
Rysunek 79. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia .....	311

---

---

Rysunek 80. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 16 tygodniach leczenia .....	311
Rysunek 81. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali IGA po 24 tygodniach leczenia .....	311
Rysunek 82. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali ss-IGA (chorzy z wynikiem $\geq 2$ ss-IGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia.....	311
Rysunek 83. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali ss-IGA (chorzy z wynikiem $\geq 2$ ss-IGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia.....	312
Rysunek 84. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali f-PGA ( chorzy z wynikiem $\geq 2$ f-PGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia.....	312
Rysunek 85. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali f-PGA ( chorzy z wynikiem $\geq 2$ f-PGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia.....	312
Rysunek 86. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali hf-PGA ( chorzy z wynikiem $\geq 2$ hf-PGA na początku badania) po 16 tygodniach leczenia.....	312
Rysunek 87. Liczba chorych, u których odnotowano wynik 0/1 w skali hf-PGA ( chorzy z wynikiem $\geq 2$ hf-PGA na początku badania) po 24 tygodniach leczenia.....	313
Rysunek 88. Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSI po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem .....	313
Rysunek 89. Procentowa poprawa wyniku względem wartości początkowych w skali NAPSI po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem .....	313
Rysunek 90. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	313
Rysunek 91. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	314
Rysunek 92. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....	314

---

---

Rysunek 93. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....	314
Rysunek 94. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów podmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	314
Rysunek 95. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów podmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....	314
Rysunek 96. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów przedmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....	315
Rysunek 97. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali objawów przedmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....	315
Rysunek 98. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....	315
Rysunek 99. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów podmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem.....	315
Rysunek 100. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD po 16 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem .....	316
Rysunek 101. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali objawów przedmiotowych PSSD po 24 tygodniach leczenia (parametr MD) – populacja ogółem .....	316
<b>Rysunek 102. Liczba chorych, u których wystąpił zgon w czasie 48 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....</b>	<b>316</b>

---

- 
- Rysunek 103. Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....317**
- Rysunek 104. Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (ciężkie zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....317**
- Rysunek 105. Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....317**
- Rysunek 106. Liczba chorych, u których wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....317**
- Rysunek 107. Liczba chorych, u których wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, wymagające terapii (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....318**
- Rysunek 108. Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli, (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....318**
- Rysunek 109. Liczba chorych, u których wystąpiło zapalenie górnych dróg oddechowych (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem.....318**
- Rysunek 110. 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.....318**
- Rysunek 111. Liczba chorych, u których wystąpił NMSC nieczerniakowy rak skóry (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....319**
- Rysunek 112. Liczba chorych, u których wystąpił ból głowy (zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....319**
-

---

**Rysunek 113. Liczba chorych, u których wystąpiło MACE (zdarzenie niepożądane)  
w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) – populacja ogółem .....319**

**Rysunek 114. Liczba chorych, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia  
(zdarzenie niepożądane) w czasie 16 tygodni leczenia (parametr RD) –  
populacja ogółem .....319**



## 19. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>AOTMiT 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod</i> , <a href="https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20klinicznych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20prze%C4%85d%20i%20opis%20zastosowanych%20metod.pdf">https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20klinicznych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20prze%C4%85d%20i%20opis%20zastosowanych%20metod.pdf</a> (data dostępu: 31.05.2022 r.)
<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	Analiza problemu decyzyjnego, Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
<i>Armstrong 2017</i>	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, <i>J Dermatolog Treat.</i> 2017 Aug 11:1-31
<i>Augustin 2020</i>	Augustin M., Lambert J., Zema C., i in., <i>Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis</i> , <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7557488/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7557488/</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>Basra 2015</i>	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, <i>Dermatology</i> 2015, 230: 27-33
<i>Bożek 2016</i>	Bożek A., Reich A., <i>W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?</i> , <i>Forum Dermatologicum</i> 2016, tom 2, nr 1, 6–11
<i>CADTH 2018</i>	CADTH, Clinical Review Report: Guselkumab (Tremfya): (Janssen Inc.): Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy [Internet]. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534046/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534046/</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>ChPL Tremfya®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf</a> , (data dostępu: 09.03.2022 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>Diels 2020</i>	Diels J., Thilakarathne P., Cameron C. i in., Adjusted treatment COMPArisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis, <i>Br J Dermatol.</i> 2020, 183(2): 276-284
<i>EMA 2004</i>	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis, 2004 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>Feldman 2005</i>	Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M. i in., Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial, <i>Br J Dermatol</i> 2005, 152(5): 954-60.
<i>Higgins 2022</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3. Cochrane, 2022. <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> (data dostępu: 16.05.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
<i>Kaszuba 2016</i>	Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A.: <i>Łuszczycyca, [w:] Dermatologia geriatryczna</i> pod red. A. Kaszuby, J. Szepietowskiego, Z. Adamskiego. T. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202
<i>Langley 2015</i>	Langley R.G.B, Feldman S.R., Nyirady J. i in., The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , Volume 26, 2015 - Issue 1, <a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2013.865009?scroll=top&amp;needAccess=true">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2013.865009?scroll=top&amp;needAccess=true</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>Lerner 2001</i>	Lerner D., Amick B.C., Rogers W.H., i in., The Work Limitations Questionnaire, <i>MEDICAL CARE</i> Volume 39, Number 1, pp 72–85, 2001
<i>Medexpress 2022</i>	Medexpress, Debata Medexpressu: Łuszczycyca plackowata, 2022, <a href="https://www.medexpress.pl/debata-medexpressu-luszczycyca-plackowata/84129">https://www.medexpress.pl/debata-medexpressu-luszczycyca-plackowata/84129</a> (data dostępu: 04.04.2022 r.)
<i>Monica 2020</i>	Monica M., Rolska-Wójcik P., Czok K., Szalańska M., <i>Raport systemowy TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE wpływ choroby na pacjentów, opiekunów oraz społeczeństwo</i> , 2020
<i>PCS</i>	Physical Component Summary; <a href="http://www.wbc.poznan.pl/Content/232756/index.pdf">http://www.wbc.poznan.pl/Content/232756/index.pdf</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>PRISMA</i>	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> 2009, 151: 264–269
<i>RECIST</i>	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A. i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
<i>Skala NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>Tylka 2009</i>	Tylka J., Piotrowicz R., <i>Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska</i> . <i>Kardiol Pol</i> 2009; 67: 1166-1169
<i>Ustawa o refundacji</i>	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
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 26.05.2022 r.)
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Przeglądy systematyczne</i>	
<i>Al-Hammadi 2021</i>	Al-Hammadi A., Ruszczak Z., Magariños G. i in., Intermittent use of biologic agents for the treatment of psoriasis in adults, J Eur Acad Dermatol Venereol 2021, Feb;35(2):360-367.
<i>Amin 2017</i>	Amin M., Darji K., No D.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
<i>Armstrong 2020b</i>	Armstrong A.W., Puig L., Joshi A. i in., Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis, JAMA Dermatol 2020, Mar 1;156(3):258-269
<i>Armstrong 2021</i>	Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A. i in., Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2021, Jun;11(3):885-905
<i>Armstrong 2022</i>	Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A. i in., Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2022, Jan;12(1):167-184
<i>Bai 2019</i>	Bai F., Li G.G., Liu Q. i in., Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, J Immunol Res 2019, Sep 10;2019:2546161
<i>Bilal 2018</i>	Bilal J., Berlinberg A., Bhattacharjee S. i in., Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat. 2018 Sep;29(6):569-578. doi: 10.1080/09546634.2017.1422591. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29532693.
<i>Blauvelt 2022</i>	Blauvelt A., Gooderham M., Griffiths C.E.M. i in., Cumulative Clinical Benefits of Biologics in the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis over 1 Year: a Network Meta-Analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2022, Mar;12(3):727-740
<i>Cameron 2019</i>	Cameron C., Druchok C., Hutton B. i in., Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis during induction phase: a systematic review and network meta-analysis, Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2019, 4(2), 81-92.
<i>Egeberg 2019</i>	Egeberg A., Andersen Y.M.F., Halling-Overgaard A.S. i in., Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis, J Eur Acad Dermatol Venereol 2020, Jan;34(1):39-46
<i>Fahrbach 2021</i>	Fahrbach K., Sarri G., Phillippo D.M. i in., Short-Term Efficacy of Biologic Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and an Enhanced Multinomial Network Meta-Analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2021, Dec;11(6):1965-1998
<i>Howell 2017</i>	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, Ann Pharmacother 2018, Apr;52(4):380-387
<i>Hu 2018</i>	Hu Y., Chen Z., Gong Y. i in., A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, Clin Drug Investig 2018, Mar;38(3):191-199
<i>Jardin 2020</i>	Du Jardin K.G., Hurtado Lopez P., Lange M. i in., Systematic Literature Review and Bucher Indirect Comparison: Tildrakizumab versus Guselkumab, J Health Econ Outcomes Res 2020, Jul 24;7(2):123-129

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Jianzhen 2020</i>	Shi J., Xu J., Chen Y., A network meta-analysis for the comparison of efficacy and safety of interleukin (IL)-23 targeted drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis, <i>Dermatol Ther</i> 2020, Jul;33(4):e13802
<i>Johnson 2021</i>	Johnson, M. C., Heron, C. E., Ghamrawi, R. I. i in.; Speed of Psoriasis Treatment Response for Biologic Agents: A Review of Phase III Clinical Trials. <i>Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> ; 2021; 6(2), 99-105
<i>Leonardi 2022</i>	Leonardi, C.L., See, K., Burge, R. et al. Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to Compare Biologic Drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis. <i>Adv Ther</i> (2022). <a href="https://doi.org/10.1007/s12325-022-02065-w">https://doi.org/10.1007/s12325-022-02065-w</a>
<i>Mahil 2020</i>	Mahil S.K., Ezejimofor M.C., Exton L.S. i in., Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis, <i>Br J Dermatol</i> 2020, Oct;183(4):638-649
<i>Mrowietz 2021</i>	Mrowietz U., Warren R.B., Leonardi C.L. i in., Network meta-analysis of biologic treatments for psoriasis using absolute Psoriasis Area and Severity Index values ≤1, 2, 3 or 5 derived from a statistical conversion method. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021, May;35(5):1161-1175
<i>Nakamura 2017</i>	Nakamura M., Jeon C., Sekhon S., i in. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. <i>Dermatology and Therapy</i> 2017, 7 (3): 281-292
<i>Sandhu 2020</i>	Sandhu V.K., Ighani A., Fleming P. i in., Biologic Treatment in Elderly Patients With Psoriasis: A Systematic Review, <i>J Cutan Med Surg</i> 2020, Mar/Apr;24(2):174-186
<i>Sawyer 2019</i>	Sawyer L.M., Malotki K., Sabry-Grant C., i in., Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response., <i>PLoS One</i> 2019, Aug 14;14(8):e0220868
<i>Sbidian 2021</i>	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021, Issue 4. Art. No.: CD011535
<i>Shear 2021</i>	Shear N.H., Betts K.A., Soliman A.M., i in., Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021, Sep;85(3):572-581
<i>Tada 2020</i>	Tada Y., Watanabe R., Noma H., i in., Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis, <i>J Dermatol Sci</i> 2020, Jul;99(1):53-61
<i>Tao 2020</i>	Tao X. B., Huang Y. Q., Zhou Y. H., Efficacy and safety of guselkumab for the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A metaanalysis of randomized clinical trials, <i>Tropical Journal of Pharmaceutical Research</i> 2020, 19(2), 433-440.
<i>Wang 2019</i>	Wang T.S., Tsai T.F., Biologics switch in psoriasis. <i>Immunotherapy</i> 2019, Apr;11(6):531-541
<i>Wang 2021</i>	Wang C.Y., Foley P., Baker C., Rademaker M. Biological Therapy Interruption and Re-Treatment in Chronic Plaque Psoriasis, <i>J Drugs Dermatol</i> 2021, Oct 1;20(10):1063-1071
<i>Warren 2019</i>	Warren R.B., Gooderham M., Burge R. i in., Comparison of cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: Results from a network meta-analysis, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2020, May;82(5):1138-1149
<i>Warren 2019b</i>	Warren R.B., See K., Burge R. i in., Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2020, Feb;10(1):73-86

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Wright 2021</i>	Wright E., Yasmeen N., Malottki K. i in., Assessing the Quality and Coherence of Network Meta-Analyses of Biologics in Plaque Psoriasis: What Does All This Evidence Synthesis Tell Us? <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021, Feb;11(1):181-220
<i>Xu 2019</i>	Xu S., Zhang X., Pan M. i in., Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis, <i>Int Immunopharmacol</i> 2019, Oct;75:105841
<i>Xu 2021</i>	Xu S., Gao X., Deng J. i in., Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta-analysis, <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2021, Jan;19(1):47-56
<i>Xue 2020</i>	Xue W., Saharia P., Gray E. i in., Efficacy of Brodalumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Canadian Network Meta-Analysis, <i>J Cutan Med Surg</i> 2020, Nov/Dec;24(6):561-572
<i>Yang 2019</i>	Yang E.J., Smith M.P., Ly K. i in., Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis, <i>Drug Des Devel Ther</i> 2019, Jun 18;13:1993-2000
<i>Yang 2020</i>	Yang J, Wang Z, Zhang X. Assessing the Short-Term Efficacy and Safety of Guselkumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Immunol Res.</i> 2020 Jul 17;2020:4975628. doi: 10.1155/2020/4975628. PMID: 32724829; PMCID: PMC7382754.
<i>Yang 2021</i>	Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E., Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review, <i>Am J Clin Dermatol</i> 2021, Mar;22(2):173-192
<i>Yasmeen 2020</i>	Yasmeen N., Sawyer L.M., Malottki K. i in., Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year, <i>J Dermatolog Treat</i> 2022, Feb;33(1):204-218
<b><i>Badania włączone do analizy</i></b>	
<i>Bardazzi 2022</i>	Bardazzi F., Viviani F., Merli Y. i in., Guselkumab for the treatment of psoriasis: a 60-week real-life multicenter retrospective experience, <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2022, Apr 13:1-6
<i>Del Alcázar 2021</i>	Del Alcázar E., López-Ferrer A., Martínez-Doménech Á. i in., Effectiveness and safety of guselkumab for the treatment of psoriasis in real-world settings at 24 weeks: A retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group, <i>Dermatol Ther</i> 2022, Feb;35(2):e15231
<i>Hung 2021</i>	Hung Y.T., Lin Y.J., Chiu H.Y., i in., Impact of previous biologic use and body weight on the effectiveness of guselkumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-world practice, <i>Ther Adv Chronic Dis</i> 2021, Sep 29;12:20406223211046685
<i>Penso 2021</i>	Penso L., Dray-Spira R., Weill A., i in., Association Between Biologics Use and Risk of Serious Infection in Patients With Psoriasis, <i>JAMA Dermatol</i> 2021, Sep 1;157(9):1056-1065
<i>PERSIST (Gerdes 2021)</i>	Gerdes S., Bräu B., Hoffmann M. i in., Real-world effectiveness of guselkumab in patients with psoriasis: Health-related quality of life and efficacy data from the noninterventional, prospective, German multicenter PERSIST trial, <i>J Dermatol</i> 2021, Dec;48(12):1854-1862
<i>PERSIST (Hoffmann 2021)_ab</i>	Hoffmann M., Sticherling M., Korge B. i in., Psoriasis in routine clinical care: Complete skin clearance rates with guselkumab increase through week 52—Results from the real-life PERSIST study, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021, 85(3), AB177
<i>Van Sanden 2020_poster</i>	Van Sanden S., Diels J., Schubert A. in., PBI3 Comparative Efficacy of Guselkumab and Tildrakizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison, <i>Value in Health</i> 2020, 23, S410.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)</i>	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.
<i>VOYAGE 1 (Griffiths 2022)</i>	Griffiths C.E.M., Papp K.A., Song M. i in., Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1, J Dermatolog Treat 2022, Mar;33(2):848-856
<i>VOYAGE 1 (Papp 2018)</i>	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, Sep;32(9):1515-1522
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Armstrong 2019)</i>	Armstrong A.W., Reich K., Foley P., i in., Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies, Am J Clin Dermatol 2019, Feb;20(1):155-164
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)</i>	Blauvelt A., Tsai T.F., Langley R.G., i in., Consistent safety profile with up to 5 years of continuous treatment with guselkumab: Pooled analyses from the phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials of patients with moderate-to-severe psoriasis, J Am Acad Dermatol 2022, Apr;86(4):827-834
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2018)</i>	Foley P., Gordon K., Griffiths C.E.M. i in., Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials, JAMA Dermatol 2018, Jun 1;154(6):676-683
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2021)</i>	Foley P., Reich K., Blauvelt A. i in., Serious Gastrointestinal-Related Adverse Events Among Psoriasis Patients Treated With Guselkumab in VOYAGE 1 and VOYAGE 2, J Drugs Dermatol 2021, Aug 1;20(8):855-860
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Gordon 2018)</i>	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, Jan;178(1):132-139
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)</i>	Reich K., Gordon K.B., Strober B.E. i in., Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2, Br J Dermatol 2021, Dec;185(6):1146-1159
<i>VOYAGE 2 (Gordon 2018)</i>	Gordon K.B., Armstrong A.W., Han C. i in., Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study, J Eur Acad Dermatol Venereol 2018, Nov;32(11):1940-1949
<i>VOYAGE 2 (Gordon 2019)</i>	Gordon K.B., Armstrong A.W., Foley P. i in., Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study, J Invest Dermatol 2019, Dec;139(12):2437-2446.e1
<i>VOYAGE 2 (Reich 2017)</i>	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
<i>VOYAGE 2 (Reich 2020a)</i>	Reich K., Foley P., Han C. i in., Guselkumab improves work productivity in patients with moderate-to-severe psoriasis with or without depression and

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	anxiety: results from the VOYAGE 2 comparator study versus adalimumab, <i>J Dermatolog Treat</i> 2020, Sep;31(6):617-623
<i>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</i>	
<i>ADRReports 2022</i>	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a> (data dostępu: 8.03.2022 r.)
<i>ChPL Tremfya</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf</a> , (data dostępu: 09.03.2022 r.)
<i>EMA EPAR 2017</i>	European Medicines Agency, Assessment Report, Tremfya®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004271/WC500239626.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004271/WC500239626.pdf</a> (data dostępu: 20.05.2022)
<i>EMA RMP 2022</i>	EMA RMP 2022, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tremfya-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tremfya-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (data dostępu: 8.03.2022 r.)
<i>FDA 2020</i>	Food and Drug Administration 2020, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761061s007lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761061s007lbl.pdf</a> (data dostępu: 16.03.2022 r.)
<i>WHO UMC 2022</i>	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 30.03.2022 r.)
<i>Długookresowa ocena skuteczności komparatorów</i>	
<i>CIMPACT (Warren 2021)</i>	Warren R.B., Lebwohl M., Sofen H., i in., <i>Three-year efficacy and safety of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: results from the randomized phase 3 CIMPACT trial</i> , <i>JEADV</i> , 35, 2398–2408, 2021
<i>REALITY (Shear 2014)</i>	Shear N.H., Hartmann M., Toledo-Bahena M., i in., <i>Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice</i> , <i>British Journal of Dermatology</i> , 171, pp631–641, 2014
<i>reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Thaci 2021)</i>	Thaci D., Piaserico S., Warren R.B., i in., <i>Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2)</i> , <i>British Journal of Dermatology</i> , 185, pp323–334, 2021
<i>REVEAL (Gordon 2012)</i>	Gordon K., Papp K., Poulin Y., i in., <i>Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL</i> , <i>J Am Acad Dermatol</i> , 66:241-51, 2012
<i>Tyring 2007</i>	Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y., i in., <i>Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis</i> , <i>Arch Dermatol.</i> , 143:719-726, 2007